

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo n. 4243825

a nome di:

Amgen Inc.

Cytokinetics, Inc.

**"Omecamtiv mecarbil per il trattamento dell'insufficienza cardiaca in gruppi selezionati di pazienti"**

## DESCRIZIONE

### **RIFERIMENTO INCROCIATO A DOMANDE CORRELATE**

Questa domanda rivendica la priorità e il beneficio della domanda di brevetto provvisorio U.S. n. 63/112.995, depositata il 12 novembre 2020, della domanda di brevetto provvisorio U.S. n. 63/154.077, depositata il 26 febbraio 2021, della domanda di brevetto provvisorio U.S. n. 63/187.084, depositata l'11 maggio 2021, della domanda di brevetto provvisorio U.S. n. 63/202.873, depositata il 28 giugno 2021, e della domanda di brevetto provvisorio U.S. n. 63/203.436, depositata il 22 luglio 2021.

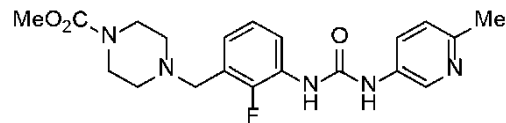
### **FONDAMENTO**

Il sarcomero cardiaco è l'unità di base della contrazione muscolare nel cuore. Il sarcomero cardiaco è una struttura citoscheletrica altamente ordinata composta da miosina, actina e un insieme di proteine regolatrici. La scoperta e lo sviluppo di piccole molecole attivatrici della miosina muscolare cardiaca porterebbe a promettenti trattamenti per l'insufficienza cardiaca acuta e cronica. La miosina del muscolo cardiaco è la proteina motrice citoscheletrica della cellula muscolare cardiaca. È direttamente responsabile della conversione dell'energia chimica in forza meccanica, determinando la contrazione del muscolo cardiaco.

Gli attuali agenti inotropi positivi, come gli agonisti dei recettori beta-adrenergici o gli inibitori dell'attività della fosfodiesterasi, aumentano la concentrazione di calcio intracellulare, aumentando così la contrattilità del sarcomero cardiaco. Tuttavia, l'aumento dei livelli di calcio aumenta la velocità di contrazione del muscolo cardiaco e accorcia il tempo di eiezione sistolica, il che è stato associato a effetti collaterali potenzialmente letali. Al contrario, gli attivatori della miosina del muscolo cardiaco funzionano con un meccanismo che stimola direttamente l'attività della proteina motrice miosina del muscolo cardiaco, senza aumentare la concentrazione di calcio intracellulare. Accelerano il passaggio limitante del ciclo enzimatico della miosina e la spostano a favore dello stato di produzione di forza. Anziché aumentare la velocità di contrazione cardiaca, questo meccanismo invece allunga il tempo di eiezione sistolica, il che aumenta la contrattilità del muscolo cardiaco e della gittata cardiaca potenzialmente in modo più efficiente in termini di ossigeno.

Una caratteristica dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta è la diminuzione della funzione

sistolica che porta a una riduzione della gittata cardiaca e a un aumento delle pressioni di riempimento. Ad oggi, nessun farmaco che agisca direttamente sulla funzione sistolica ha migliorato gli esiti. Gli attivatori della miosina cardiaca sono una classe di miotropi che migliorano la funzione del miocardio aumentando direttamente la funzione del sarcomero cardiaco. Omecamtiv mecarbil aumenta la contrattilità cardiaca legandosi selettivamente alla miosina cardiaca, aumentando il numero di generatori di forza (teste della miosina) che possono legarsi al filamento di actina e andare incontro al colpo di forza (power stroke) una volta iniziato il ciclo cardiaco. Nei primi studi clinici usando la somministrazione endovenosa a breve termine, omecamtiv mecarbil ha migliorato le prestazioni cardiache. Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica con frazione di eiezione ridotta, il trattamento con omecamtiv mecarbil per 20 settimane ha aumentato la funzione sistolica ventricolare sinistra, ha ridotto il volume sistolico e diastolico ventricolare sinistro, che suggerisce un benefico rimodellamento cardiaco inverso, e ha ridotto le concentrazioni del peptide natriuretico e la frequenza cardiaca. Il brevetto U.S. n. 7.507.735 divulga un genere di composti, incluso l'omecamtiv mecarbil (AMG 423, CK-1827452), avente la struttura:



Omecamtiv mecarbil (OM) è un attivatore diretto della miosina cardiaca, primo nella sua categoria, che mira direttamente i meccanismi contrattili dei miociti cardiaci, con l'obiettivo di potenziare l'efficienza della contrazione miocardica nei pazienti affetti da una condizione cardiovascolare, come l'insufficienza cardiaca. Sono state sviluppate molte terapie che migliorano gli esiti cardiovascolari nei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFREF). Tuttavia, nessuno dei farmaci attualmente disponibili migliora direttamente il difetto centrale dell'HFREF, la ridotta funzione sistolica. Inoltre, una grave compromissione della funzione sistolica è spesso associata a una pressione arteriosa più bassa e a una maggiore difficoltà a tollerare le dosi target delle terapie mediche raccomandate dalle linee guida. I miotropi rappresentano una nuova classe di farmaci che migliorano la funzione del miocardio aumentando direttamente la funzione dei sarcomeri cardiaci. L'attivatore della miosina cardiaca, omecamtiv mecarbil, è il primo di questa classe e aumenta la funzione

sistolica facilitando selettivamente l'interazione actina-miosina, aumentando la forza contrattile senza alterare il transiente del calcio del cardiomiocita.

Nonostante i significativi miglioramenti della prognosi con la terapia medica contemporanea, l'HF con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) rimane una sindrome clinica progressiva e molti pazienti sviluppano un peggioramento nel tempo nonostante il trattamento ottimale basato sulle linee guida. La nomenclatura per descrivere questi pazienti è varia e include "HF avanzata", "HF grave", "HF refrattaria" o "HF in stadio D". Indipendentemente dalla terminologia, questi pazienti hanno un elevato carico di sintomi, ricoveri ricorrenti per HF, un'alta mortalità e rappresentano una grande percentuale dei costi totali delle cure per HF. Con il progredire dell'HF, molti pazienti diventano progressivamente intolleranti al blocco neuro-ormonale con beta-bloccanti o modulatori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) a causa dell'ipotensione o della disfunzione renale, limitando le loro opzioni di terapia medica. I pazienti selezionati con HF avanzata possono essere candidati ad altre terapie, come il trapianto cardiaco o il supporto cardiaco meccanico, ma queste terapie sono costose, altamente invasive e hanno una disponibilità limitata. La terapia inotropa endovenosa può essere utilizzata per la palliazione dei sintomi in pazienti selezionati, ma può essere associata a un aumento della mortalità. Pertanto, esiste un chiaro bisogno insoddisfatto di terapie mediche croniche efficaci e sicure per i pazienti con stadi più avanzati di HF.

L'identificazione di farmaci sicuri che aumentino le prestazioni cardiache è stato un obiettivo delle terapie per l'insufficienza cardiaca per più di un secolo, ma quelli che sono stati sviluppati hanno costantemente aumentato l'incidenza di ischemia miocardica, aritmie ventricolari o morte a causa del loro meccanismo che aumenta i transienti del calcio intracellulare. Come attivatore selettivo della miosina cardiaca, l'omecamtiv mecarbil ha dimostrato di non avere alcun effetto su questi transienti.

Nonostante gli sviluppi precedenti in questo settore, rimane la necessità di trattare l'insufficienza cardiaca nei pazienti.

WO 2019/006235 descrive "metodi di trattamento di un soggetto con insufficienza cardiaca, che comprendono la somministrazione al soggetto di una dose iniziale di attivatore del sarcomero cardiaco (CSA) per un periodo di

tempo iniziale e la successiva somministrazione al soggetto di una dose di CSA basata sulla concentrazione plasmatica del soggetto del CSA al termine del periodo di tempo iniziale".

*JACC: Heart Failure* 2020, **8**(4), 329 descrive il progetto dello studio GALACTIC-HF (Global Approach to Lowering Adverse Cardiac outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure), che ha lo scopo di "esaminare se l'aumento selettivo della contrattilità cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta determini un miglioramento degli esiti clinici".

*Eur. J. Heart. Fail.* 2020, **22**(11), 2160 descrive le "caratteristiche di base dei partecipanti allo studio GALACTIC-HF e il loro confronto con altri studi contemporanei".

*Exp. Opin. Invest. Drugs* 2015, **25**(1), 117 descrive la "chimica, la farmacocinetica, l'efficacia clinica e la sicurezza di omecantiv mecarbil".

*The Lancet* 2016, **388**(10062), 2895 descrive "la farmacocinetica e gli effetti di omecantiv mecarbil sulla funzione e sulla struttura cardiaca".

*New Engl. J. Med.* 2020, **384**(2), 105 descrive gli esiti dello "studio randomizzato, controllato con placebo, di fase 3 Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes through Improving Contractility in Heart Failure (GALACTIC-HF)" che è stato progettato "per valutare se il trattamento con omecantiv mecarbil in pazienti con insufficienza cardiaca che avevano una frazione di eiezione ridotta ridurrebbe il rischio di eventi di insufficienza cardiaca e morte cardiovascolare". Questo articolo è stato pubblicato originariamente il 13 novembre 2020, dopo la data di deposito della domanda di brevetto provvisorio U.S. 63/112.995, il 12 novembre 2020, da cui questa domanda rivendica la priorità.

## SOMMARIO

La presente invenzione è definita come nelle rivendicazioni allegate e riguarda omecantiv mecarbil, o un suo idrato, un sale o un sale di un idrato, per l'uso nei metodi di trattamento dell'insufficienza cardiaca in un paziente con una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) inferiore al 28% (come inferiore al 25% o inferiore al 22%) che comprendono la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di omecantiv mecarbil o di un suo idrato, un sale o un sale di un idrato, come descritto qui.

La presente invenzione riguarda anche omecamtiv mecarbil, o un suo idrato, un sale o un sale di un idrato, per l'uso nei metodi di trattamento dell'insufficienza cardiaca in un paziente che non presenta fibrillazione atriale o flutter atriale, che comprendono la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di omecamtiv mecarbil o di un suo idrato, un sale o un sale di un idrato, come descritto qui.

La presente invenzione riguarda anche omecamtiv mecarbil, o un suo idrato, un sale o un sale di idrato, per l'uso nei metodi di trattamento dell'insufficienza cardiaca in un paziente con bassa pressione arteriosa, che comprendono la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di omecamtiv mecarbil o di un suo idrato, un suo sale o un suo sale di idrato, come descritto qui.

#### **BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE**

La Figura 1A mostra l'endpoint primario nella popolazione di pazienti valutata, in cui l'endpoint primario era il composito del tempo a un evento di insufficienza cardiaca o di morte cardiovascolare, a seconda di quale si verificasse per primo.

La Figura 1B mostra l'incidenza di morte cardiovascolare nella popolazione di pazienti valutata.

La Figura 1C mostra l'incidenza degli eventi di insufficienza cardiaca nella popolazione di pazienti valutata.

La Figura 1D mostra l'incidenza di tutti i decessi nella popolazione di pazienti valutata.

Le Figure 2A, 2B e 2C mostrano l'esito primario dello studio come combinazione di eventi di insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare, secondo i sottogruppi che sono stati prespecificati nel protocollo. La razza è stata auto-riportata dai pazienti. I sottogruppi di NT-proBNP al basale escludono i soggetti in fibrillazione/flutter atriale al momento dello screening.

La Figura 3 mostra un approccio di propagazione dei test di molteplicità.

La Figura 4 mostra il progetto di uno studio clinico di omecamtiv mecarbil.

La Figura 5 mostra un pattern di diffrazione dei raggi X da polveri (XRPD) per la forma A di omecamtiv mecarbil dicloridrato monoidrato.

La Figura 6 mostra una XRPD di una forma di sale dicloridrato idrato di omecamtiv mecarbil, inclusa la forma B, a temperature variabili.

La Figura 7 mostra una XRPD di una forma di sale dicloridrato idrato di omecantiv mecarbil, inclusa la forma C, a condizioni di umidità relativa variabili.

La Figura 8A mostra un miglioramento progressivamente maggiore dell'endpoint primario combinato (EPC) con la diminuzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), come indicato dal rapporto di rischio in continuo miglioramento.

La Figura 8B mostra che l'incidenza dell'endpoint primario combinato (EPC) è aumentata con la diminuzione della frazione di eiezione (EF) e omecantiv mecarbil (cerchi) ha prodotto riduzioni assolute sempre maggiori del EPC con la diminuzione dell'EF rispetto al placebo (asterischi).

La Figura 9 mostra l'analisi della frazione di eiezione come variabile continua (effetto di interazione,  $p = 0,004$ ) che ha dimostrato un effetto di trattamento progressivamente maggiore di omecantiv mecarbil con la diminuzione della frazione di eiezione (EF).

La Figura 10A mostra che la differenza nell'incidenza dell'endpoint primario combinato è aumentata in modo sproporzionato tra i gruppi di trattamento con placebo (asterischi) e omecantiv mecarbil (cerchi) con frazioni di eiezione inferiori.

La Figura 10B mostra che la riduzione del rischio assoluto con omecantiv mecarbil aumenta progressivamente con la diminuzione della frazione di eiezione (EF).

La Figura 11A mostra che l'effetto benefico del trattamento con omecantiv mecarbil sull'esito primario è stato guidato principalmente dalla riduzione significativa degli eventi di insufficienza cardiaca.

La Figura 11B mostra che il tasso di incidenza dei ricoveri per insufficienza cardiaca aumenta con la diminuzione della frazione di eiezione sia nei pazienti trattati con placebo (asterischi) che con omecantiv mecarbil (cerchi), ma è stato significativamente influenzato dal trattamento con omecantiv mecarbil e ha mostrato una riduzione progressivamente maggiore nella differenza assoluta con la diminuzione della frazione di eiezione.

La Figura 12A mostra che l'OM non ha avuto alcun effetto complessivo sulla morte cardiovascolare, né nell'intera popolazione, né in funzione della frazione di eiezione (EF) basale.

La Figura 12B mostra che con l'OM l'incidenza di morte cardiovascolare è aumentata in modo comparabile nei bracci sia placebo (asterischi) sia omecamtiv mecarbil (cerchi) al diminuire della frazione di eiezione (EF).

La Figura 13A mostra la distribuzione delle frazioni di eiezione basali in GALACTIC-HF.

La Figura 13B mostra la distribuzione delle frazioni di eiezione in GALACTIC-HF.

La Figura 14A mostra le curve di Kaplan-Meier che confrontano i pazienti con e senza insufficienza cardiaca (HF) più avanzata per ciascun endpoint (morte CV o evento di HF)

La Figura 14B mostra le curve di Kaplan-Meier che confrontano i pazienti con e senza insufficienza cardiaca (HF) più avanzata per ciascun endpoint (morte CV).

La Figura 15A mostra i tassi di eventi per gli endpoint primari in base all'assegnazione del trattamento e ai criteri di insufficienza cardiaca avanzata (HF) soddisfatti (criteri specifici di HF avanzata).

La Figura 15B mostra i tassi di eventi per gli endpoint primari in base all'assegnazione del trattamento e ai criteri di insufficienza cardiaca (HF) avanzata soddisfatti (numero totale di criteri di HF avanzata soddisfatti).

La Figura 16A mostra gli esiti in base all'NT-proBNP basali nella popolazione di analisi prespecificata (assenza di fibrillazione atriale/flutter basale) randomizzata (esito composto primario) (placebo - asterischi; omecamtiv mecarbil - cerchi).

La Figura 16B mostra gli esiti in base all'NT-proBNP basale nella popolazione di analisi prespecificata (senza fibrillazione/flutter atriale basale) randomizzata (ricovero per HF) (placebo - asterischi; omecamtiv mecarbil - cerchi).

La Figura 16C mostra gli esiti in base all'NT-proBNP basale nella popolazione di analisi prespecificata (senza fibrillazione/flutter atriale basale) randomizzata (morte CV) (placebo - asterischi; omecamtiv mecarbil - cerchi).

La Figura 16D mostra gli esiti in base all'NT-proBNP basale nella popolazione di analisi prespecificata (assenza di fibrillazione atriale/flutter basale) randomizzata (mortalità per tutte le cause) (placebo - asterischi; omecamtiv mecarbil - cerchi).

La Figura 17A mostra gli esiti in base all'NT-proBNP basale nella popolazione di analisi prespecificata in tutti i pazienti randomizzati (esito combinato primario) (placebo - asterischi; omecamtiv mecarbil - cerchi).

La Figura 17B mostra gli esiti in base all'NT-proBNP basale nella popolazione di analisi prespecificata in tutti i pazienti randomizzati (ricovero per HF) (placebo - asterischi; omecamtiv mecarbil - cerchi).

La Figura 17C mostra gli esiti in base all'NT-proBNP basale nella popolazione di analisi prespecificata in tutti i pazienti randomizzati (morte CV) (placebo - asterischi; omecamtiv mecarbil - cerchi).

La Figura 17D mostra gli esiti in base all'NT-proBNP basale nella popolazione di analisi prespecificata in tutti i pazienti randomizzati (mortalità per tutte le cause) (placebo - asterischi; omecamtiv mecarbil - cerchi).

La Figura 18A mostra l'effetto del trattamento randomizzato sugli esiti in base alla concentrazione basale di NT-proBNP (mostrata come misura continua) nella popolazione di analisi prespecificata (assenza di fibrillazione atriale/flutter basale) randomizzata (esito combinato primario).

La Figura 18B mostra l'effetto del trattamento randomizzato sugli esiti in base alla concentrazione basale di NT-proBNP (mostrata come misura continua) nella popolazione di analisi prespecificata (assenza di fibrillazione/flutter atriale basale) randomizzata (ricovero per HF).

La Figura 18C mostra l'effetto del trattamento randomizzato sugli esiti in base alla concentrazione basale di NT-proBNP (mostrata come misura continua) nella popolazione di analisi prespecificata (assenza di fibrillazione atriale/flutter basale) randomizzata (morte CV).

La Figura 18D mostra l'effetto del trattamento randomizzato sugli esiti in base alla concentrazione basale di NT-proBNP (mostrata come misura continua) nella popolazione di analisi prespecificata (assenza di fibrillazione atriale/flutter basale) randomizzata (mortalità per tutte le cause).

La Figura 19A mostra l'effetto del trattamento randomizzato sugli esiti in base alla concentrazione basale di NT-proBNP (mostrata come misura continua) nella popolazione di analisi prespecificata in tutti i pazienti randomizzati (esito combinato primario).

La Figura 19B mostra l'effetto del trattamento randomizzato sugli esiti in base alla concentrazione basale di NT-proBNP (indicata come misura continua) nella popolazione di analisi prespecificata in tutti i pazienti randomizzati (ricovero per HF).

La Figura 19C mostra l'effetto del trattamento randomizzato sugli esiti in base alla concentrazione basale di NT-

proBNP (mostrata come misura continua) nella popolazione di analisi prespecificata in tutti i pazienti randomizzati (morte CV).

La Figura 19D mostra l'effetto del trattamento randomizzato sugli esiti in base alla concentrazione basale di NT-proBNP (indicata come misura continua) nella popolazione di analisi prespecificata in tutti i pazienti randomizzati (mortalità per tutte le cause).

La Figura 20A mostra l'effetto di omecamtiv mecarbil, rispetto al placebo, sull'NT-proBNP dopo la randomizzazione nella popolazione di analisi prespecificata (assenza di fibrillazione/flutter atriale basale e tutte le concentrazioni di NT-proBNP).

La Figura 20B mostra l'effetto di omecamtiv mecarbil, rispetto al placebo, sull'NT-proBNP dopo la randomizzazione nella popolazione di analisi prespecificata (assenza di fibrillazione/flutter atriale basale, NT-proBNP > mediana).

La Figura 20C mostra l'effetto di omecamtiv mecarbil, rispetto al placebo, sull'NT-proBNP dopo la randomizzazione nella popolazione di analisi prespecificata (assenza di fibrillazione/flutter atriale basale, NT-proBNP  $\leq$  mediano).

La Figura 20D mostra l'effetto di omecamtiv mecarbil, rispetto al placebo, sull'NT-proBNP in tutti i pazienti randomizzati (tutte le concentrazioni di NT-proBNP).

La Figura 20E mostra l'effetto di omecamtiv mecarbil, rispetto al placebo, sull'NT-proBNP in tutti i pazienti randomizzati (NT-proBNP > mediana).

La Figura 20F mostra l'effetto di omecamtiv mecarbil, rispetto al placebo, sull'NT-proBNP in tutti i pazienti randomizzati (NT-proBNP  $\leq$  mediano).

La Figura 21A mostra la percentuale di pazienti con AFF in funzione della percentuale di LVEF.

La Figura 21B mostra l'effetto di omecamtiv mecarbil nei pazienti con o senza AFF che stavano ricevendo o non stavano ricevendo digossina.

La Figura 21C mostra l'effetto di omecamtiv mecarbil nei pazienti con o senza AFF sulla mortalità, per morte cardiovascolare o per tutte le cause, e sul ricovero per insufficienza cardiaca.

La Figura 21D mostra l'effetto di omecamtiv mecarbil nei pazienti con o senza AFF che stavano ricevendo o non stavano ricevendo digossina sulla mortalità, per morte cardiovascolare o per tutte le cause, e sul ricovero per insufficienza cardiaca.

La Figura 21E mostra l'effetto di omecamtiv mecarbil nei pazienti con AFF rispetto al placebo sulla comparsa di eventi avversi gravi.

La Figura 21F mostra i profili farmacocinetici concentrazione-tempo di media aritmetica per la somministrazione di digossina da sola e di digossina con omecamtiv mecarbil.

La Figura 21G mostra i parametri farmacocinetici di media geometrica per la somministrazione di digossina da sola e di digossina con omecamtiv mecarbil.

La Figura 22 mostra le curve di Kaplan-Meier per l'endpoint primario combinato per quartile di EF.

La Figura 23A mostra gli esiti in base alla pressione arteriosa sistolica (SBP) basale in tutti i pazienti randomizzati (esito composito primario) (placebo - asterischi; omecamtiv mecarbil - cerchi).

La Figura 23B mostra l'effetto del trattamento di omecamtiv mecarbil sugli esiti primari composti in base alla pressione arteriosa sistolica (SBP) basale.

La Figura 24 mostra l'incidenza di ictus (eventi di ictus fatale e non fatale) in tutti i pazienti randomizzati.

La Figura 25 mostra l'effetto del trattamento di omecamtiv mecarbil in pazienti con o senza anamnesi di ictus rispetto al placebo sulla comparsa di ictus (eventi di ictus fatale e non fatale) (placebo - asterischi; omecamtiv mecarbil - cerchi).

La Figura 26 mostra l'effetto del trattamento di omecamtiv mecarbil in pazienti con o senza anamnesi di fibrillazione atriale rispetto al placebo sulla comparsa di ictus (eventi di ictus fatale e non fatale) (placebo - asterischi; omecamtiv mecarbil - cerchi).

La Figura 27 mostra l'effetto del trattamento di omecamtiv mecarbil nei pazienti senza fibrillazione atriale/flutter atriale (AFF) allo screening e in quelli senza anamnesi di AFF rispetto al placebo sulla comparsa di AFF di nuova insorgenza (placebo - asterischi; omecamtiv mecarbil - cerchi).

## **DESCRIZIONE DETTAGLIATA**

L'invenzione, come definito nelle rivendicazioni allegate, riguarda l'omecamtiv mecarbil, o un suo idrato, un sale o un sale di un idrato per l'uso nei metodi di trattamento dell'insufficienza cardiaca in un paziente avente una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) inferiore al 28%, un paziente che non presenta fibrillazione atriale o flutter atriale, o un paziente con bassa pressione arteriosa, in cui il metodo comprende la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace dell'omecamtiv mecarbil, o di un suo idrato, sale o sale di un idrato.

Come usato qui, i riferimenti ai metodi di trattamento dovrebbero essere interpretati in riferimento ai composti e/o alle composizioni pertinenti, ad es. omecamtiv mecarbil, o un suo idrato, un sale o un sale di un idrato, per l'uso in tali metodi. La presente divulgazione fornisce metodi di trattamento dell'insufficienza cardiaca in un paziente che comprendono la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di omecamtiv mecarbil, come descritto qui. In vari casi, i metodi qui divulgati includono, ad es. il trattamento dell'insufficienza cardiaca in pazienti che hanno altre condizioni cardiovascolari, come i pazienti aventi frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) inferiore al 28%, i pazienti che non hanno fibrillazione atriale o flutter atriale, i pazienti aventi insufficienza cardiaca classificata come di classe III o IV secondo la classificazione della New York Heart Association, i pazienti aventi insufficienza cardiaca ischemica, i pazienti che hanno avuto un infarto miocardico, i pazienti aventi un livello di NT-proBNP superiore alla mediana o i pazienti aventi frazione di eiezione ridotta (HFrEF).

La presente divulgazione fornisce metodi di trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione ridotta che ricevono una terapia medica e con dispositivi in base alle linee guida. Inoltre, i metodi divulgati forniscono una riduzione statisticamente significativa del rischio dell'esito combinato primario di un evento di insufficienza cardiaca o di morte per cause cardiovascolari. Questo effetto è evidente dopo circa 3 mesi di trattamento e persiste per un periodo di tempo (ad es. 3 anni dopo il trattamento) senza evidenza di un aumento del rischio di eventi ischemici miocardici, aritmie ventricolari o morte per cause cardiovascolari o per tutte le cause. Come descritto qui, un paziente sottoposto a un metodo come quello divulgato qui può presentare una riduzione dei livelli di NT-proBNP rispetto al placebo.

I pazienti trattati con i metodi divulgati presentano approssimativamente le stesse percentuali di ischemia miocardica, aritmie ventricolari e morte tra i gruppi di trattamento in quasi 7.500 pazienti - anni di follow-up, il che suggerisce che il trattamento con omecamtiv mecarbil non aumenta il rischio di questi effetti avversi clinici. Insieme all'assenza di effetti dannosi sulla pressione arteriosa, sulla frequenza cardiaca, sulle concentrazioni di creatinina o di potassio, ciò supporta la scoperta che il meccanismo di targeting selettivo del sarcomero cardiaco con omecamtiv mecarbil è un approccio sicuro per migliorare la funzione cardiaca.

Come usato qui, "trattamento" o "trattare" indica qualsiasi trattamento di una malattia in un paziente, inclusi: a) prevenire la malattia, cioè far sì che i sintomi clinici della malattia non si sviluppino; b) inibire la malattia; c) rallentare o arrestare lo sviluppo dei sintomi clinici; e/o d) attenuare la malattia, cioè indurre la regressione dei sintomi clinici. Il trattamento di malattie e disturbi qui intende anche includere la somministrazione profilattica di una formulazione farmaceutica qui descritta a un soggetto (cioè un animale, preferibilmente un mammifero, in modo massimamente preferibile un umano) che si ritiene necessiti di un trattamento preventivo, come, per esempio, l'insufficienza cardiaca cronica.

Come usato qui, l'espressione "quantità terapeuticamente efficace" indica una quantità efficace, quando somministrata a un paziente umano o non umano, per trattare una malattia, ad es. una quantità terapeuticamente efficace può essere una quantità sufficiente a trattare una malattia o un disturbo responsivo all'attivazione della miosina. La quantità terapeuticamente efficace può essere accertata sperimentalmente, per esempio dosando la concentrazione ematica dell'entità chimica, o teoricamente, calcolando la biodisponibilità.

#### Popolazioni di pazienti

La presente divulgazione fornisce metodi di trattamento dell'insufficienza cardiaca in pazienti che ne hanno bisogno. I metodi divulgati forniscono una riduzione della combinazione di eventi di insufficienza cardiaca o di morte cardiovascolare senza evidenza di segnali avversi di sicurezza in un'ampia gamma di pazienti, inclusi i pazienti con sintomi di insufficienza cardiaca da moderata a grave e con una frazione di eiezione, una pressione arteriosa sistolica e una funzione renale inferiori. In vari casi, un paziente con insufficienza cardiaca presenta una riduzione del rischio complessivo dell'8% quando gli viene somministrato omecamtiv mecarbil come divulgato

qui, rispetto al controllo con placebo.

In alcune forme di realizzazione, il trattamento dell'insufficienza cardiaca nei pazienti che ne hanno bisogno può determinare una riduzione del rischio di ricovero per insufficienza cardiaca e/o di morte cardiovascolare, nonché altri benefici, inclusa la riduzione della frequenza cardiaca, dell'ictus e/o delle concentrazioni di peptidi natriuretici.

In un altro aspetto, la presente divulgazione fornisce anche metodi per ridurre la frequenza cardiaca, ridurre il rischio di ictus, ridurre il rischio di ricovero per insufficienza cardiaca, ridurre il rischio di morte cardiovascolare e/o ridurre/diminuire le concentrazioni di peptidi natriuretici (*ad es.*, i livelli di NT-proBNP) nei pazienti aventi insufficienza cardiaca.

Sebbene siano stati sviluppati diversi farmaci per migliorare l'inotropia, l'omecattiv mecarbil è il primo farmaco ad aumentare specificamente la funzione sistolica mirando al sarcomero, senza effetti diretti vascolari, elettrofisiologici o neurormonali e senza aumentare la mortalità. Esercita questo effetto legandosi selettivamente alla miosina, stabilizzando il suo braccio di leva in una posizione di innesco determinando l'accumulo di teste di miosina cardiaca nello stato di pre-powerstroke prima dell'inizio della contrazione cardiaca. Questo meccanismo aumenta il numero di generatori di forza (teste di miosina) che possono legarsi al filamento di actina e andare incontro a powerstroke una volta iniziato il ciclo cardiaco senza alterare il transiente del calcio del cardiomiocita. Inoltre, il trattamento con omecattiv mecarbil è stato associato a maggiori riduzioni degli eventi di insufficienza cardiaca nei pazienti con una frazione di eiezione basale inferiore. In combinazione con l'elevato rischio di eventi di insufficienza cardiaca in questi pazienti, i pazienti trattati con omecattiv mecarbil hanno mostrato un effetto relativo del trattamento ancora maggiore e una riduzione del rischio assoluto progressivamente maggiore per l'endpoint primario combinato di eventi di insufficienza cardiaca e morte cardiovascolare con una frazione di eiezione basale inferiore. Questi risultati supportano l'idea che alcune sottopopolazioni di pazienti con insufficienza cardiaca, come i pazienti con insufficienza cardiaca più grave, possano trarre un maggiore beneficio clinico dalla terapia con attivatore della miosina cardiaca.

*Pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) inferiore al 35%:* in alcuni casi, il paziente con

insufficienza cardiaca è colui che presenta anche una frazione di eiezione inferiore (frazione di eiezione  $\leq 35\%$ ), prima dell'inizio della terapia con omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, i pazienti hanno un'eiezione ventricolare sinistra inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 35%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 30%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 28%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 25%, o inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 22% (ad es., 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%, o inferiore a qualsiasi tra il 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%). In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, i pazienti hanno un'eiezione ventricolare sinistra inferiore o uguale al 22%, inferiore o uguale al 28%, o tra il 23% e il 28%.

Una frazione di eiezione più bassa può essere correlata ad altre caratteristiche del paziente. In un ampio studio clinico, se valutati per quartili, i pazienti con frazioni di eiezione più basse erano più giovani, più probabilmente maschi e non bianchi, e avevano minori probabilità di essere arruolati nell'Europa orientale o in Russia e maggiori probabilità di essere arruolati negli Stati Uniti, in Canada, nell'Europa occidentale, in Sudafrica o in Australasia. I pazienti con una frazione di eiezione inferiore avevano maggiori probabilità di avere un'etiologia non ischemica dell'insufficienza cardiaca, una classe funzionale NYHA III/IV, un indice di massa corporea inferiore, una pressione arteriosa sistolica più bassa, una frequenza cardiaca più alta, un NT-proBNP più alto, una troponina cardiaca I più alta e avevano minori probabilità di avere coronaropatia, ipertensione, diabete mellito di tipo 2 o fibrillazione atriale/flutter. Una frazione di eiezione più bassa era associata a un maggior carico di sintomi nei pazienti arruolati come pazienti ricoverati (KCCQ-TSS più basso), ma non c'erano differenze significative nei pazienti ambulatoriali. I pazienti con frazioni di eiezione inferiori hanno fatto un uso maggiore di ARNi, ivabradina, glicosidi digitalici, terapia di risincronizzazione cardiaca e defibrillatori cardioverter impiantabili rispetto ai pazienti con frazioni di eiezione superiori. Di conseguenza, in una qualsiasi delle forme di realizzazione qui fornite, i pazienti possono avere una o più delle caratteristiche sopra menzionate.

In un aspetto, viene fornito qui un metodo di trattamento dell'insufficienza cardiaca in un paziente avente insufficienza cardiaca che presenta anche una frazione di eiezione inferiore. In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo di trattamento dell'insufficienza cardiaca in un paziente avente insufficienza cardiaca che presenta anche una frazione di eiezione inferiore mediante la somministrazione di omecantiv mecarbil, in cui la somministrazione determina una riduzione del rischio, per esempio, alla comparsa o nel tempo all'evento di insufficienza cardiaca o di morte cardiovascolare. In un ampio studio clinico, l'aumento selettivo della funzione sistolica nei pazienti con HFrEF ha migliorato gli esiti cardiovascolari (endpoint primario combinato: HR, 0,92;  $p = 0,025$ ), principalmente attraverso la riduzione degli eventi di insufficienza cardiaca. Omecantiv mecarbil ha fornito un beneficio progressivamente maggiore riducendo gli eventi di insufficienza cardiaca nei pazienti con una frazione di eiezione basale inferiore, tanto che i pazienti con una frazione di eiezione inferiore alla mediana ( $\leq 28\%$ ) hanno avuto una riduzione del 16% dell'endpoint primario. I pazienti con frazione di eiezione nel più basso quartile hanno avuto una riduzione del rischio relativo del 17% e una riduzione del rischio assoluto di 7,4 eventi per 100 anni-paziente (NNT per 3 anni = 11,8) per l'endpoint primario combinato.

In alcune forme di realizzazione, il trattamento nei pazienti con frazione di eiezione inferiore è efficace per fornire una riduzione del rischio rispetto al placebo. La riduzione del rischio può essere una riduzione del rischio relativo e/o riduzione del rischio assoluto. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio è misurata come tasso di eventi per 100 anni-paziente. Un evento può essere un primo evento di insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare. In vari casi, i pazienti con LVEF inferiore o uguale al 28% hanno avuto una riduzione del 16% nel tempo al primo evento di insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio può essere una riduzione del rischio assoluto e/o riduzione del rischio relativo, in pazienti con EF inferiore al 28% o inferiore al 22%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio assoluto è di almeno 5 eventi per 100 anni-paziente (*ad es.*, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5 eventi per 100 anni-paziente). In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio assoluto è di 7,4 eventi per 100 anni-paziente. In alcune forme di realizzazione, il trattamento è efficace a fornire una riduzione del

rischio relativo di almeno il 10% (*ad es.*, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%) In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 15%.

In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 17%. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il tempo al primo evento di insufficienza cardiaca in un paziente con eiezione ventricolare sinistra inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 35%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 30%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 28%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 25%, o inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 22% (ad es., 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, o 10%, o inferiore a qualsiasi tra il 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%) somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In particolari forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 28%. In particolari forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 22%.

In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il numero o la frequenza di eventi di insufficienza cardiaca (ad es., ricoveri per insufficienza cardiaca) in un paziente avente eiezione ventricolare sinistra inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 35%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 30%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 28%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 25%, o inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 22%, i (ad es., 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, o 10%, o inferiore a qualsiasi tra il 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%) somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In particolari forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 28%. In particolari forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 22%. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il rischio di morte cardiovascolare in un paziente avente eiezione ventricolare sinistra inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 35%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 30%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 28%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 25%, o inferiore o uguale al (ad es.,

inferiore al) 22% (ad es., 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, o 10%, o inferiore a uno qualsiasi tra il 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%) somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In particolari forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 28%. In particolari forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 22%.

È stato inoltre osservato che i pazienti con una frazione di eiezione inferiore presentavano una maggiore riduzione dell'NT-proBNP dopo il trattamento con omecamtiv mecarbil. In un ampio studio clinico, la somministrazione di omecamtiv mecarbil ha determinato una maggiore riduzione dell'NT-proBNP al diminuire della frazione di eiezione, con una riduzione del 22% dell'NT-proBNP nella settimana 24 nel quartile di EF più basso ( $\leq 22\%$ ). Di conseguenza, vengono forniti metodi per il trattamento dell'insufficienza cardiaca in pazienti aventi LVEF inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 35%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 30%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 28%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 25% o inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 22% (ad es., 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, o 10%, o inferiore a qualsiasi tra il 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%), in cui la somministrazione di omecamtiv mecarbil riduce il livello di NT-proBNP del paziente rispetto al basale. In particolari forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 28%. In particolari forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 22%. In alcune di tali forme di realizzazione il livello di NT-proBNP del paziente si riduce di almeno il 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50%. In alcune forme di realizzazione, il livello di NT-proBNP è ridotto a meno di 2500, 2400, 2300, 2200, 2100, 2000, 1900, 1800, 1700, 1600 o 1500 pg/ml in un paziente avente eiezione ventricolare sinistra inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 35%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 30%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 28%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 25%, o inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 22% (ad es., inferiore al) 25%, inferiore al) 25%, o inferiore

o uguale a (ad es., inferiore a) 22% (ad es., 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%, o inferiore a uno dei seguenti valori: 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%). In alcune forme di realizzazione, la riduzione dell'NT-proBNP si verifica in un periodo di 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 36 o 48 settimane.

In altre forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre l'NT-proBNP in un paziente avente eiezione ventricolare sinistra inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 35%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 30%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 28%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 25%, o inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 22% (ad es., 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%, o inferiore a qualsiasi tra 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%) somministrando omecacamtiv mecarbil come descritto qui, in alcune forme di realizzazione, il livello di NT-proBNP si riduce di almeno il 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, o 50% in un paziente avente eiezione ventricolare sinistra inferiore o uguale a (ad es., inferiore a) 35%, inferiore o uguale a (ad es., inferiore a) 30%, inferiore o uguale a (ad es., inferiore a) 28%, inferiore o uguale a (ad es., inferiore a) 25%, o inferiore o uguale a (ad es., inferiore a) 22% (ad es., 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%, o inferiore a qualsiasi tra il 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%). In alcune forme di realizzazione, il livello di NT-proBNP è ridotto a meno di 2500, 2400, 2300, 2200, 2100, 2000, 1900, 1800, 1700, 1600 o 1500 pg/ml in un paziente avente eiezione ventricolare sinistra inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 35%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 30%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 28%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 25%, o inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 22% (ad es., 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%, o inferiore a qualsiasi tra 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%,

12%, 11% o 10%). In alcune forme di realizzazione, la riduzione dell'NT-proBNP si verifica in un periodo di 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 36 o 48 settimane. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre l'NT-proBNP in un paziente avente eiezione ventricolare sinistra inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 35%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 30%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 28%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 25%, o inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 22% (ad es., 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, o 10%, o inferiore a qualsiasi tra il 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%) somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui.

In un ampio studio clinico, non è stato osservato alcun effetto significativo sulla pressione arteriosa sistolica, sul potassio o sulla creatina sierici nei vari quartili della frazione di eiezione con la somministrazione di omecamtiv mecarbil rispetto al placebo. Inoltre, non sono state osservate differenze significative nell'incidenza della maggior parte degli eventi avversi tra i gruppi trattati con omecamtiv mecarbil e placebo. Tuttavia, vi era soprattutto un'apparente riduzione dell'incidenza di ictus accertato nei pazienti trattati con omecamtiv mecarbil. Pertanto, in alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il rischio di ictus in un paziente con insufficienza cardiaca (ad es., HFrEF) comprendente la somministrazione di omecamtiv mecarbil come descritto qui.

In alcune forme di realizzazione, è fornito qui un metodo di trattamento dell'insufficienza cardiaca in un paziente avente eiezione ventricolare sinistra inferiore o uguale al (ad es., inferiore al 35%), inferiore o uguale al (ad es., inferiore al 30%), inferiore o uguale al (ad es., inferiore al 28%), inferiore o uguale al (ad es., inferiore al 25%), o inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 22% (ad es., 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, o 10%, o inferiore a qualsiasi tra il 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%) somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui, in cui la somministrazione di omecamtiv mecarbil riduce il rischio di ictus del paziente rispetto al placebo. In alcune

forme di realizzazione, viene fornito un metodo per prevenire o ridurre il rischio di ictus in un paziente con insufficienza cardiaca (ad es., HFrEF). In alcune forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 35%. In alcune forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 28%. In particolari forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 22%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio può essere una riduzione del rischio assoluto e/o riduzione del rischio relativo. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio è una riduzione del rischio relativo di ictus rispetto al placebo. In alcune di tali forme di realizzazione il rischio relativo di ictus del paziente è ridotto di almeno il 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50%. In alcune forme di realizzazione in cui il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 35%, il rischio relativo di ictus del paziente si riduce di almeno il 5%, 10%, 15%, 20% o 25%. In altre forme di realizzazione in cui il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 28%, il rischio relativo di ictus si riduce di almeno il 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40% o 45%. In alcune forme di realizzazione in cui il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 22%, il rischio relativo di ictus del paziente si riduce di almeno il 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o 35%. In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, l'ictus è fatale. In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, l'ictus non è fatale. In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, l'ictus è ischemico o non emorragico. In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, l'ictus è ischemico con trasformazione emorragica. In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, l'ictus è emorragico. In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il paziente non ha una anamnesi di ictus. In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il paziente ha una anamnesi di ictus. In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il paziente non ha una anamnesi di fibrillazione atriale. In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il paziente ha una anamnesi di fibrillazione atriale. In alcune

forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il paziente non ha fibrillazione/flutter atriale al momento della somministrazione iniziale di omecamtiv mecarbil. In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il paziente non ha una anamnesi di fibrillazione atriale/flutter.

In un ampio studio clinico, omecamtiv mecarbil non ha avuto effetti negativi sulla pressione arteriosa, sulla frequenza cardiaca, sull'omeostasi del potassio o sulla funzione renale se valutata in base al quartile della frazione di eiezione. Una piccola riduzione della frequenza cardiaca, che si ritiene sia dovuta all'effetto secondario del ritiro del simpatico, è stata osservata in modo coerente in tutti i gruppi di frazione di eiezione.

In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo di trattamento dell'insufficienza cardiaca in un paziente affetto da insufficienza cardiaca avente eiezione ventricolare sinistra inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 35%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 30%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 28%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 25%, o inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 22% (ad es., 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, o 10%, o inferiore a qualsiasi tra: 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%) somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui, in cui la somministrazione determina una riduzione della frequenza cardiaca. In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo per ridurre la frequenza cardiaca in un paziente affetto da insufficienza cardiaca avente eiezione ventricolare sinistra inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 35%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 30%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 28%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 25% o inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 22%, (ad es., 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, o 10%, o inferiore a qualsiasi tra il 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%) somministrando omecamtiv mecarbil come qui descritto, rispetto al placebo. In alcune forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 35%. In alcune forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale

al (ad es. inferiore al) 28%. In particolari forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 22%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione della frequenza cardiaca è una riduzione di 1, 2, 3, 4 o 5 battiti al minuto (bpm), In alcune forme di realizzazione, la riduzione della frequenza cardiaca è una riduzione di 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-5, 2-4, 2-4, 3-5, 3-4 o 4-5 bpm. In altre forme di realizzazione, la riduzione della frequenza cardiaca è di 1-2 bpm.

In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo di trattamento dell'insufficienza cardiaca in un paziente affetto da insufficienza cardiaca avente eiezione ventricolare sinistra inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 35%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 30%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 28%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 25%, o inferiore o uguale al (per esempio, inferiore al) 22% (ad es., 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, o 10%, o inferiore a qualsiasi tra: 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11% o 10%) somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui, in cui la somministrazione determina una riduzione del rischio di ictus.

In alcune forme di realizzazione, viene fornito qui un metodo per ridurre il rischio di ictus in un paziente con insufficienza cardiaca avente eiezione ventricolare sinistra inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 35%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 30%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 28%, inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 25% o inferiore o uguale al (ad es., inferiore al) 22%, (ad es., 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, o 10%, o inferiore a qualsiasi tra il 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, o 10%) somministrando omecamtiv mecarbil come qui descritto, rispetto al placebo. In alcune forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 35%. In alcune forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 28%. In particolari forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 22%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio può essere una riduzione del rischio assoluto e/o riduzione del rischio relativo. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio è una

riduzione del rischio relativo di ictus rispetto al placebo. In alcune forme di realizzazione il rischio relativo di ictus del paziente è ridotto di almeno il 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50%. In alcune forme di realizzazione in cui il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 35%, il rischio relativo di ictus del paziente si riduce di almeno il 5%, 10%, 15%, 20% o 25%. In altre forme di realizzazione in cui il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 28%, il rischio relativo di ictus si riduce di almeno il 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40% o 45%. In alcune forme di realizzazione in cui il paziente ha una LVEF inferiore o uguale al (ad es. inferiore al) 22%, il rischio relativo di ictus del paziente si riduce di almeno il 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o 35%.

*Pazienti che non presentano fibrillazione atriale o flutter atriale (AFF):* come è noto, la fibrillazione atriale e il flutter atriale sono tipi di tachiaritmie, in cui la fibrillazione atriale si presenta come un battito rapido e caotico degli atri e il flutter atriale determina un battito cardiaco rapido ma regolare. La fibrillazione atriale e il flutter atriale possono essere diagnosticati usando qualsiasi metodo adatto (ad es., elettrocardiogramma, ecocardiogramma, ecocardiogramma transesofageo, radiografie del torace, RMI, TAC, test da sforzo). In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il paziente con insufficienza cardiaca non presenta fibrillazione atriale o flutter atriale prima dell'inizio della terapia con omecamtiv mecarbil come descritto qui.

In un aspetto, viene fornito qui un metodo per trattare l'insufficienza cardiaca in un paziente con insufficienza cardiaca che non presenta AFF. In alcune forme di realizzazione, il paziente con insufficienza cardiaca non presenta AFF. In alcune forme di realizzazione, il paziente senza AFF sta ricevendo digossina. In alcune forme di realizzazione, il paziente senza AFF non sta ricevendo digossina. In alcune forme di realizzazione, il trattamento in pazienti senza AFF mediante la somministrazione di omecamtiv mecarbil è efficace per fornire una riduzione del rischio rispetto al placebo. La riduzione del rischio può essere una riduzione del rischio relativo e/o riduzione del rischio assoluto. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio è misurata come tasso di eventi per 100 anni-paziente. Un evento può essere un primo evento di insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio può essere una riduzione del

rischio assoluto e/o riduzione del rischio relativo, in pazienti aventi insufficienza cardiaca che non presentano AFF. In alcune forme di realizzazione, il trattamento è efficace per fornire una riduzione del rischio relativo di almeno il 10% (*ad es.*, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%). In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 12%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 15%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 17%. In alcune forme di realizzazione, il trattamento con omecamtiv mecarbil determina una riduzione del rischio di morte cardiovascolare e/o di eventi di insufficienza cardiaca (ad es., ricovero per insufficienza cardiaca) in pazienti senza AFF. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il tempo al primo evento di insufficienza cardiaca in un paziente senza AFF, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il numero o la frequenza degli eventi di insufficienza cardiaca (ad es. i ricoveri per insufficienza cardiaca) in un paziente senza AFF, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il rischio di morte cardiovascolare in un paziente senza AFF, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui.

In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il tempo al primo evento di insufficienza cardiaca in un paziente con insufficienza cardiaca che non presenta AFF, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il numero o la frequenza degli eventi di insufficienza cardiaca (ad es. i ricoveri per insufficienza cardiaca) in un paziente con insufficienza cardiaca che non presenta AFF, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il rischio di morte cardiovascolare in un paziente con insufficienza cardiaca che non presenta AFF, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il rischio di morte per tutte le cause in un paziente con insufficienza cardiaca che non presenta AFF, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è almeno del 10% (*ad es.*, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%). In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 12%.

In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 15%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 17%.

In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il tempo al primo evento di insufficienza cardiaca in un paziente con insufficienza cardiaca senza AFF, in cui il paziente non sta ricevendo digossina, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il numero o la frequenza degli eventi di insufficienza cardiaca (ad es. i ricoveri per insufficienza cardiaca) in un paziente con insufficienza cardiaca che non presenta AFF, in cui il paziente non sta ricevendo digossina, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In altre forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il rischio di morte cardiovascolare in un paziente con insufficienza cardiaca senza AFF, in cui il paziente non sta ricevendo digossina, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In altre forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il rischio di morte per tutte le cause in un paziente con insufficienza cardiaca senza AFF, in cui il paziente non sta ricevendo digossina, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo per il paziente con insufficienza cardiaca senza AFF che non sta ricevendo digossina è di almeno il 10% (*ad es.*, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%). In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 12%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 15%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 17%.

In altre forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il tempo al primo evento di insufficienza cardiaca in un paziente con insufficienza cardiaca senza AFF, in cui il paziente sta ricevendo digossina, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il numero o la frequenza degli eventi di insufficienza cardiaca (ad es. i ricoveri per insufficienza cardiaca) in un paziente con insufficienza cardiaca che non presenta AFF, in cui il paziente sta ricevendo digossina, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In altre forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il rischio di morte cardiovascolare in un paziente con insufficienza cardiaca senza AFF, in cui il paziente sta ricevendo digossina, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui.

In altre forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il rischio di morte per tutte le cause in un paziente con insufficienza cardiaca senza AFF, in cui il paziente sta ricevendo digossina, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo per il paziente con insufficienza cardiaca senza AFF che non sta ricevendo digossina è di almeno il 10% (*ad es.*, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24% o 25%). In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 12%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 15%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 17%. In ancora altre forme di realizzazione, il 20%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 22%. In ancora altre forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 25%.

*Pazienti che presentano fibrillazione atriale o flutter atriale (AFF):* il trattamento con omecamtiv mecarbil può ridurre il verificarsi di eventi avversi gravi nei pazienti con AFF. In alcuni aspetti, viene fornito qui un metodo per ridurre il rischio di eventi avversi gravi in pazienti con insufficienza cardiaca con AFF, in cui il paziente sta ricevendo digossina, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, il trattamento è efficace a fornire una riduzione del rischio relativo di almeno il 10% (*ad es.*, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%) In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 15%.

*Pazienti con insufficienza cardiaca classificata come classe III o IV:* la classificazione della New York Heart Association (NYHA) è un paradigma che descrive i pazienti affetti da insufficienza cardiaca, in cui i pazienti vengono inseriti in una delle quattro categorie in base al grado di limitazione dell'attività fisica del paziente. I pazienti di classe I non sono limitati durante l'attività fisica, cioè l'attività fisica ordinaria non causa affaticamento eccessivo, palpitazione o mancanza di respiro. I pazienti di classe II sono leggermente limitati durante l'attività fisica, tanto che l'attività fisica ordinaria provoca affaticamento, palpitazione o mancanza di respiro. I pazienti di classe III soffrono di una marcata limitazione durante l'attività fisica, in cui un'attività inferiore a quella ordinaria causa affaticamento, palpitazione o mancanza di respiro. Il paziente con insufficienza cardiaca di classe IV avverte i sintomi dell'insufficienza cardiaca a riposo e non è in grado di svolgere alcuna

attività fisica senza aumentare il disagio. In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il paziente con insufficienza cardiaca è classificato di classe III o IV come determinato usando la classificazione della New York Heart Association (NYHA).

*Pazienti aventi insufficienza cardiaca (HF) più avanzata:* in alcuni aspetti, viene fornito un metodo di trattamento di un paziente avente HF avanzata mediante la somministrazione di omecantiv mecarbil come descritto qui. L'HF più avanzata, definita anche HF grave, HF refrattaria o HF di stadio D, può essere determinata in base a numerosi criteri riconosciuti in campo medico. In alcune forme di realizzazione, l'HF più avanzata si riferisce ai criteri pubblicati nella dichiarazione di posizione ESC-HFA del 2018 (*European journal of heart failure* 2018;20:1505-1535). Per i criteri ESC-HFA, i pazienti dovevano avere tutti tra 1) sintomi di classe NYHA III-IV, 2) una frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 30\%$ , 3) 2 o più ricoveri per HF nei 12 mesi precedenti e 4) evidenza di grave compromissione funzionale definita dal test da sforzo cardiopolmonare o dal test della camminata di 6 minuti. In alcune forme di realizzazione, i criteri di ospedalizzazione sono modificati in un ricovero per HF nei 6 mesi precedenti. In alcune forme di realizzazione, l'HF più avanzata si riferisce a pazienti che hanno tutti tra 1) sintomi di classe NYHA III-IV, 2) una frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 30\%$  e 3) 1 o più ricoveri per HF nei 6 mesi precedenti.

D'altra parte, i pazienti con una vera e propria HF in stadio terminale che potrebbero richiedere un supporto meccanico, un trapianto cardiaco o l'assistenza in hospice, definiti pazienti in stadio D dalle linee guida AHA/ACC, rappresentano una percentuale molto ridotta della popolazione affetta da HF (circa il 2% in una coorte comunitaria non selezionata). In alcune forme di realizzazione, i pazienti aventi HF in stadio avanzato, come descritto qui, non includono i pazienti con una vera e propria HF in stadio terminale che potrebbero richiedere un supporto meccanico, un trapianto cardiaco o l'assistenza in hospice, definiti pazienti in stadio D dalle linee guida AHA/ACC. In altre forme di realizzazione, i pazienti aventi HF avanzata non includono pazienti che necessitano di terapia inotropica per via endovenosa o di supporto ventilatorio o circolatorio meccanico. Una popolazione molto più ampia di pazienti ambulatoriali affetti da HF ha sintomi significativi, prestazioni cardiache gravemente compromesse e frequenti ricoveri, ma non richiede ancora terapie per HF

avanzata come il supporto meccanico o il trapianto cardiaco. In alcune forme di realizzazione, i pazienti aventi insufficienza cardiaca avanzata includono pazienti che hanno sintomi significativi, prestazioni cardiache gravemente compromesse e frequenti ricoveri, ma che non richiedono ancora terapie per HF avanzata, come il supporto meccanico o il trapianto cardiaco. In alcune forme di realizzazione, i pazienti aventi HF avanzata, come descritto qui, possono includere pazienti aventi classe NYHA III-IV, frazione di eiezione  $\leq 30\%$  e ricovero per HF nei 6 mesi precedenti.

In alcune forme di realizzazione, il paziente che sta ricevendo il trattamento ha un'insufficienza cardiaca classificata come classe III o IV, determinata in base alla classificazione NYHA. In alcune forme di realizzazione, il paziente ha una LVEF inferiore al 30% (*ad es.*, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% e 1%). In alcune forme di realizzazione, il paziente è stato ricoverato per insufficienza cardiaca o ha subito uno o più ricoveri (*ad es.*, 1, 2, 3, 4, 5) per insufficienza cardiaca nei 6 mesi precedenti il trattamento. In alcune forme di realizzazione, il paziente ha una grave compromissione funzionale, definita dal test da sforzo cardiopolmonare o dal test della camminata di 6 minuti. In alcune forme di realizzazione, il paziente soddisfa uno o più tra i seguenti: 1) sintomi di classe NYHA III-IV, 2) frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 30\%$ , 3) uno o più ricoveri per HF nei 6 mesi precedenti (inclusi i ricoverati al momento dell'arruolamento nello studio) e 4) evidenza di grave compromissione funzionale definita dal test da sforzo cardiopolmonare o dal test della camminata di 6 minuti. In alcune forme di realizzazione, il paziente soddisfa tutti tra i seguenti: 1) sintomi di classe NYHA III-IV, 2) frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 30\%$ , 3) uno o più ricoveri per HF nei 6 mesi precedenti (inclusi i ricoverati al momento dell'arruolamento nello studio) e 4) evidenza di grave compromissione funzionale definita dal test da sforzo cardiopolmonare o dal test della camminata di 6 minuti. In alcune forme di realizzazione, il paziente soddisfa uno o più tra i seguenti: 1) sintomi di classe NYHA III-IV, 2) frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 30\%$  e 3) 1 o più ricoveri per HF nei 6 mesi precedenti. In alcune forme di realizzazione, il paziente soddisfa tutti tra i seguenti: 1) sintomi di classe NYHA III-IV, 2) frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 30\%$  e 3) 1 o più ricoveri per HF nei 6 mesi precedenti.

Nonostante i sostanziali miglioramenti nella terapia medica per l'HF<sub>r</sub>EF, i pazienti con HF più avanzata continuano ad avere un elevato carico di sintomi, frequenti ricoveri per HF e un'alta mortalità. Con l'aggravarsi dell'HF, i costi economici dell'assistenza aumentano drasticamente e questi pazienti rappresentano una quota sproporzionata dei costi dell'HF. Con la progressione dell'HF, spesso iniziano a predominare le manifestazioni patologiche di una funzione sistolica gravemente compromessa e di una bassa gittata cardiaca, tra cui l'ipotensione e l'insufficienza renale progressiva. Queste caratteristiche limitano progressivamente la capacità di tollerare le terapie per l'HF raccomandate dalle linee guida, come i beta-bloccanti, i modulatori del RAAS o gli antagonisti dei recettori mineralcorticoidi, creando un disallineamento tra il rischio del paziente e l'intensità della terapia medica. L'omecattiv mecarbil si differenzia da altre terapie per l'HF in quanto mira direttamente la performance sistolica piuttosto che modulare le perturbazioni neuro-ormonali associate. A differenza di altri trattamenti per l'HF<sub>r</sub>EF, omecattiv mecarbil non abbassa la pressione arteriosa, non influisce sulla funzione renale o non altera l'omeostasi del potassio, consentendo il suo uso anche in pazienti con limitazioni cardio-renali per altre terapie per l'HF. In un ampio studio clinico, in pazienti classificati come affetti da HF avanzata, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nella pressione arteriosa sistolica, nella creatinina sierica o nel potassio sierico a 24 settimane tra i pazienti trattati con omecattiv mecarbil o con placebo. Questi dati supportano sia l'efficacia che la tollerabilità di omecattiv mecarbil in una popolazione di pazienti difficile da trattare efficacemente con altri farmaci per l'HF.

Nei pazienti con HF più avanzata, definita dalla classe NYHA, dall'EF e da un recente ricovero per HF, la terapia con omecattiv mecarbil ha fornito una riduzione clinicamente significativa nella combinazione di ricoveri per HF e morte cardiovascolare. Questi dati supportano il possibile ruolo di omecattiv mecarbil nei pazienti per i quali le attuali opzioni terapeutiche sono limitate.

In un ampio studio clinico, è stato riscontrato che il trattamento con omecattiv mecarbil ha fornito un miglioramento clinicamente importante negli esiti nei pazienti che rientravano in una definizione accettata di HF avanzata, *ad es.*, uno o più tra i seguenti: 1) sintomi di classe NYHA III-IV, 2) frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 30\%$ , 3) uno o più ricoveri per HF nei 6 mesi precedenti (inclusi i ricoverati al momento

dell'arruolamento nello studio) e 4) evidenza di grave compromissione funzionale definita dal test da sforzo cardiopolmonare o dal test della camminata di 6 minuti. Dato che i pazienti con HF più avanzata hanno un rischio basale più elevato, la riduzione del rischio relativo del 20% si è tradotta in una significativa riduzione del rischio assoluto di 8,3 eventi/100 anni-paziente (NNT = 12) per l'endpoint primario del tempo al primo evento di HF o morte per cause cardiovascolari.

In alcune forme di realizzazione, il trattamento con omecamtiv mecarbil nei pazienti con HF più avanzata è efficace per fornire una riduzione del rischio rispetto al placebo. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio è una riduzione del rischio assoluto. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio è una riduzione del rischio relativo del 20% (*ad es.*, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%). Per esempio, la riduzione del rischio assoluto può essere di almeno 2 eventi per 100 anni-paziente (*ad es.* 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 eventi/100 anni-paziente). In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio assoluto è 8 eventi per 100 anni-pazienti (*ad es.*, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9 eventi/100-anni-paziente). In alcune forme di realizzazione, il trattamento in pazienti con HF più avanzata non mostra un aumento significativo degli eventi avversi gravi emergenti dal trattamento. In alcune forme di realizzazione, il trattamento in pazienti con HF più avanzata non mostra un aumento significativo degli eventi avversi gravi correlati alla tachiaritmia ventricolare. In alcune forme di realizzazione, il trattamento con omecamtiv mecarbil determina una riduzione del rischio di morte cardiovascolare e/o di eventi di insufficienza cardiaca (ad es. di ricovero per insufficienza cardiaca) nei pazienti con HF più avanzata. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il tempo al primo evento di insufficienza cardiaca in un paziente con HF avanzata, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il numero o la frequenza degli eventi di insufficienza cardiaca (ad es. i ricoveri per insufficienza cardiaca) in un paziente con HF più avanzata, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il rischio di morte cardiovascolare in un paziente con HF più avanzata, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui.

Nella popolazione con HF più avanzata, si è osservato che il trattamento con omecamtiv mecarbil è associato a

una riduzione significativa dell'NT-proBNP. In alcune forme di realizzazione, il livello di NT-proBNP è ridotto di almeno il 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% in un paziente con HF più avanzata. In alcune forme di realizzazione, il livello di NT-proBNP è ridotto a meno di 2500, 2400, 2300, 2200, 2100, 2000, 1900, 1800, 1700, 1600 o 1500 pg/ml in un paziente con HF più avanzata. In alcune forme di realizzazione, la riduzione dell'NT-proBNP si verifica in un periodo di 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 36 o 48 settimane. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre l'NT-proBNP in un paziente con HF più avanzata, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui.

*Pazienti con insufficienza cardiaca ischemica:* in alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il paziente con insufficienza cardiaca presenta un'insufficienza cardiaca ischemica. Come inteso, l'insufficienza cardiaca ischemica si riferisce all'insufficienza cardiaca caratterizzata da un inadeguato apporto di sangue e rilascio di ossigeno ai tessuti dovuto, per esempio, al restringimento delle arterie a causa di un coagulo di sangue o alla costrizione dei vasi (ad es. all'accumulo di placche). La cardiopatia ischemica, nota anche come cardiopatia coronarica (CHD), può essere diagnosticata in diversi modi. Per esempio, i pazienti con infarto miocardico documentato (precedente) o rivascolarizzazione coronarica (con interventi coronarici percutanei (PCI) o bypass aorto-coronarico (CABG)) hanno una CHD. Inoltre, la presenza di un'angina tipica suggerisce una diagnosi clinica di CHD, ma il più delle volte richiede la conferma di ulteriori test diagnostici, come l'angiografia coronarica.

*Pazienti aventi infarto miocardico:* come inteso, l'infarto miocardico o attacco cardiaco si verifica quando il flusso di sangue al cuore viene bloccato. Tipicamente, l'ostruzione è dovuta a placche arteriose nelle arterie coronarie. L'infarto miocardico, o il danno che ne deriva, può essere diagnosticato usando qualsiasi metodo adatto (ad es. elettrocardiogramma, esami del sangue, radiografie del torace, ecocardiogramma, angiogramma, TAC o RMI). In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il paziente con insufficienza cardiaca ha avuto anche un infarto miocardico.

*Pazienti aventi frazione di eiezione ridotta:* in alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il paziente con insufficienza cardiaca ha anche una frazione di eiezione

ridotta (HFrEF). Come inteso, l'HFrEF è caratterizzata da una ridotta capacità di pompaggio del ventricolo sinistro, tale che la frazione di eiezione è del 40% o meno, in cui la frazione di eiezione normale è superiore al 55%. In alcuni casi di HFrEF, il ventricolo sinistro è ingrandito e pertanto non può pompare normalmente. In altri casi, l'HFrEF può essere causata da cardiopatia coronarica, infarto, cardiomiopatia, ipertensione, stenosi aortica, rigurgito mitralico, miocardite virale e/o aritmia.

Inoltre, si comprende che il rischio di ictus in un paziente aumenta con la diminuzione della frazione di eiezione. Di conseguenza, il metodo divulgato fornisce un metodo per prevenire o ridurre il rischio di ictus in un paziente affetto da HFrEF che comprende la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di omecamtiv mecarbil, come descritto qui.

*Pazienti aventi un livello pre-trattamento di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL:* in alcuni aspetti, viene fornito un metodo per trattare un paziente avente insufficienza cardiaca con livelli elevati di NT-proBNP, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. I livelli di NT-proBNP sono considerati un marcatore di insufficienza cardiaca (ad es., livelli più elevati indicano una progressione dell'insufficienza cardiaca). I pazienti con livelli di peptide natriuretico molto elevati sono a rischio particolarmente elevato e spesso hanno altre caratteristiche cliniche, come la bassa pressione arteriosa e la scarsa funzionalità renale, che causano l'intolleranza ad alcune terapie raccomandate. Qualsiasi opzione terapeutica aggiuntiva è interessante per questi soggetti e spesso in questi pazienti si ricorre alla terapia inotropica, o addirittura al supporto meccanico o al trapianto. Omecamtiv mecarbil può essere una di tali possibilità di trattamento. È stato riscontrato che omecamtiv mecarbil determina una efficacia del trattamento più elevata nelle popolazioni con livelli basali di NT-proBNP più elevati. Al contrario, per un'altra nuova terapia, vericiguat, l'efficacia del trattamento è diminuita a concentrazioni di NT-proBNP più elevate. Le concentrazioni plasmatiche di peptidi natriuretici riflettono lo stress della parete della camera cardiaca, il volume del sangue, il ritmo cardiaco e la funzione renale. Pertanto, nei pazienti con HFrEF, i peptidi natriuretici forniscono una misura integrata del precarico e del post-carico cardiaco, delle dimensioni della camera, dello spessore della parete e della funzione sistolica, nonché delle conseguenze sistemiche della disfunzione di pompa. Inoltre, riflettendo molteplici aspetti della struttura e della

fisiologia cardiaca, i peptidi natriuretici forniscono una valutazione più completa delle prestazioni cardiache rispetto alla frazione di eiezione ventricolare sinistra, la misura più ampiamente utilizzata della funzione contrattile. Non sorprende, quindi, che il targeting selettivo del sarcomero cardiaco per migliorare la funzione di pompa possa avere maggiori benefici nei soggetti con livelli elevati di NT-proBNP, identificando gli individui con la maggiore disfunzione cardiaca.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il paziente con insufficienza cardiaca ha un peptide natriuretico di tipo B (BNP) pro ormonale N-terminale (NT-proBNP) di almeno 2000 pg/mL prima dell'inizio del trattamento con omecamtiv mecarbil come qui descritto. In alcuni casi, il paziente presenta un livello di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL. In alcune forme di realizzazione, il paziente ha un livello di NT-proBNP pretrattamento tra 2000 e 150.000 pg/mL. Per esempio, in alcuni casi, il paziente ha un livello di NT-proBNP di 1.700, 1.800, 1.900, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10.000, 10.500, 11.000, 11.500, 12.000, 12.500, 13.000, 13.500, 14.000, 14.500, 15.000, 15.500, 16.000, 16.500, 17.000, 17.500, 18.000, 18.500, 19.000, 19.500, 20.000, 21.000, 22.000, 23.000, 24.000, 25.000, 26.000, 27.000, 28.000, 29.000, 30.000, 31.000, 32.000, 33.000, 34.000, 35.000, 36.000, 37.000, 38.000, 39.000, 40.000, 41.000, 42.000, 43.000, 44.000, 45.000, 46.000, 47.000, 48.000, 49.000, 50.000, 55.000, 60.000, 65.000, 70.000, 75.000, 80.000, 85.000, 90.000, 95.000, 100.000, 105.000, 110.000, 115.000, 120.000, 125.000, 130.000, 135.000, 140.000, 145.000 o 150.000 pg/mL, prima della terapia con omecamtiv mecarbil come descritto qui. Pertanto, il paziente prima del trattamento può presentare un livello di NT-proBNP delimitato da e incluso qualsiasi dei valori sopra citati. Per esempio, in alcuni casi il paziente ha un livello di NT-proBNP tra 2000 e 150.000 pg/mL prima della terapia con omecamtiv mecarbil qui descritta, ad es. tra 2000 e 125.000 pg/mL, o tra 2500 e 150.000 pg/mL, o tra 3000 e 125.000 pg/mL, o tra 3000 e 100.000 pg/mL. In vari casi, i metodi divulgati riducono i livelli di NT-proBNP in un paziente in terapia con omecamtiv mecarbil come descritto qui. I livelli di NT-proBNP possono essere misurati usando qualsiasi metodo adatto. In vari casi, i livelli di NT-proBNP del paziente diminuiscono di almeno il 5%, o almeno il 10%, ad es. dal 5% al 15%, dopo il trattamento con omecamtiv mecarbil, come divulgato qui.

È stato osservato che omecantiv mecarbil ha ridotto il rischio dell'endpoint primario in misura maggiore nei pazienti senza AF/F che avevano livelli di NT-proBNP più elevati rispetto ai livelli di NT-proBNP più bassi, al basale. Omecantiv mecarbil ha ridotto il rischio di entrambi i componenti dell'endpoint primario nei pazienti con livelli più elevati di NT-proBNP. Omecantiv mecarbil inoltre ha ridotto il rischio dell'endpoint primario nella popolazione complessiva di pazienti, ma in misura minore rispetto ai partecipanti senza AF/F.

Nella popolazione di pazienti senza AF/F, il trattamento con omecantiv mecarbil ha portato a una riduzione del rischio relativo del 18% (IC 95% 10-27%) nell'endpoint primario, con una riduzione leggermente maggiore di ricovero per insufficienza cardiaca (21, 11-30%) rispetto alla mortalità cardiovascolare (13, 0-25%), nei pazienti con un NT-proBNP basale >mediana, senza alcun beneficio nei pazienti con NT-proBNP ≤mediana. Le analisi che hanno esaminato l'effetto di omecantiv mecarbil utilizzando NT-proBNP come misura continua hanno suggerito un'interazione lineare, con un beneficio costantemente crescente di omecantiv mecarbil all'aumentare del livello di NT-proBNP. L'effetto favorevole di omecantiv mecarbil è emerso a una soglia di NT-proBNP di circa 2.000 pg/mL ed è aumentato di dimensioni con l'aumento del livello di NT-proBNP nel restante intervallo di valori basali (fino a circa 20.000 pg/mL). I benefici di omecantiv mecarbil erano coerenti sia nei pazienti ricoverati che nei pazienti ambulatoriali.

I benefici di omecantiv mecarbil nell'intera popolazione dello studio erano minori rispetto a quelli osservati nei partecipanti senza AF/F. Ciò riflette un'attenuazione, o assenza, dell'effetto di omecantiv mecarbil nei pazienti con AF/F, che rappresentavano il 37% dei pazienti con un livello di NT-proBNP superiore alla mediana. Le ragioni di questa mancanza di beneficio di omecantiv mecarbil nei pazienti con AF/F non sono ancora chiare. Tuttavia, le stesse aritmie atriali elevano i peptidi natriuretici e, per un dato livello di peptidi natriuretici, il grado di disfunzione sistolica ventricolare sinistra è minore nei pazienti con AF/F rispetto ai pazienti in ritmo sinusale. Di conseguenza, i pazienti con AF/F potrebbero aver "diluito" la prevalenza di disfunzione sistolica ventricolare sinistra significativa nella popolazione complessiva dello studio con un NT-proBNP superiore alla mediana, rispetto ai partecipanti senza AF/F con un NT-proBNP superiore alla mediana. Così come i peptidi natriuretici aumentano con la dilatazione della camera cardiaca, l'elevato stress della parete e la ridotta funzione sistolica, la

regressione di queste anomalie con una terapia efficace determina una diminuzione dei peptidi natriuretici.

In alcune forme di realizzazione, il paziente che sta ricevendo il trattamento ha un livello pre-trattamento di NT-proBNP di almeno 2.000 pg/ml (*ad es.*, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 7000, 8000, 9000, 10.000, 15.000 e 20.000 pg/ml). In alcune forme di realizzazione, il paziente ha un livello pretrattamento di NT-proBNP inferiore a 20.000 pg/ml. In alcune forme di realizzazione, il paziente non è affetto da AF/F. In alcune forme di realizzazione, il trattamento in pazienti senza AF/F è efficace per ottenere una riduzione del rischio, in cui la riduzione del rischio è una riduzione del rischio relativo del 18% (*ad es.*, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%). In alcune forme di realizzazione, il paziente che riceve il trattamento ha un livello di NT-proBNP pretrattamento di almeno 2,000 pg/ml (*ad es.*, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 7000, 8000, 9000,10.000, 15.000, e 20.000 pg/ml). In alcune forme di realizzazione, il paziente ha un livello di NT-proBNP pretrattamento inferiore a 20.000 pg/ml. In alcune forme di realizzazione, il paziente non è affetto da AF/F. In alcune forme di realizzazione, il trattamento in pazienti senza AF/F è efficace per ottenere una riduzione del rischio, in cui la riduzione del rischio è una riduzione del rischio relativo del 18% (*ad es.*, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%).

In un aspetto, viene fornito un metodo per trattare l'insufficienza cardiaca in un paziente con insufficienza cardiaca senza fibrillazione o flutter atriale (senza AFF) e che presenta un livello di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL, mediante somministrazione di omecamtiv mecarbil. In alcune forme di realizzazione, il trattamento in pazienti senza AFF mediante la somministrazione di omecamtiv mecarbil è efficace per fornire una riduzione del rischio rispetto al placebo. La riduzione del rischio può essere una riduzione del rischio relativo e/o riduzione del rischio assoluto. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio è misurata come tasso di eventi per 100 anni-paziente. Un evento può essere un primo evento di insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio può essere una riduzione del rischio assoluto e/o riduzione del rischio relativo, in pazienti con insufficienza cardiaca che non presentano AFF. In alcune forme di realizzazione, il trattamento è efficace per fornire una riduzione del rischio relativo di almeno il 10% (*ad es.*, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%). In alcune forme di realizzazione, la riduzione del

rischio relativo è del 12%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 15%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 17%. In alcune forme di realizzazione, il trattamento con omecamtiv mecarbil determina una riduzione del rischio di morte cardiovascolare e/o di eventi di insufficienza cardiaca (ad es., ricovero per insufficienza cardiaca) in pazienti senza AFF e che presentano un livello di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre l'insorgenza del primo evento di insufficienza cardiaca in un paziente senza AFF e che presenta un livello di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il numero o la frequenza degli eventi di insufficienza cardiaca (ad es. i ricoveri per insufficienza cardiaca) in un paziente senza AFF e che presenta un livello di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il rischio di morte cardiovascolare in un paziente senza AFF e che presenta un livello di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui.

In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il tempo al primo evento di insufficienza cardiaca in un paziente con insufficienza cardiaca senza AFF che presenta un livello di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il numero o la frequenza degli eventi di insufficienza cardiaca (ad es. i ricoveri per insufficienza cardiaca) in un paziente con insufficienza cardiaca che non presenta AFF, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il rischio di morte cardiovascolare in un paziente con insufficienza cardiaca senza AFF che presenta un livello di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è almeno del 10% (*ad es.*, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%). In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 12%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 15%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 17%.

È stato inoltre osservato che i pazienti senza AFF presentavano una maggiore riduzione dell'NT-proBNP dopo il trattamento con omecamtiv mecarbil. In un ampio studio clinico, omecamtiv mecarbil ha anche ridotto l'NT-proBNP in misura significativamente maggiore nei soggetti con una concentrazione basale superiore alla mediana, rispetto a quelli con un livello basale di NT-proBNP inferiore o uguale alla mediana. In altre parole, sembrava che la concentrazione di NT-proBNP basale identificasse i pazienti che probabilmente rispondono in modo più favorevole a omecamtiv mecarbil (ossia quelli con un livello basale elevato) e che la riduzione di NT-proBNP rappresentasse un surrogato dell'efficacia di omecamtiv mecarbil, come osservato con altri trattamenti.

Di conseguenza, in un aspetto, viene fornito un metodo per trattare l'insufficienza cardiaca in un paziente che non presenta AFF e che presenta un livello basale di NT-proBNP più alto (ad es., il paziente presenta un livello di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL), somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui, in cui la somministrazione determina una riduzione dei livelli di NT-proBNP rispetto al basale. In un altro aspetto, viene fornito un metodo per ridurre l'NT-proBNP in un paziente con insufficienza cardiaca che non presenta AFF e che presenta un livello basale di NT-proBNP più alto (*ad es.* il paziente presenta un livello di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL) somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui. In un aspetto, viene fornito un metodo per ridurre i livelli di NT-proBNP in un paziente con insufficienza cardiaca senza AFF che presenta un livello basale di NT-proBNP più alto (*ad es.* il paziente presenta un livello basale di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL).

In alcune forme di realizzazione, il livello di NT-proBNP è ridotto di almeno il 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% in un paziente senza AFF che presenta un livello basale di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL. In alcune forme di realizzazione, il livello di NT-proBNP è ridotto a meno di 2500, 2400, 2300, 2200, 2100, 2000, 1900, 1800, 1700, 1600 o 1500 pg/ml in un paziente senza AFF che presenta un livello basale di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL. In alcune forme di realizzazione, la riduzione dell'NT-proBNP si verifica in un periodo di 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 36 o 48 settimane. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre l'NT-proBNP in un paziente senza AFF che presenta un livello basale di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL, somministrando omecamtiv mecarbil come descritto qui.

Nei pazienti con un NT-proBNP basale superiore alla mediana, la riduzione proporzionale dell'NT-proBNP nel gruppo omecamtiv mecarbil, rispetto al placebo, era di circa il 17%. In un'analisi precedente di 18 interventi terapeutici nell'insufficienza cardiaca, una riduzione del 17% della concentrazione di peptide natriuretico era associata a una riduzione del rischio relativo di ricovero per insufficienza cardiaca di circa il 20% e a una riduzione della mortalità del 13%, stime vicine alle riduzioni effettive osservate in un ampio studio clinico di omecamtiv mecarbil.

In ancora un altro aspetto ancora, viene fornito un metodo di trattamento dell'insufficienza cardiaca in un paziente senza AFF che presenta un livello basale di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL, mediante la somministrazione di omecamtiv mecarbil come descritto qui, in cui la somministrazione determina una riduzione del rischio di evento di insufficienza cardiaca o di morte cardiovascolare e una riduzione del livello di NT-proBNP rispetto al basale. In un altro aspetto ancora, viene fornito un metodo per ridurre il rischio di eventi di insufficienza cardiaca o di morte cardiovascolare e ridurre il livello di NT-proBNP in un paziente senza AFF che presenta un livello basale di NT-proBNP di almeno 2000 pg/mL. In alcune forme di realizzazione, il trattamento con omecamtiv mecarbil determina una riduzione del rischio di evento di insufficienza cardiaca o di morte cardiovascolare, nonché una riduzione dei livelli di NT-proBNP. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio di evento di insufficienza cardiaca o di morte cardiovascolare è una riduzione del rischio relativo del 20% (*ad es.*, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%). In alcune forme di realizzazione, la riduzione del livello di NT-proBNP è una riduzione di almeno il 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50%. In altre forme di realizzazione, il livello di NT-proBNP è ridotto a meno di 2500, 2400, 2300, 2200, 2100, 2000, 1900, 1800, 1700, 1600 o 1500 pg/mL. In alcune forme di realizzazione, il trattamento con omecamtiv mecarbil determina una riduzione del rischio di eventi di insufficienza cardiaca o di morte cardiovascolare che è una riduzione del rischio relativo del 20% (*ad es.*, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%) e una riduzione del livello di NT-proBNP di almeno il 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50%. In alcune altre forme di realizzazione, il trattamento con omecamtiv mecarbil determina una riduzione del rischio di eventi di insufficienza cardiaca o di morte

cardiovascolare che è una riduzione del rischio relativo del 20% (*ad es.*, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%) e una riduzione dei livelli di NT-proBNP a meno di 2500, 2400, 2300, 2200, 2100, 2000, 1900, 1800, 1700, 1600 o 1500 pg/mL.

*Pazienti aventi pressione arteriosa sistolica (SBP) basale:* in alcuni aspetti, viene fornito un metodo per trattare un paziente con insufficienza cardiaca e bassa pressione arteriosa sistolica (*ad es.*, inferiore o uguale a 100 mmHg), somministrando omecantiv mecarbil come descritto qui. Le terapie tipiche per l'HFrEF potrebbero non essere ben tollerate dai pazienti con SBP inferiore o uguale a 100 mmHg senza un aumento dell'incidenza di eventi avversi o un peggioramento della funzione renale. Qualsiasi opzione terapeutica aggiuntiva è interessante per questi individui. Omecantiv mecarbil può essere una tale possibilità di trattamento. È stato riscontrato che omecantiv mecarbil è più efficace nelle popolazioni che avevano una pressione arteriosa sistolica basale più bassa (*ad es.*, inferiore o uguale a 100 mmHg).

In alcune forme di realizzazione, il paziente presenta una pressione arteriosa sistolica al basale inferiore o uguale a 120 mmHg, inferiore o uguale a 115 mmHg, inferiore o uguale a 110 mmHg, inferiore o uguale a 105 mmHg, inferiore o uguale a 100 mmHg, inferiore o uguale a 95 mmHg, inferiore o uguale a 90 mmHg, tra 85 mmHg e 120 mmHg, o tra 110 mmHg e 100 mmHg. In alcune forme di realizzazione, il paziente con insufficienza cardiaca ha una pressione arteriosa sistolica inferiore o uguale a 100 mmHg prima dell'inizio del trattamento con omecantiv mecarbil come qui descritto. In alcune forme di realizzazione, il paziente avente insufficienza cardiaca presenta una pressione arteriosa sistolica basale tra 85 mmHg e 100 mmHg, tra 85 mmHg e 95 mmHg, tra 85 mmHg e 90 mmHg, tra 90 mmHg e 100 mmHg, tra 90 mmHg e 95 mmHg o tra 95 mmHg e 100 mmHg.

È stato osservato che omecantiv mecarbil ha ridotto il rischio dell'endpoint primario in misura maggiore nei pazienti con SBP più bassa, dimostrando una relazione lineare inversa con la SBP al basale. In alcune forme di realizzazione, il paziente che riceve il trattamento presenta una pressione arteriosa sistolica al basale inferiore o uguale a 100 mmHg, inferiore o uguale a 95 mmHg, inferiore o uguale a 90 mmHg, tra 85 mmHg e 100 mmHg, tra 85 mmHg e 95 mmHg, tra 85 mmHg e 90 mmHg, tra 90 mmHg e 100 mmHg, tra 90 mmHg e 95 mmHg o tra 95 mmHg e 100 mmHg.

In alcune forme di realizzazione, il trattamento è efficace per ottenere una riduzione del rischio, in cui la riduzione del rischio è una riduzione del rischio relativo del 18% (*ad es.*, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%). In alcune forme di realizzazione, il paziente che sta ricevendo il trattamento presenta una SBP al basale inferiore o uguale a 100 mmHg. In alcune forme di realizzazione, il trattamento in pazienti che presentano una SBP al basale inferiore o uguale a 100 mmHg è efficace per ottenere una riduzione del rischio, in cui la riduzione del rischio è una riduzione del rischio relativo del 18% (*ad es.*, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%).

In un aspetto, viene fornito un metodo di trattamento dell'insufficienza cardiaca in un paziente con insufficienza cardiaca che presenta una SBP al basale inferiore o uguale a 100 mmHg, mediante la somministrazione di omecamtiv mecarbil. In alcune forme di realizzazione, il trattamento di pazienti che presentano una SBP al basale inferiore o uguale a 100 mmHg, mediante la somministrazione di omecamtiv mecarbil è efficace per fornire una riduzione del rischio rispetto al placebo. La riduzione del rischio può essere una riduzione del rischio relativo e/o riduzione del rischio assoluto. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio è misurata come tasso di eventi per 100 anni-paziente. Un evento può essere un primo evento di insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio può essere una riduzione del rischio assoluto e/o riduzione del rischio relativo, nei pazienti aventi insufficienza cardiaca che presentano una SBP al basale inferiore o uguale a 100 mmHg. In alcune forme di realizzazione, il trattamento è efficace per fornire una riduzione del rischio relativo di almeno il 10% (*ad es.*, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%). In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 12%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 15%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 17%. In alcune forme di realizzazione, il trattamento con omecamtiv mecarbil determina una riduzione del rischio di morte cardiovascolare e/o di eventi di insufficienza cardiaca (*ad es.*, ricovero per insufficienza cardiaca) nei pazienti che presentano una SBP al basale inferiore o uguale a 100 mmHg. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre l'insorgenza del primo evento di insufficienza cardiaca in un paziente che presenta una SBP al basale inferiore o uguale a 100 mmHg, somministrando

omecantiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il numero o la frequenza degli eventi di insufficienza cardiaca (ad es. i ricoveri per insufficienza cardiaca) in un paziente che presenta una SBP al basale inferiore o uguale a 100 mmHg, somministrando omechantiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il rischio di morte cardiovascolare in un paziente che presenta una SBP al basale inferiore o uguale a 100 mmHg, somministrando omechantiv mecarbil come descritto qui.

In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre l'insorgenza del primo evento di insufficienza cardiaca in un paziente con insufficienza cardiaca che presenta una SBP al basale inferiore o uguale a 100 mmHg, somministrando omechantiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il numero o la frequenza degli eventi di insufficienza cardiaca (ad es. i ricoveri per insufficienza cardiaca) in un paziente con insufficienza cardiaca che presenta una SBP al basale inferiore o uguale a 100 mmHg, somministrando omechantiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il rischio di morte cardiovascolare in un paziente con insufficienza cardiaca che presenta una SBP al basale inferiore o uguale a 100 mmHg, somministrando omechantiv mecarbil come descritto qui. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è almeno del 10% (*ad es.*, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%). In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 12%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 15%. In alcune forme di realizzazione, la riduzione del rischio relativo è del 17%.

*Pazienti incapaci di tollerare altri farmaci convenzionali:* in alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il paziente con insufficienza cardiaca non è in grado di tollerare altri farmaci convenzionali. Farmaci convenzionali rappresentativi per il trattamento dell'insufficienza cardiaca includono, per esempio, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, i bloccanti del recettore dell'angiotensina II, i betabloccanti, i diuretici, gli antagonisti dell'aldosterone, gli inotropi, gli inibitori della neprilisina, i digitalici e/o la digossina. In alcuni casi, questi pazienti non sono in grado di tollerare altri farmaci convenzionali a causa, per esempio, di bassa pressione arteriosa, ipotensione sintomatica, funzionalità

renale compromessa o bradicardia. In alcune forme di realizzazione, la divulgazione fornisce un metodo per il trattamento di un paziente con insufficienza cardiaca avente ipotensione sintomatica, funzionalità renali compromesse o bradicardia, che comprende la somministrazione di omecamtiv mecarbil, come descritto qui. Inoltre, in alcune forme di realizzazione, il paziente trattato non è stato precedentemente trattato con uno o più tra un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, un bloccante del recettore dell'angiotensina II, un betabloccante, un diuretico, un antagonista dell'aldosterone, un inotropo, inibitori della neprilisina, digitalici e/o digossina. Inoltre, in alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il paziente trattato ha bassa pressione arteriosa, ipotensione sintomatica, funzionalità renale compromessa e/o bradicardia.

In alcuni casi, il paziente con insufficienza cardiaca è stato sottoposto, al momento del trattamento con omecamtiv mecarbil, ad una o più terapie aggiuntive (ad es., antipertensive) e/o strategie di intervento (ad es., dispositivo impiantabile). In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il paziente è stato sottoposto a terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) prima del trattamento. In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il paziente è dotato di un dispositivo defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD). In alcuni casi, al paziente viene somministrato sacubitril/valsartan.

*Pazienti con insufficienza cardiaca cronica:* in alcune forme di realizzazione, viene fornito un metodo per ridurre il rischio di eventi di insufficienza cardiaca o di morte per cause cardiovascolari in un paziente con insufficienza cardiaca, come per esempio un paziente con insufficienza cardiaca cronica, somministrando omecamtiv mecarbil, o un suo idrato, un sale, o un sale di idrato, come descritto qui. Un evento di insufficienza cardiaca include una visita clinica urgente, una visita al pronto soccorso e un ricovero per peggioramento dell'insufficienza cardiaca. In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, un evento di insufficienza cardiaca è una visita clinica urgente, una visita al pronto soccorso o un ricovero per un peggioramento dell'insufficienza cardiaca che porta a un'intensificazione del trattamento oltre alla terapia diuretica orale modificata.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il trattamento è efficace per ridurre il rischio di eventi di insufficienza cardiaca in un paziente con insufficienza cardiaca, come per esempio un paziente con insufficienza cardiaca cronica. In alcune forme di realizzazione, il paziente con insufficienza cardiaca cronica presenta anche una o più delle seguenti caratteristiche: frazione di eiezione ridotta, LVEF inferiore al 30%, LVEF inferiore al 28%, LVEF inferiore al 25%, LVEF inferiore al 22%, insufficienza cardiaca avanzata, insufficienza cardiaca classificata come classe III o IV come determinato usando la classificazione NYHA, o almeno un ricovero per insufficienza cardiaca nei 6 mesi precedenti il trattamento. In alcune forme di realizzazione, il paziente con insufficienza cardiaca, come un paziente con insufficienza cardiaca cronica, è un paziente ricoverato o ambulatoriale.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, il trattamento è efficace per ridurre il rischio di morte, come l'ictus fatale in un paziente con insufficienza cardiaca. In alcune forme di realizzazione, il trattamento è efficace per ridurre il rischio di ictus fatale o ictus non fatale in un paziente con insufficienza cardiaca (*ad es.*, paziente con insufficienza cardiaca cronica).

#### Via di somministrazione e dosaggio

L'OM può essere somministrato attraverso qualsiasi via adatta. In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, omecamtiv mecarbil viene somministrato per via orale. In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, l'OM viene somministrato come una compressa.

L'OM può essere somministrato in qualsiasi quantità adatta. In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, l'OM viene somministrato a un dosaggio di 10 mg o più (ad es. 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg o 40 mg o più). In alternativa, o in aggiunta, l'OM può essere somministrato a un dosaggio di 75 mg o inferiore (ad es. 70 mg, 65 mg, 60 mg, 55 mg, 50 mg o 45 mg).

Si comprenderà che le descrizioni qui riportate relative alla quantità di omecamtiv mecarbil, di un suo sale farmaceuticamente accettabile o di un idrato farmaceuticamente accettabile di un suo sale farmaceuticamente accettabile, si riferiscono alla forma di sale o idrato del principio attivo. La quantità di omecamtiv mecarbil qui

descritta è relativa alla quantità (o alla quantità equivalente) di omecamtiv mecarbil base libera. Per esempio, quando una formulazione in compresse è indicata come contenente 1 mg di omecamtiv mecarbil, la formulazione in compresse comprende 1,22 mg di omecamtiv mecarbil cloridrato monoidrato (peso molecolare (MW) di 492,37 g/mol) che fornisce 1 mg di omecamtiv mecarbil (MW di 401,43 g/mol).

Il metodo divulgato comprende la somministrazione di OM usando uno schema di dosaggio adatto (ad es., una volta al giorno o due volte al giorno). In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, l'OM viene somministrato due volte al giorno.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, l'OM viene somministrato in un dosaggio di 25 mg due volte al giorno, o 37,5 mg due volte al giorno, o 50 mg due volte al giorno. Le concentrazioni plasmatiche di omecamtiv mecarbil possono essere valutate dopo 2 settimane di trattamento a una data dose e la dose può essere regolata in modo che i pazienti si trovino nell'intervallo di concentrazione plasmatica target secondo quanto segue: 1) se la concentrazione plasmatica è < 300 ng/mL, aumentare alla successiva dose superiore; 2) se la concentrazione plasmatica è 300-750 ng/mL, senza variazioni; 3) se la concentrazione plasmatica è >750 ng/mL, diminuire alla successiva dose inferiore (se >750 ng/mL alla dose iniziale di 25 mg BID, può essere appropriata 25 mg QD). Le concentrazioni plasmatiche di omecamtiv mecarbil possono essere valutate circa 12 ore dopo l'ultima dose di omecamtiv mecarbil. In alcune forme di realizzazione, l'intervallo di concentrazione plasmatica target di omecamtiv mecarbil è tra 300 ng/mL e 750 ng/mL.

Omecamtiv mecarbil è un substrato di CYP3A4. L'uso concomitante di forti inibitori di CYP3A4, come il ketoconazolo, o di regimi contenenti ritonavir o cobicistat può aumentare le concentrazioni plasmatiche di omecamtiv mecarbil. L'uso concomitante di forti induttori di CYP3A4, come rifampicina o carbamazepina, può diminuire le concentrazioni plasmatiche di omecamtiv mecarbil. Le concentrazioni plasmatiche di omecamtiv mecarbil possono essere ricontrollate dopo 2 settimane dall'inizio o dall'interruzione di un forte inibitore o induttore di CYP3A4 per valutare se è giustificato un aggiustamento della dose di omecamtiv mecarbil.

Omecamtiv Mecarbil, suoi sali, idrati e polimorfi

L'omecattiv mecarbil utilizzato nei metodi divulgati può essere presente sotto forma di sale, idrato o sale idrato farmaceuticamente accettabile e può essere formulato in qualsiasi formulazione farmaceutica adatta. L'invenzione rivendicata fornisce omecattiv mecarbil, o un suo idrato, un sale o un sale di idrato, da utilizzare nei metodi indicati nelle rivendicazioni allegate.

Come usata qui, l'espressione "sali farmaceuticamente accettabili" include i sali di acidi inorganici, come cloridrato, fosfato, difosfato, solfato e simili; nonché sali di acidi organici, quali malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lattato, metansolfonato, p-toluensolfonato, 2-idrossietilsolfonato, benzoato, salicilato, stearato e alcanoato come acetato,  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$  in cui  $n$  è 0-4, e simili. Gli esperti nella tecnica riconosceranno varie metodologie di sintesi che possono essere usate per preparare sali di addizione farmaceuticamente accettabili non tossici. In alcune forme di realizzazione, il sale farmaceuticamente accettabile è un sale dicloridrato.

Come usato qui, il termine "idrato" si riferisce all'entità chimica formata dall'interazione tra l'acqua e un composto, inclusi, per esempio, emidrati, monoidrati, diidrati e triidrati. In alcune forme di realizzazione, l'omecattiv mecarbil idrato o suo sale è omecattiv mecarbil monoidrato o suo sale. In alcuni casi, omecattiv mecarbil è presente come omecattiv mecarbil dicloridrato monoidrato.

Come usato qui, le espressioni "forma cristallina", "polimorfo" e "forma innovativa" possono essere usate in modo intercambiabile qui e intendono includere tutte le forme cristalline e amorfe del composto, inclusi, per esempio, polimorfi, pseudopolimorfi, solvati, idrati, polimorfi non solvati (inclusi gli anidri), polimorfi conformazionali e forme amorfe, nonché miscele di essi, a meno che non si faccia riferimento a una particolare forma cristallina o amorfa. In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, i metodi divulgati comprendono la somministrazione di omecattiv mecarbil sale dicloridrato monoidrato. In alcune forme di realizzazione, i metodi divulgati comprendono la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di omecattiv mecarbil dicloridrato idrato. In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, i metodi comprendono la somministrazione di omecattiv mecarbil dicloridrato idrato forma A. In alcune forme di realizzazione, in

associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, l'omecamtiv mecarbil qui utilizzato è un solvato.

La forma A può essere caratterizzata da un pattern di diffrazione dei raggi X da polveri (XRPD), ottenuto come indicato in WO2014/152270A1, con picchi a 6,6, 14,9, 20,1, 21,4 e  $26,8 \pm 0,2^\circ 2\theta$  utilizzando radiazione Cu Ka.

La forma A può essere ulteriormente caratterizzata da un pattern XRPD con picchi aggiuntivi a 8,4, 24,2, 26,0,  $33,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$  utilizzando la radiazione Cu Ka. La forma A può essere ulteriormente caratterizzata da un pattern XRPD con picchi aggiuntivi a 6,2, 9,7, 13,2, 14,3, 15,4, 16,3, 16,9, 18,9, 19,5, 20,7, 21,8, 22,8, 23,6, 25,1, 27,3, 27,7, 28,4, 29,4, 30,2, 31,2, 31,5, 31,9, 33,9, 34,5, 34,9, 36,1, 36,8, 37,7, 38,5 e  $39,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$  utilizzando la radiazione Cu Ka. In vari casi, la forma A può essere caratterizzata da un pattern XRPD che presenta picchi a 6,2, 6,6, 8,4, 9,7, 13,2, 14,3, 14,9, 15,4, 16,3, 16,9, 18,9, 19,5, 20,1, 20,7, 21,4, 21,8, 22,8, 23,6, 24,3, 25,1, 26,0, 26,8, 27,3, 27,7, 28,4, 29,4, 30,2, 31,2, 31,5, 31,9, 33,3, 33,9, 34,5, 34,9, 36,1, 36,8, 37,7, 38,5 e  $39,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$  usando la radiazione Cu Ka. In alcune forme di realizzazione, la forma A può essere caratterizzata da un pattern di diffrazione dei raggi X da polveri sostanzialmente come rappresentato nella Figura 5, in cui per "sostanzialmente" si intende che i picchi riportati possono variare di  $\pm 0,2^\circ$ . È ben noto nel campo della XRPD che, mentre le altezze relative dei picchi negli spettri dipendono da numerosi fattori, come la preparazione del campione e la geometria dello strumento, le posizioni dei picchi sono relativamente insensibili ai dettagli sperimentali.

In alcune forme di realizzazione, l'omecamtiv mecarbil utilizzato nei metodi descritti comprende l'omecamtiv mecarbil dicloridrato Forma B. In alcune forme di realizzazione, l'omecamtiv mecarbil utilizzato nei metodi descritti comprende l'omecamtiv mecarbil dicloridrato Forma C. I polimorfi di omecamtiv mecarbil forma B e forma C sono forme metastabili di dicloridrato anidro e possono formarsi in condizioni e temperature varie, come descritto in dettaglio in WO2014/152270.

La forma B può essere caratterizzata da un pattern XRPD con picchi a 6,8, 8,8, 14,7, 17,7 e  $22,3 \pm 0,2^\circ 2\theta$  utilizzando la radiazione Cu Ka. La forma B può essere ulteriormente caratterizzata da un pattern XRPD con picchi aggiuntivi a 9,6, 13,5, 19,2,  $26,2 \pm 0,2^\circ 2\theta$  utilizzando la radiazione Cu Ka. La forma B può essere

caratterizzata da un pattern XRPD che presenta picchi a 6,2, 6,8, 8,8, 9,6, 13,5, 14,4, 14,7, 15,4, 16,3, 17,0, 17,7, 18,3, 19,2, 19,9, 20,5, 20,8, 21,8, 22,3, 22,7, 23,0, 24,8, 25,1, 25,5, 26,2, 26,4, 26,8, 27,5, 28,5, 30,2, 30,6, 31,1, 31,5, 32,1, 32,7, 34,1, 34,4, 35,5, 35,9, 38,1,  $38,9 \pm 0,2^\circ$   $2\theta$  usando la radiazione Cu Ka. In alcune forme di realizzazione, la forma B può essere caratterizzata da un pattern XRPD sostanzialmente come rappresentato nella Figura 6, in cui per "sostanzialmente" si intende che i picchi riportati possono variare di  $\pm 0,2^\circ$ .

La forma C può essere caratterizzata da un pattern XRPD avente picchi a 6,7, 14,8, 17,4, 20,6 e  $26,2 \pm 0,2^\circ$   $2\theta$  utilizzando la radiazione Cu Ka. La forma C facoltativamente può essere ulteriormente caratterizzata da un pattern XRPD con picchi aggiuntivi a 8,7, 22,0, 27,1 e  $27,7 \pm 0,2^\circ$   $2\theta$  utilizzando la radiazione Cu Ka. La forma C può essere caratterizzata da un pattern XRPD avente picchi a 6,2, 6,7, 8,7, 9,6, 13,5, 14,5, 14,8, 15,4, 16,4, 17,1, 17,4, 18,4, 19,3, 19,5, 19,9, 20,6, 20,8, 21,8, 22,0, 22,5, 22,8, 24,3, 24,7, 25,1, 25,6, 26,2, 26,5, 27,1, 27,3, 27,7, 28,5, 30,0, 30,5, 31,0, 31,5, 32,2, 32,8, 34,1, 35,2, 36,0, 36,9 e  $38,8 \pm 0,2^\circ$   $2\theta$  con radiazione Cu Ka. In alcune forme di realizzazione, la forma C può essere caratterizzata da un pattern XRPD sostanzialmente come rappresentato nella Figura 7, in cui per "sostanzialmente" si intende che i picchi riportati possono variare di  $\pm 0,2^\circ$ .

#### Formulazioni di omecamtiv Mecarbil

I metodi divulgati comprendono la somministrazione di una quantità terapeuticamente efficace di omecamtiv mecarbil, o di un sale farmaceuticamente accettabile, di un idrato farmaceuticamente accettabile o di un idrato farmaceuticamente accettabile di un suo sale farmaceuticamente accettabile, come omecamtiv mecarbil dicloridrato monoidrato in una formulazione adatta.

Le formulazioni farmaceutiche esemplificative somministrate ai pazienti con i metodi qui divulgati includono compresse a matrice di rilascio modificato in grado di rilasciare omecamtiv mecarbil in modo uniforme a un ritmo controllato dalla diffusione di omecamtiv mecarbil attraverso uno strato di gel formato mediante idratazione degli agenti di controllo del rilascio nelle compresse. In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, le presenti compresse a matrice di rilascio modificato dimostrano un rilascio minimo dipendente dal pH in vitro. In alcune forme di realizzazione, in

associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, il rilascio completo di omecantiv mecarbil è ottenuto in entrambi i mezzi di dissoluzione a pH 2 e 6.8 entro 24 ore, determinando possibilmente minore variabilità inter- e intra-soggetto ed effetto alimentare. È stato riscontrato che la presente forma farmaceutica in compresse a matrice a rilascio modificato è superiore alla precedente forma farmaceutica a rilascio immediato nel ridurre al minimo il rapporto plasmatico picco-valle. Come risultato, le presenti compresse a matrice a rilascio modificato riducono la fluttuazione della concentrazione plasmatica, portando ad una riduzione degli effetti collaterali e al miglioramento della sicurezza e dell'efficacia. Si prevede inoltre che le presenti compresse a matrice a rilascio modificato migliorino la compliance del paziente riducendo la frequenza di somministrazione della dose. Inoltre, le presenti compresse a matrice di rilascio modificato sono fisicamente stabili e non presentano variazioni di attributi fisici, saggio, impurità o profilo di dissoluzione dopo la conservazione a 40 °C/ RH 75% per 6 mesi. Il rilascio modificato può, in alcune forme di realizzazione, essere un rilascio prolungato.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, l'esposizione di omecantiv mecarbil da due a dodici ore dopo la somministrazione della dose negli esseri umani è tra 40 e 70 ng/mL. In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, l'esposizione di omecantiv mecarbil da due a dodici ore dopo la somministrazione della dose negli esseri umani rimane tra 40 e 55 ng/mL.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, l'omecantiv mecarbil viene rilasciato nei seguenti intervalli:  $\leq 30\%$  di dose dissolta a 1 ora; 30-75% di dose dissolta a 3 ore; e  $\geq 80\%$  di dose dissolta a 12 ore.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, l'omecantiv mecarbil viene rilasciato nei seguenti intervalli:  $\leq 30\%$  di dose dissolta a 2 ore; 30-75% di dose dissolta a 6 ore; e  $\geq 80\%$  di dose dissolta a 16 ore.

Una tipica formulazione farmaceutica come somministrata nei metodi qui divulgati, comprende omecantiv mecarbil, o un sale farmaceuticamente accettabile, un idrato farmaceuticamente accettabile o un idrato farmaceuticamente accettabile di un suo sale farmaceuticamente accettabile; un agente di controllo del rilascio;

un agente modificatore del pH; un riempitivo e un lubrificante.

In alcune forme di realizzazione, omecantiv mecarbil può essere somministrato come una compressa. Per esempio, gli eccipienti della compressa possono includere uno o più tra acido fumarico, ipromellosa, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina e stearato di magnesio. La compressa può anche comprendere un film di rivestimento che può includere uno o più tra glicole polietilenico, alcool polivinilico, talco e biossido di titanio.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende il 3-30% p/p di omecantiv mecarbil, o un sale farmaceuticamente accettabile, un idrato farmaceuticamente accettabile, o un idrato farmaceuticamente accettabile di un suo sale farmaceuticamente accettabile; il 15-35% p/p di agente di controllo del rilascio; il 20-45% p/p di agente modificatore del pH; il 25-65% p/p di riempitivo; e lo 0,1-1,0% p/p di lubrificante.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 12-25 (% p/p) omecantiv mecarbil Di-HCl idrato; 25-35 (% p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 20-30 (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 5-10% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 12-25% p/p) acido fumarico; 0,1-2 (% p/p) stearato di magnesio intra-granulare e 0,1-2 (% p/p) stearato di magnesio extra-granulare. Come usato qui, Methocel™ K100 M Prem CR è ipromellosa avente una viscosità di 100.000 mPa.s ad una concentrazione del 2% in acqua a 20°C.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 3-10 (% p/p) omecantiv mecarbil Di-HCl idrato; 20-40 (% p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 30-42 (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 12-25 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 4-11 (% p/p) acido fumarico; 0,1-2 (% p/p) stearato di magnesio intra-granulare e 0,1-2 (% p/p) stearato di magnesio extra-granulare.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 12-25 (% p/p) omecantiv mecarbil Di-HCl idrato; 1-10 (% p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 12-27 (% p/p) Methocel™ K100 LV Prem CR; 20-35% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 4-15 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 12-25 (% p/p) acido fumarico; 0,1-2 1-2 (%

p/p) stearato di magnesio intra-granulare e 0,1-2 (% p/p) stearato di magnesio extra-granulare. Come usato qui, Methocel™ K100 LV Prem CR è ipromellosa avente una viscosità di 100 mPa.s ad una concentrazione del 2% in acqua a 20°C.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 3-10 (% p/p) omecamtiv mecarbil Di-HCl idrato; 1-10 (% p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 12-27 (% p/p) Methocel™ K100 LV Prem CR; 30-50 (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 15-25 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 3-11 (% p/p) acido fumarico; 0,1-2 (% p/p) stearato di magnesio intra-granulare e 0,1-2 (p/p%) stearato di magnesio extra-granulare.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 18-19 (% p/p) omecamtiv mecarbil Di-HCl idrato; 28-32 (% p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 23-26 (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 7-9 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 17-20 (% p/p) acido fumarico; 0,1-1 (% p/p) stearato di magnesio intra-granulare e 0,1-1 (% p/p) stearato di magnesio extra-granulare.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 5-7 (% p/p) omecamtiv mecarbil Di-HCl idrato; 27-33 (% p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 35-38 (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 17-20 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 6-9 (% p/p) acido fumarico; 0,1-1 (% p/p) stearato di magnesio intra-granulare e 0,1-1 (% p/p) stearato di magnesio extra-granulare.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 17-20 (% p/p) omecamtiv mecarbil Di-HCl idrato; 3-7 (% p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 18-22 (% p/p) Methocel™ K100 LV Prem CR; 26-30 (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 8-11 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 17-20 (% p/p) acido fumarico; 0,1-1 (% p/p) stearato di magnesio intra-granulare; e 0,1-1 (% p/p) stearato di magnesio extra-granulare.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 5-7% p/p) omecamtiv mecarbil Di-HCl idrato; 3-7 (% p/p)

Methocel™ K100 M Prem CR; 18-22 (% p/p) Methocel™ K100 LV Prem CR; 37-43 (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 18-22 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 6-9 (% p/p) acido fumarico; 0,1-1 (% p/p) stearato di magnesio intra-granulare; e 0,1-1 (% p/p) stearato di magnesio extra-granulare.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 18,37 (% p/p) omecamtiv mecarbil Di-HCl idrato; 30 (% p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 24,20 (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 8,07 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 18,37 (% p/p) acido fumarico; 18,37 (% p/p) acido fumarico; 18,37 (% p/p) acido fumarico; 0,5 (% p/p) stearato di magnesio intragranulare e 0,5 (% p/p) stearato di magnesio extragranulare.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 6,13 (% p/p) omecamtiv mecarbil Di-HCl idrato; 30 (% p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 36. (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 18,40 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 7,66 (% p/p) acido fumarico; 0,5 (% p/p) stearato di magnesio intra-granulare e 0,5 (% p/p) stearato di magnesio extra-granulare.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 18,37 (% p/p) omecamtiv mecarbil Di-HCl idrato; 5 (% p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 20 (% p/p) Methocel™ K100 LV Prem CR; 27 (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 9,31 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 18,37 (% p/p) acido fumarico; 0,5 (% p/p) stearato di magnesio intragranulare e 0,5 (% p/p) stearato di magnesio extragranulare.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 6,13 (% p/p) omecamtiv mecarbil Di-HCl idrato; 5 (% p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 20 (% p/p) Methocel™ K100 LV Prem CR; 40,14 (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 20,07 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 7,66 (% p/p) acido fumarico; 0,5 (% p/p) stearato di magnesio intragranulare e 0,5 (% p/p) stearato di magnesio extragranulare.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 6,13 (% p/p) omecamtiv mecarbil Di-HCl idrato; 30 (%

p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 27,94 (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 27,94 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 6,74 (% p/p) acido fumarico; 0,5 (% p/p) stearato di magnesio intragranulare e 0,75 (% p/p) stearato di magnesio extragranulare.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 9,20 (% p/p) omecantiv mecarbil Di-HCl idrato; 30 (% p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 24,72 (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 24,71 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 10,12 (% p/p) acido fumarico; 10,12 (% p/p) acido fumarico; 0,5 (% p/p) stearato di magnesio extragranulare.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 12,27 (% p/p) omecantiv mecarbil Di-HCl idrato; 30 (% p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 21,49 (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 21,49 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 13,50 (% p/p) acido fumarico; 0,5 (% p/p) stearato di magnesio intragranulare; 0,75 (% p/p) stearato di magnesio extragranulare.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 6,13 (% p/p) omecantiv mecarbil Di-HCl idrato; 30 (% p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 27, (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 27,81 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 6,74 (% p/p) acido fumarico; 0,5 (% p/p) stearato di magnesio intragranulare e 1,0 (% p/p) stearato di magnesio extragranulare.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 9,20 (% p/p) omecantiv mecarbil Di-HCl idrato; 30 (% p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 24,59 (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 24,59 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 10,12 (% p/p) acido fumarico; 0,5 (% p/p) stearato di magnesio intragranulare; 1,0 (% p/p) stearato di magnesio extragranulare.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 12,27 (% p/p) omecantiv mecarbil Di-HCl idrato; 30 (%

p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 21,37 (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 21,36 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 13,50 (% p/p) acido fumarico; 0,5 (% p/p) stearato di magnesio intragranulare e 1,0 (% p/p) stearato di magnesio extragranulare.

In alcune forme di realizzazione, in associazione con altre forme di realizzazione precedenti o successive, la formulazione farmaceutica somministrata comprende 12,27 (% p/p) omecamtiv mecarbil Di-HCl idrato; 30 (% p/p) Methocel™ K100 M Prem CR; 31,04 (% p/p) cellulosa microcristallina, PH 102; 10,35 (% p/p) lattosio monoidrato, FF 316; 15,34 (% p/p) acido fumarico; 0,5 (% p/p) stearato di magnesio intragranulare e 0,5 (% p/p) stearato di magnesio extragranulare.

#### Terapia combinata

In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, i metodi divulgati possono comprendere la somministrazione di uno o più farmaci aggiuntivi adatti a trattare/migliorare una o più condizioni cardiovascolari. In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, i metodi divulgati comprendono la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). In alcune forme di realizzazione, in associazione con le forme di realizzazione precedenti o successive, i metodi divulgati comprendono la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di un antagonista del recettore dei mineralocorticoidi (MRA).

In alcuni casi, l'ACE-inibitore comprende uno o più agenti selezionati tra benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril e trandolapril.

In alcuni casi, l'MRA comprende uno o più agenti selezionati tra spironolattone, eplerenone, acido canrenoico, canrenone e drospirenone.

#### **ESEMPI**

Gli esempi che seguono illustrano ulteriormente i metodi di trattamento divulgati, ma naturalmente non devono essere interpretati come limitanti in alcun modo la loro portata.

Negli esempi vengono utilizzate le seguenti abbreviazioni: ACEi si riferisce all'inibitore dell'enzima di

conversione dell'angiotensina; ARB si riferisce al bloccante del recettore dell'angiotensina; ARNi si riferisce all'inibitore del recettore dell'angiotensina-nepirilina; BB si riferisce al betabloccante; CRT si riferisce alla terapia di resincronizzazione cardiaca; ED si riferisce al dipartimento di emergenza; eGFR si riferisce alla velocità di filtrazione glomerulare stimata; HF si riferisce all'insufficienza cardiaca; hsTn si riferisce alla troponina I ad alta sensibilità; ICD si riferisce al defibrillatore-cardioverter impiantabile; KCCQ si riferisce al Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF si riferisce alla frazione di eiezione ventricolare sinistra; MAGGIC si riferisce al Meta-Analysis Global Group in Chronic HF; MRA si riferisce all'antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NEJM si riferisce al New England Journal of Medicine; NT-proBNP si riferisce al peptide natriuretico di tipo pro-B N-terminale; NYHA si riferisce alla New York Heart Association; SBP si riferisce alla pressione arteriosa sistolica; SGLT2 si riferisce al co-trasportatore 2 di sodio-glucosio.

Gli endpoint degli studi e le definizioni degli eventi si basavano sugli standard ACC/AHA per le definizioni degli endpoint negli studi clinici cardiovascolari, come descritto in Hicks et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials, J Am Coll Cardiol 2018;71:1021-34.

#### Idoneità del paziente

I requisiti di idoneità dei pazienti includevano età 18-85 anni, sintomi di classe funzionale New York Heart Association (NYHA) II-IV e frazione di eiezione pari o inferiore al 35%. I partecipanti erano attualmente ricoverati per insufficienza cardiaca (pazienti ricoverati) o avevano avuto una visita urgente al pronto soccorso o un ricovero per insufficienza cardiaca (pazienti ambulatoriali) un anno prima della randomizzazione. I partecipanti avevano una concentrazione di peptide natriuretico di tipo pro-B N-terminale (NT-proBNP)  $\geq 400$  pg/mL o BNP  $\geq 125$  pg/mL allo screening (se in fibrillazione/flutter atriale: NT-proBNP  $\geq 1.200$  pg/mL o BNP  $\geq 375$  pg/mL). I pazienti dovevano ricevere una terapia standard con farmaci e dispositivi per l'insufficienza cardiaca, in linea con le linee guida della pratica clinica regionale e con dosi ottimizzate secondo il giudizio del ricercatore.

I criteri fondamentali di esclusione per i pazienti includevano un'attuale instabilità emodinamica o clinica che richiedeva trattamento meccanico o per via endovenosa, pressione arteriosa sistolica (SBP)  $< 85$  mmHg, velocità

di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) < 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, eventi recenti di sindrome coronarica acuta o procedure cardiovascolari (incluse quelle pianificate) e altre condizioni che avrebbero influenzato negativamente la partecipazione allo studio.

#### Procedure di studio

Tutti i partecipanti idonei sono stati randomizzati 1:1 alla somministrazione orale di placebo o omecamtiv mecarbil (dosaggio guidato dalla farmacocinetica: 25, 37,5 o 50 mg) due volte al giorno. Le concentrazioni plasmatiche pre-dose di omecamtiv mecarbil sono state misurate le settimane 2 e 6, con le rispettive regolazioni della dose le settimane 4 e 8. Il paziente e il ricercatore erano in cieco per quanto riguarda le concentrazioni plasmatiche e la dose somministrata. Il programma completo delle valutazioni è fornito nel protocollo disponibile su NEJM.org. Il farmaco in studio è stato temporaneamente sospeso se il partecipante ha manifestato segni o sintomi clinici compatibili con un infarto miocardico acuto o un'ischemia.

#### Esiti dello studio

L'esito primario era una combinazione del tempo a un evento di insufficienza cardiaca o di morte cardiovascolare, qualunque si verificasse per primo. Un evento di insufficienza cardiaca è stato definito come una visita clinica urgente, una visita al pronto soccorso o un ricovero per un peggioramento soggettivo e oggettivo dell'insufficienza cardiaca che ha portato a un'intensificazione del trattamento oltre alla terapia diuretica orale modificata. Gli esiti secondari erano: il tempo alla morte cardiovascolare; la variazione del KCCQ Total Symptom Score (TSS) dal basale alla Settimana 24 (scala da 0 a 100; un punteggio più alto indica un minor numero di sintomi); il tempo al primo ricovero per insufficienza cardiaca e il tempo alla morte per tutte le cause. Tutti i decessi, gli eventi di HF, gli eventi ischemici cardiaci maggiori (infarto miocardico/ricovero per angina instabile e rivascolarizzazione coronarica) e gli ictus sono stati valutati da un comitato esterno per gli eventi clinici (Duke Clinical Research Institute) in cieco, utilizzando definizioni standardizzate.

#### Sommario dei risultati

Su una mediana di 21,8 mesi, l'esito primario si è verificato in 1523 dei 4120 pazienti (37,0%) del gruppo omecamtiv mecarbil e in 1607 dei 4112 pazienti (39,1%) del gruppo placebo (rapporto di rischio, 0,92; IC 95%

0,86, 0,99; P=0,025); 808 pazienti (19,6%) che ricevevano omeamtiv mecarbìl e 798 pazienti (19,4%) che ricevevano placebo sono morti per cause cardiovascolari (rapporto di rischio, 1,01; IC 95%, 0,92 - 1,11; P=0,86), 1177 (28,6%) e 1236 (30,1%) presentavano un primo evento di insufficienza cardiaca (rapporto di rischio, 0,93; IC 95%, da 0,86 a 1,00; P=0,063) e 1067 (25,9%) e 1065 (25,9%) sono morti per qualsiasi causa (rapporto di rischio 1,00; IC 95%, da 0,92 a 1,09). La frequenza di eventi ischemici cardiaci e di aritmia ventricolare non differiva tra i gruppi di trattamento.

I pazienti arruolati come pazienti ricoverati erano piú sintomatici, come suggerito dal loro punteggio totale KCCQ piú basso al basale; quelli che ricevevano omeamtiv mecarbìl avevano un miglioramento di 2,5 punti in questo punteggio rispetto a quelli che ricevevano il placebo.

#### Analisi statistica

È stata scelta una dimensione del campione di circa 8.000 pazienti per fornire una potenza del 90% per rilevare un rapporto di rischio di 0,8 per la morte cardiovascolare ipotizzando quanto segue: un tasso annualizzato di morte cardiovascolare del 10% nel primo anno e del 7% successivamente; un periodo di arruolamento di 24 mesi; una durata totale dello studio fissata a 48 mesi; un ritardo nel trattamento di 3 mesi con un rapporto di rischio di effetto del trattamento di 0,8 successivamente, un tasso annuo di interruzione del farmaco in studio del 10% e il 10% dei soggetti persi per la determinazione dell'endpoint a causa di morte non cardiovascolare o interruzione dello studio nel corso della sperimentazione. Lo studio era guidato dagli eventi e si è concluso dopo circa 1590 decessi per cause cardiovascolari. L'errore di tipo I complessivo è stato di 0,05 per i test bilaterali sugli endpoint primari e secondari con controllo per i test di molteplicità. Una singola analisi di efficacia ad interim è stata condotta dopo circa due terzi del numero mirato di decessi cardiovascolari, con un alfa unilaterale di 0,0005. Dato l'impatto trascurabile di questo interim sull'alfa finale, nell'analisi finale è stato utilizzato l'intero 0,05, in linea con l'approccio Haybittle-Peto. Le analisi di efficacia sono state eseguite in base all'assegnazione al gruppo di trattamento randomizzato (intenzione a trattare) sull'insieme completo di analisi che comprendeva tutti i pazienti randomizzati, ad eccezione di 24 soggetti di una singola sede esclusi a causa di violazioni della Buona Pratica Clinica. I dati tempo all'evento sono stati valutati con stime di Kaplan-Meier e modelli Cox di rischi-

proporzionali stratificati per impostazione della randomizzazione e regione, con il gruppo di trattamento e l'eGFR basale come covariate. Le differenze medie nella variazione di KCCQ TSS dal basale alla Settimana 24 sono state stimate utilizzando un modello misto stratificato per impostazione della randomizzazione (paziente ricoverato e paziente ambulatoriale) contenente il valore TSS basale, la regione, l'eGFR basale, la visita programmata, il gruppo di trattamento e l'interazione del gruppo di trattamento con la visita programmata. Per testare l'effetto del trattamento per il KCCQ TSS è stato utilizzato un F-test omnibus congiunto. Una stima raggruppata complessiva per la differenza di trattamento di KCCQ TSS rispetto al placebo è stata condotta utilizzando un approccio basato sulla verosimiglianza. Le analisi di sicurezza prespecificate hanno incluso: eventi avversi gravi; eventi avversi associati all'interruzione del trattamento dello studio; "eventi avversi di interesse", ossia aritmie ventricolari che richiedono un trattamento ed eventi ischemici cardiaci maggiori giudicati positivamente (inclusi infarto miocardico, ricovero per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica). Le analisi di sicurezza sono state eseguite sui pazienti che sono stati randomizzati e hanno ricevuto almeno una dose di omecamtiv mecarbil o di placebo, con la stessa esclusione dei 24 soggetti dell'insieme di analisi completo. Tutte le analisi sono state eseguite con il software SAS, versione 9.4 (SAS Institute).

#### Arruolamento, randomizzazione, trattamento e follow-up

8.256 partecipanti sono stati randomizzati e 24 pazienti sono stati esclusi prima del blocco del database a causa di violazioni della Buona Pratica Clinica. Di conseguenza, 8.232 pazienti sono stati inclusi nell'analisi di efficacia. Al termine dello studio, 16 pazienti avevano uno stato vitale sconosciuto (omecamtiv mecarbil: nove pazienti hanno ritirato il consenso; placebo: sei pazienti hanno ritirato il consenso e uno perso al follow-up). Le caratteristiche basali erano bilanciate tra i due gruppi di trattamento (Tabella 1). La durata mediana complessiva del follow-up è stata di 21,8 mesi (Q1, Q3; 15,4, 28,6 mesi).

Tabella 1. Caratteristiche di base dei pazienti

<b>Dati demografici</b>	<b>OM (N=4120)</b>	<b>Placebo (N=4112)</b>
Età (anni), mediana (Q1, Q3)	66 (58, 73)	66 (58, 73)
Età (anni), media (SD)	64,5 (11,3)	64,5 (11,4)

Sesso, femmina, n (%)	875 (21,2)	874 (21,3)
Razza, n (%)*		
Bianca	3196 (77,6)	3201 (77,8)
Asiatica	355 (8,6)	355 (8,6)
Nera o afroamericana	285 (6,9)	277 (6,7)
Altro	284 (6,9)	279 (6,8)
Etnia, ispanico/latino n (%)	886 (21,5)	885 (21,5)
Regione geografica, n (%)		
Europa orientale/Russia	1344 (32,6)	1337 (32,5)
Europa occidentale/Sudafrica/Australasia	961 (23,3)	960 (23,3)
America Latina e Sud America	787 (19,1)	787 (19,1)
Stati Uniti e Canada	693 (16,8)	693 (16,9)
Asia	335 (8,1)	335 (8,1)
<b>Caratteristiche cliniche</b>		
<b>Condizioni mediche, n (%)</b>		
Coronaropatia	2568 (62,3)	2560 (62,3)
Infarto miocardico	1693 (41,1)	1742 (42,4)
Intervento coronarico percutaneo	1232 (29,9)	1206 (29,3)
Innesto di bypass coronarico	639 (15,5)	678 (16,5)
Arteriopatia periferica	418 (10,1)	429 (10,4)
Ictus	377 (9,2)	377 (9,2)
Fibrillazione o flutter atriale allo screening	1146 (27,8)	1099 (26,7)
Ipertensione	2910 (70,6)	2874 (69,9)
Diabete mellito di tipo 2	1652 (40,1)	1657 (40,3)
Malattia renale cronica	1475 (35,8)	1519 (36,9)

Malattia polmonare cronica ostruttiva	665 (16,1)	680 (16,5)
<b>Dati demografici</b>	<b>OM (N=4120)</b>	<b>Placebo (N=4112)</b>
Asma	218 (5,3)	222 (5,4)
<i>Anamnesi di insufficienza cardiaca</i>		
LVEF (%), mediana (Q1, Q3)	28 (22, 32)	27 (21, 32)
LVEF (%), media (SD)	26,6 (6,3)	26,5 (6,3)
Punteggio MAGGIC, media (SD)	23,3 (6,3)	23,4 (6,4)
Punteggio MAGGIC, mediano (1°, 3° trimestre)	23 (19, 28)	23 (19, 28)
Classificazione NYHA, n (%)		
Classe II	2195 (53,3)	2173 (52,8)
Classe III	1801 (43,7)	1815 (44,1)
Classe IV	124 (3,0)	124 (3,0)
Eziologia dell'insufficienza cardiaca ischemica, n (%)	2193 (53,2)	2222 (54,0)
Punteggio totale dei sintomi KCCQ, mediana (Q1, Q3)	68,8 (49, 87,5)	68,8 (49, 87,5)
<i>Parametri vitali e di laboratorio</i>		
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> ), media (SD)	28,5 (6,3)	28,4 (6,1)
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> ), mediana (Q1, Q3)	27,6 (24,2, 31,7)	27,6 (24,2, 31,6)
SBP (mmHg), mediana (Q1, Q3)	116 (105, 128)	117 (105, 128)
SBP (mmHg), media (SD)	116,3 (15,4)	116,6 (15,3)
Frequenza cardiaca (battiti/min), mediana (Q1, Q3)	71 (64, 80)	71 (64, 80)
Frequenza cardiaca (battiti/min), media (SD)	72,4 (12,2)	72,3 (12,1)
NT-proBNP (pg/mL), mediana (Q1-Q3)	1977 (980, 4061)	2025 (1000, 4105)
hsTnl (ng/mL), mediana (Q3)	0,027 (0,052)	0,027 (0,052)
eGFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ), mediana (Q1-Q3)	58,8 (44,3, 74,3)	58,7 (43,8, 73,7)
G <sub>≤2</sub> : >60	1964 (47,7)	1947 (47,3)

G3: 30-59	1882 (45,7)	1912 (46,5)
G4: 15-29	270 (6,6)	252 (6,1)
G5: <15	4 (<0.1)	1 (<0,1)
<b><i>Farmaci e dispositivi cardiaci, n (%)</i></b>		
<b>Dati demografici</b>	<b>OM (N=4120)</b>	<b>Placebo (N=4112)</b>
ACEi, ARB o ARNi	3583 (87,0)	3576 (87,0)
ARNi	819 (19,9)	782 (19,0)
BB	3881 (94,2)	3883 (94,4)
MRA	3199 (77,6)	3198 (77,8)
(ACEi, ARB o ARNi) + MRA + BB	2709 (65,8)	2716 (66,1)
Glicosidi della digitale	687 (16,7)	698 (16,7)
Inibitori SGLT2	104 (2,5)	114 (2,8)
Ivabradina	255 (6,2)	278 (6,8)
Terapia di resincronizzazione cardiaca	592 (14,4)	566 (13,8)
Defibrillatore cardioverter impiantabile	1326 (32,2)	1288 (31,3)

### Esiti

Un primo evento di insufficienza cardiaca o morte per cause cardiovascolari si è verificato in 1523 dei 4120 pazienti (37,0%) nel gruppo omecamtiv mecarbil e in 1607 dei 4112 pazienti (39,1%) nel gruppo placebo (rapporto di rischio, 0,92; intervallo di confidenza [IC] 95% 0,86, 0,99; P=0,025; Figura 1A e Tabella 2). Per le due componenti di questa combinazione di tempo al primo evento, 1177 (28,6%) pazienti che hanno ricevuto omecamtiv mecarbil e 1236 (30,1%) nel gruppo placebo hanno avuto un primo evento di insufficienza cardiaca (rapporto di rischio, 0,93; IC 95%, da 0,86 a 1,00; P=0,063; Figura 1B e Tabella 2); la morte per cause cardiovascolari ha contribuito a 346 eventi (8,4%) e 371 eventi (9,0%) (Tabella 2). L'effetto di omecamtiv mecarbil è stato generalmente coerente nella maggior parte dei sottogruppi prespecificati, con statisticamente la maggiore interazione potenziale osservata per il sottogruppo della frazione di eiezione (effetto di interazione p =

0,003; Figura 3).

L'esito secondario di tempo fino alla morte per cause cardiovascolari si è verificato in 808 (19,6%) pazienti che hanno ricevuto omecamtiv mecarbil e in 798 pazienti (19,4%) che hanno ricevuto placebo (rapporto di rischio, 1,01; IC 95%, da 0,92 a 1,11; P=0,86; Figura 1C e Tabella 2). L'analisi prespecificata della variazione dal basale del punteggio totale dei sintomi KCCQ alla settimana 24 in base all'impostazione di randomizzazione (differenza media in pazienti ricoverati [IC 95%]: 2,50 [0,54, 4,46], pazienti ambulatoriali: -0,46 [-1,40, 0,48], p = 0,028) non ha soddisfatto la soglia di p=0,002 in base alla procedura di test di controllo della molteplicità, pertanto questo e gli altri due esiti secondari sono considerati esplorativi. Un primo ricovero per insufficienza cardiaca è avvenuto in 1142 pazienti (27,7%) nel gruppo omecamtiv mecarbil e in 1179 (28,7%) nel gruppo placebo (rapporto di rischio 0,95; CI 95%, da 0,87 a 1,03; Tabella 2), mentre la morte per tutte le cause si è verificata in 1067 (25,9%) e 1065 (25,9%) pazienti, rispettivamente (rapporto di rischio 1,00; CI 95%, da 0,92 a 1,09; Figura 1D e Tabella 2).

Le incidenze cumulative dell'esito primario, degli eventi di insufficienza cardiaca, della morte per cause cardiovascolari e della morte per qualsiasi causa sono state stimate con il metodo di Kaplan-Meier. I rapporti di rischio e gli intervalli di confidenza del 95% sono stati stimati con l'uso di modelli di regressione di Cox stratificati per luogo e regione di randomizzazione e trattamento con omecamtiv mecarbil o placebo come variabili esplicative. Le analisi si basano su tutti i partecipanti sottoposti a randomizzazione. L'insero in ciascun riquadro delle figure 1A-1D mostra gli stessi dati su un asse y ingrandita.

Altri risultati di interesse includevano gli effetti di omecamtiv mecarbil sui segni vitali e su alcuni valori di laboratorio (Tabella 3). Non c'è stata alcuna differenza significativa nella variazione della pressione arteriosa sistolica a 24 o 48 settimane tra i gruppi omecamtiv mecarbil e placebo; c'è stata una piccola ma significativa riduzione della frequenza cardiaca nei partecipanti assegnati a omecamtiv mecarbil rispetto al placebo in entrambi i punti temporali. Omecamtiv mecarbil ha ridotto significativamente le concentrazioni di NT-proBNP alla settimana 24 rispetto al placebo.

Tabella 2. Esiti cardiovascolari primari e secondari

	<b>Omecamtiv Mecarbil (N =</b>	<b>Placebo (N = 4112)</b>		
--	--------------------------------	---------------------------	--	--

Variabile	4120)				Rapporto di rischio o tasso o differenza (CI 95% )	Valore P
	Valori	Eventi/ 100 anni-paziente	Valori	Eventi/ 100 anni-paziente		
<b>Esito composito primario - n. (%)</b>	1523 (37,0)	24,2	1607 (39,1)	26,3	0,92 (0,86, 0,99)	0,025
Morte cardiovascolare come primo evento	346 (8,4)	NA	371 (9,0)	NA	NA	NA
Evento di insufficienza cardiaca	1177 (28,6)	18,7	1236 (30,1)	20,3	0,93 (0,86, 1,00)	NA
<b>Esiti secondari</b>						
Morte cardiovascolare	808 (19,6)	10,9	798 (19,4)	10,8	1,01 (0,92, 1,11)	0,86†
Variazione del punteggio totale dei sintomi KCCQ alla settimana 24, media dei minimi quadrati (SE)						
Pazienti ricoverati	23,7 (0,70)	-	21,2 (0,71)	-	2,5 (0,54, 4,46)	0,028†
Pazienti ambulatoriali	5,8 (0,34)	-	6,3 (0,34)	-	-0,5 (-1,40, 0,48)	
Ricovero per insufficienza cardiaca	1142 (27,7)	18,0	1179 (28,7)	19,1	0,95 (0,87, 1,03)	NA
Morte per tutte le cause	1067 (25,9)	14,4	1065 (25,9)	14,4	1,00 (0,92, 1,09)	NA

NA indica non applicabile poiché i valori P per gli esiti di efficacia sono riportati solo per gli esiti inclusi nella strategia di test gerarchico \*L'esito primario era un composito di eventi di insufficienza cardiaca (ricovero o visita urgente con conseguente terapia endovenosa per l'insufficienza cardiaca) o morte per cause cardiovascolari. Il punteggio totale dei sintomi del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) varia da 0 a 100, con punteggi più alti che indicano un minor numero di sintomi e limitazioni fisiche associate all'insufficienza cardiaca. †Non significativo. Dopo la significatività statistica sull'endpoint primario, la morte CV è stata testata con un alfa di 0,048 e la variazione dal basale del KCCQ TSS è stata testata con un alfa di

0,002.

Inoltre, è stato analizzato l'impatto della LVEF sull'effetto terapeutico di omecamtiv mecarbil sugli esiti cardiovascolari. I dati relativi alla popolazione di pazienti hanno dimostrato che i pazienti con frazione di eiezione più gravemente ridotta avevano maggiori probabilità di essere più giovani, maschi, non bianchi, provenienti dalle Americhe o dall'Europa occidentale, con cardiomiopatia ischemica, ritmo sinusale normale e altri marcatori clinici di HFrEF più grave rispetto ai pazienti con frazione di eiezione meno gravemente ridotta. È stata riscontrata una significativa eterogeneità nell'effetto di omecamtiv mecarbil sull'endpoint primario combinato rispetto alla LVEF (interazione continua,  $p = 0,002$ ). Omecamtiv mecarbil ha registrato un miglioramento progressivamente maggiore dell'endpoint primario combinato con la diminuzione della LVEF, come dimostrato dal rapporto di rischio in continuo miglioramento (Figura 8A). L'incidenza della EPC è aumentata con la diminuzione dell'EF e omecamtiv mecarbil ha prodotto riduzioni assolute della EPC sempre maggiori con la diminuzione dell'EF (Figura 8B).

#### Sicurezza

Escludendo le interruzioni dovute al decesso, il farmaco in studio è stato interrotto in 847 pazienti (20,6%) che ricevevano omecamtiv mecarbil e 897 pazienti (21,9%) che ricevevano placebo, con 371 (9,0%) nel gruppo omecamtiv mecarbil e 382 (9,3%) che ricevevano placebo che hanno interrotto a causa di un evento avverso. I pazienti che hanno ricevuto omecamtiv mecarbil non hanno subito variazioni nelle concentrazioni di potassio o creatinina nel corso dello studio rispetto al placebo. I pazienti che hanno ricevuto omecamtiv mecarbil hanno registrato un aumento delle concentrazioni mediane di troponina-I ad alta sensibilità dal basale di 0,004 ng/mL (limite inferiore di quantificazione, 0,010 ng/mL), rispetto al placebo la settimana 24. Un totale di 200 (4,9%) dei partecipanti che hanno ricevuto omecamtiv mecarbil ha avuto un evento ischemico cardiaco maggiore giudicato positivamente rispetto a un totale di 188 (4,6%) che hanno ricevuto placebo, con l'infarto miocardico che ha costituito 122 (3,0%) e 118 (2,9%) di questi eventi. Le aritmie ventricolari erano simili nei pazienti che ricevevano omecamtiv mecarbil rispetto al placebo (Tabella 3).

Tabella 3. Parametri di laboratorio e esiti di sicurezza

Variabile	Omecantiv Mecarbil (N = 4110)	Placebo (N = 4101)	Rischio relativo o differenza ( CI 95%)
<b>Misure di laboratorio, variazione dal basale</b>			
Pressione arteriosa sistolica - mmHg, media (SD)			
Settimana 24	1,4 (15,3)	1,5 (15,6)	-0,13 (-0,85, 0,58)
Settimana 48	2,0 (16,1)	1,9 (16,0)	0,16 (-0,63, 0,96)
Frequenza cardiaca - bpm, media (SD)			
Settimana 24	-2,1 (12,6)	-0,5 (12,8)	-1,61 (-2,19, -1,02)
Settimana 48	-2,0 (13,1)	-0,2 (13,2)	-1,75 (-2,40, -1,10)
Potassio - mmol/L, media (SD)			
Settimana 24	-0,01 (0,57)	-0,01 (0,57)	0,002 (-0,025, 0,028)
Settimana 48	-0,03 (0,59)	-0,02 (0,58)	-0,007 (-0,036, 0,022)
Creatinina - mg/dL, media (SD)			
Settimana 24	0,03 (0,33)	0,02 (0,32)	0,007 (-0,008, 0,022)
Settimana 48	0,06 (0,39)	0,05 (0,38)	0,010 (-0,009, 0,029)
NT-proBNP - pg/mL, mediana (Q1, Q3)			
Settimana 24	-251 (-1180, 295)	-180 (-915, 441)	0,90 (0,86, 0,94)†
Troponina - ng/mL, mediana (Q1, Q3)			
Settimana 24	0,004 (-0,002, 0,021)	0,000 (-0,009, 0,008)	0,004 (0,003, 0,005)

Settimana 48	0,002 (-0,004, 0,018)	0,000 (-0,009, 0,008)	0,002 (0,001, 0,003)
<b>Esiti di sicurezza</b>			
Interruzione del farmaco a causa di un evento avverso - n. (%)	371 (9,0)	382 (9,3)	0,97 (0,85, 1,11)
Eventi avversi gravi - n. (%)	2373 (57,7)	2435 (59,4)	0,97 (0,94, 1,01)
Eventi avversi di interesse - n. (%)			
Tachiaritmie ventricolari (SMQ stretto)	290 (7,1)	304 (7,4)	0,95 (0,82, 1,11)
Torsione di punta/ prolungamento del QT (SMQ stretto)	176 (4,3)	195 (4,8)	0,90 (0,74, 1,10)
Aritmia ventricolare avversa grave che richiede un trattamento	119 (2,9)	127 (3,1)	0,93 (0,73, 1,20)
Eventi ischemici cardiaci maggiori giudicati - n. (%)	200 (4,9)	188 (4,6)	1,06 (0,87, 1,29)
Infarto miocardico	122 (3,0)	118 (2,9)	
Ricoverato per angina instabile	25 (0,6)	12 (0,3)	
Rivascolarizzazione coronarica	115 (2,8)	117 (2,9)	
Ictus	76 (1,8)	112 (2,7)	0,68 (0,51, 0,91)

Le variabili continue sono state riepilogate come medie  $\pm$  deviazioni standard (SD) o mediane e primo e terzo quartile (Q1, Q3), se appropriato. Le variabili categoriali sono state riepilogate come conteggi e percentuali. La

popolazione di sicurezza comprendeva tutti i pazienti sottoposti a randomizzazione e hanno ricevuto almeno una dose di omecamtiv mecarbil o di placebo. La variazione dal basale nell'analisi dell'NT-proBNP ha incluso tutti i partecipanti sottoposti a randomizzazione. La colonna della differenza è la variazione esponenziata rispetto al basale su scala log, utilizzando un modello misto contenente il valore basale log, la regione, l'eGFR basale, la visita programmata, il gruppo di trattamento e l'interazione tra trattamento e visita programmata.

#### Eventi avversi

La Tabella 4 riepiloga gli eventi avversi riportati nell'1% o più dei pazienti.

Tabella 4. Eventi avversi gravi emergenti dal trattamento in base alla segnalazione del termine preferito.

Termine preferito	Placebo (N = 4101) n (%)	Omcamtiv Mecarbil (N = 4110) n (%)
Numero di soggetti che hanno riportato eventi avversi gravi emergenti dal trattamento	2435 (59,4)	2373 (57,7)
Insufficienza cardiaca	1045 (25,5)	988 (24,0)
Insufficienza cardiaca acuta	251 (6,1)	212 (5,2)
Polmonite	179 (4,4)	171 (4,2)
Insufficienza cardiaca cronica	170 (4,1)	156 (3,8)
Insufficienza cardiaca congestizia	154 (3,8)	147 (3,6)
Danno renale acuto	138 (3,4)	129 (3,1)
Tachicardia ventricolare	129 (3,1)	106 (2,6)
Fibrillazione atriale	113 (2,8)	94 (2,3)
Shock cardiogeno	68 (1,7)	75 (1,8)
Infarto miocardico acuto	64 (1,6)	71 (1,7)
Morte	49 (1,2)	65 (1,6)
Angina instabile	49 (1,2)	63 (1,5)
Malattia polmonare ostruttiva cronica	38 (0,9)	63 (1,5)

Morte improvvisa	58 (1,4)	52 (1,3)
Sepsi	60 (1,5)	51 (1,2)
Arresto cardiaco	64 (1,6)	50 (1,2)
Ipotensione	37 (0,9)	49 (1,2)
Sincope	46 (1,1)	42 (1,0)
Angina pectoris	40 (1,0)	41 (1,0)
Shock settico	32 (0,8)	37 (0,9)
Infarto miocardico	54 (1,3)	36 (0,9)
Ictus ischemico	38 (0,9)	36 (0,9)
Malattia renale cronica	36 (0,9)	36 (0,9)
Fibrillazione ventricolare	49 (1,2)	30 (0,7)
Morte cardiaca improvvisa	37 (0,9)	27 (0,7)
Insufficienza renale	31 (0,8)	25 (0,6)
Compromissione renale	29 (0,7)	25 (0,6)
Infezione del tratto respiratorio	24 (0,6)	15 (0,4)

#### Esiti in base alla frazione di eiezione

##### Le caratteristiche basali dei pazienti sono state ulteriormente valutate in base ai quartili di EF

Le variabili continue sono state riepilogate tramite medie e deviazioni standard o mediane e intervalli interquartili, se appropriato. Le variabili categoriali sono riepilogate con conteggi e percentuali. I test di tendenza tra le categorie sono stati condotti rispettivamente tramite regressione lineare, test di tendenza non parametrico di Cuzick e test del Chi-quadro di tendenza. Gli effetti del trattamento sugli esiti continui sono stati valutati mediante modelli di regressione lineare aggiustati per il corrispondente valore basale del parametro di interesse. Le analisi di sopravvivenza sono state condotte utilizzando modelli di regressione di Poisson per stimare i tassi di incidenza, le differenze di tasso e i rapporti di tasso e modelli di rischio proporzionale di Cox per stimare i rapporti di rischio. I rapporti di rischio dell'effetto del trattamento sono stati aggiustati per l'eGFR e stratificati

per regione e stato di paziente ricoverato come nell'analisi primaria di GALACTIC-HF. Per consentire associazioni potenzialmente non lineari tra esiti della frazione di eiezione e tempo all'evento, nei modelli di regressione di Poisson sono state utilizzate spline cubiche ristrette con 3 nodi. Tutte le analisi sono state condotte con STATA 16 (College Station, TX). I valori P <0,05 sono stati considerati statisticamente significativi. Data la natura esplorativa di queste analisi, non sono stati effettuati aggiustamenti per i confronti multipli.

Degli 8.232 partecipanti analizzati, vi erano 4.456 pazienti con una EF  $\leq$ 28%, la frazione di eiezione mediana dello studio (Tabelle 5 e 6; **FIGURE 13A e 13B**). Il metodo di misurazione della frazione di eiezione è illustrato nella Tabella 19.

Tabella 5: Caratteristiche basali dei Quartili della frazione di eiezione dei pazienti GALACTIC-HF

	EF $\leq$ 22% (N=2246)	EF 23-28% (N=2210)	EF 29-32% (N=2026)	EF $\geq$ 33% (N=1750)	Valore p
<b>Dati demografici</b>					
Età (anni), media (SD)	62,5 (11,8)	64,1 (11,6)	65,7 (10,9)	66,4 (10,5)	<0,001
Sesso, femmina, n (%)	422 (18,8%)	451 (20,4%)	455 (22,5%)	421 (24,1%)	<0,001
Razza, n (%)					<0,001
Asiatico	171 (7,6%)	224 (10,1%)	179 (8,8%)	136 (7,8%)	
Nero o afroamericano	243 (10,8%)	156 (7,1%)	95 (4,7%)	68 (3,9%)	
Altro*	200 (8,9%)	162 (7,3%)	118 (5,8%)	83 (4,7%)	
Bianco	1632 (72,7%)	1668 (75,5%)	1634 (80,7%)	1463 (83,6%)	
Regione geografica, n (%)					<0,001
Asia	152 (6,8%)	214 (9,7%)	174 (8,6%)	130 (7,4%)	
Europa orientale/Russia	476 (21,2%)	617 (27,9%)	783 (38,6%)	805 (46,0%)	

America Latina e Sud America	438 (19,5%)	504 (22,8%)	364 (18,0%)	268 (15,3%)	
US e Canada	581 (25,9%)	341 (15,4%)	259 (12,8%)	205 (11,7%)	
Europa occidentale/Sudafrica/Australasia	599 (26,7%)	534 (24,2%)	446 (22,0%)	342 (19,5%)	
Impostazione della randomizzazione: Pazienti ricoverati	592 (26,4%)	552 (25,0%)	487 (24,0%)	453 (25,9%)	0,50
<b>Caratteristiche cliniche</b>					
<b>Condizioni cliniche, n (%)</b>					
Coronaropatia	1267 (56)	1320 (60)	1323 (65)	1218 (70)	<0,001
Ictus	214 (10)	194 (9)	250 (12)	161 (9)	0,80
Anamnesi di fibrillazione o flutter atriale	912 (41)	884 (40)	889 (44)	790 (45)	<0,001
Fibrillazione o flutter atriale allo screening	547 (24,4%)	561 (25,4%)	609 (30,1%)	528 (30,2%)	<0,001
Ipertensione	1431 (64)	1483 (67)	1503 (74)	1367 (78)	<0,001
Diabete mellito di tipo 2	869 (39)	880 (40)	817 (40)	743 (43)	<0,001
Malattia polmonare ostruttiva cronica	352 (16)	360 (16)	332 (16)	301 (17)	0,21
<b>Anamnesi di insufficienza cardiaca</b>					
LVEF (%), mediana [Q1, Q3]	20 [15, 20]	25 [25, 27]	30 [30, 31]	34 [33, 35]	N/D
Tempo dall'ultimo evento di HF (mesi), mediana (Q1, Q3; solo pazienti ambulatoriali)	2,9 [1,6, 5,8]	3,1 [1,6, 6,1]	3,3 [1,6, 6,5]	3,4 [1,5, 6,8]	0,039
Tempo dall'ultimo ricovero per HF	3,0 [1,6, 5,9]	3,2 [1,6, 6,2]	3,4 [1,7, 6,6]	3,6 [1,6,	0,043

(mesi), mediana (Q1, Q3; solo pazienti ambulatoriali)				6,9]	
Punteggio MAGGIC, mediano (Q1, Q3)	25 (21, 30)	24 (20, 28)	22 (17, 26)	21 (17, 25)	<0,001
Classificazione NYHA, n (%)					0,016
Classe II	1160 (52)	1164 (53)	1085 (54)	959 (55)	
Classe III	1007 (45)	968 (44)	889 (44)	752 (43)	
Classe IV	79 (4)	78 (4)	52 (3)	39 (2)	
	<b>EF ≤22%</b> <b>(N=2246)</b>	<b>EF 23-28%</b> <b>(N=2210)</b>	<b>EF 29-32%</b> <b>(N=2026)</b>	<b>EF ≥33%</b> <b>(N=1750)</b>	<b>Valore p</b>
Eziologia dell'insufficienza cardiaca ischemica, n (%)	1033 (46)	1153 (52)	1141 (56)	1088 (62)	<0,001
Punteggio totale dei sintomi KCCQ,	69 [48, 88]	70 [49, 88]	71 [50, 88]	69 [49, 85]	0,77
mediana [Q1, Q3]					
Paziente ambulatoriale	75 [56, 92]	75 [54, 92]	75 [56, 92]	73 [54, 90]	0,05
Paziente ricoverato	51 [29, 69]	53 [33, 73]	55 [35, 72]	54 [31, 74]	0,022
<b><i>Parametri vitali e di laboratorio</i></b>					
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> ), media (SD)	27,9 (6,3)	28,2 (6,2)	28,9 (6,0)	29,1 (6,1)	<0,001

SBP (mmHg), media (SD)	112 (15)	115 (15)	119 (15)	121 (14)	<0,001
Frequenza cardiaca (battiti/min), media (SD)	74 (12)	72 (12)	72 (12)	72 (12)	<0,001
NT-proBNP (pg/mL), mediana [Q1- Q3]	2524 [1250,5296]	2035 [1057,4157]	1866 [924,3655]	1615 [755,3245]	<0,001
hsTnl (ng/L), mediana [Q3]	31 [58]	29 [55]	26 [48]	23 [43]	<0,001
eGFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ), mediana [Q1,Q3]	59 [44, 74]	59 [44, 75]	59 [43, 74]	58 [45, 74]	0,72
<b>Farmaci e dispositivi cardiaci, n (%)</b>					
ACEi, ARB o ARNi	1900 (85)	1933 (88)	1787 (88)	1539 (88)	<0,001
ARNi	534 (24)	468 (21)	351 (17)	248 (14)	<0,001
BB	2086 (93)	2101 (95)	1922 (95)	1655 (95)	0,022
MRA	1715 (76)	1792 (81)	1585 (78)	1305 (75)	0,10
(ACEi, ARB o ARNi) + MRA + BB	1413 (63)	1511 (68)	1387 (68)	1114 (64)	0,37
Glicosidi della digitale	450 (20)	380 (17)	304 (15)	251 (14)	<0,001
Inibitori SGLT2	64 (3)	67 (3)	44 (2)	43 (3)	0,19
Ivabradina	172 (8)	165 (8)	106 (5)	90 (5)	<0,001
Terapia di resincronizzazione cardiaca	454 (20)	321 (15)	231 (11)	152 (9)	<0,001
Defibrillatore cardioverter impiantabile	972 (43)	745 (34)	534 (26)	363 (21)	<0,001

\*Include indiani d'America o nativi dell'Alaska, nativi hawaiani o abitanti di altre isole del Pacifico o razze multiple autoidentificate ACEi indica inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, bloccante del recettore dell'angiotensina; ARNi, inibitore del recettore dell'angiotensina-neprilisinasi; BB, betabloccante; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; ED, dipartimento di emergenza; eGFR, tasso di filtrazione glomerulare

stimato; hsTnl, troponina I ad alta sensibilità; ICD, defibrillatore-cardioverter impiantabile; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; MAGGIC, Meta-Analysis Global Group in Chronic HF; MRA, antagonista del recettore dei mineralocorticoidi; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; SBP, pressione arteriosa sistolica; SGLT2, co-trasportatore 2 del sodio-glucosio.

Tabella 6: Caratteristiche basali per quartile di frazione di eiezione:

	EF ≤22% (N=2246)		EF 23-28% (N=2210)		EF 29-32% (N=2026)		EF ≥33% (N=1750)	
	OM	Placebo	OM	Placebo	OM	Placebo	OM	Placebo
	n=1127	n=1119	n=1086	n=1124	n=1015	n=1011	n=892	n=858
<i>Dati demografici</i>								
Età in anni	62,1 (± 11,9)	62,9 (± 11,6)	64,2 (± 11,5)	64,0 (± 11,8)	65,8 (± 11,0)	65,6 (± 10,8)	66,6 (± 10,1)	66,1 (± 11,0)
Sesso, femmina	215 (19,1%)	207 (18,5%)	205 (18,9%)	246 (21,9%)	228 (22,5%)	227 (22,5%)	227 (25,4%)	194 (22,6%)
<i>Razza</i>								
Asiatico	91 (8,1%)	80 (7,1%)	114 (10,5%)	110 (9,8%)	86 (8,5%)	93 (9,2%)	64 (7,2%)	72 (8,4%)
Nero	118 (10,5%)	125 (11,2%)	77 (7,1%)	79 (7,0%)	49 (4,8%)	46 (4,5%)	41 (4,6%)	27 (3,1%)
Altro	102 (9,1%)	98 (8,8%)	79 (7,3%)	83 (7,4%)	65 (6,4%)	53 (5,2%)	38 (4,3%)	45 (5,2%)
Bianco	816 (72,4%)	816 (72,9%)	816 (75,1%)	852 (75,8%)	815 (80,3%)	819 (81,0%)	749 (84,0%)	714 (83,2%)
<i>Regione</i>								

<i>geografica</i>								
	n=1127	n=1119	n=1086	n=1124	n=1015	n=1011	n=892	n=858
Asia	82 (7,3%)	70 (6,3%)	109 (10,0%)	105 (9,3%)	84 (8,3%)	90 (8,9%)	60 (6,7%)	70 (8,2%)
Europa orientale/Russia	232 (20,6%)	244 (21,8%)	304 (28,0%)	313 (27,8%)	397 (39,1%)	386 (38,2%)	411 (46,1%)	394 (45,9%)
America Latina	228 (20,2%)	210 (18,8%)	235 (21,6%)	269 (23,9%)	196 (19,3%)	168 (16,6%)	128 (14,3%)	140 (16,3%)
US e Canada	287 (25,5%)	294 (26,3%)	171 (15,7%)	170 (15,1%)	121 (11,9%)	138 (13,6%)	114 (12,8%)	91 (10,6%)
Europa occidentale/Sudafr ica/Australasia	298 (26,4%)	301 (26,9%)	267 (24,6%)	267 (23,8%)	217 (21,4%)	229 (22,7%)	179 (20,1%)	163 (19,0%)
Impostazione della randomizzazione: Pazienti ricoverati	289 (25,6%)	303 (27,1%)	266 (24,5%)	286 (25,4%)	241 (23,7%)	246 (24,3%)	248 (27,8%)	205 (23,9%)
<i>Caratteristiche cliniche</i>								
Fibrillazione o flutter atriale allo screening	276 (24,5%)	271 (24,2%)	274 (25,2%)	287 (25,5%)	310 (30,5%)	299 (29,6%)	286 (32,1%)	242 (28,2%)
Ipertensione Hx	712 (63,2%)	719 (64,3%)	753 (69,3%)	730 (64,9%)	737 (72,6%)	766 (75,8%)	708 (79,4%)	659 (76,8%)
Diabete mellito di tipo 2	420 (37,3%)	449 (40,1%)	430 (39,6%)	450 (40,0%)	411 (40,5%)	406 (40,2%)	391 (43,8%)	352 (41,0%)

Anamnesi di ictus	103 (9,1%)	111 (9,9%)	96 (8,8%)	98 (8,7%)	99 (9,8%)	86 (8,5%)	79 (8,9%)	82 (9,6%)
Eziologia dell'insufficienza cardiaca ischemica	497 (44,1%)	536 (47,9%)	566 (52,1%)	587 (52,2%)	570 (56,2%)	571 (56,5%)	560 (62,8%)	528 (61,5%)
Anamnesi di infarto miocardico	377 (33,5%)	452 (40,4%)	443 (40,8%)	461 (41,0%)	441 (43,4%)	443 (43,8%)	432 (48,4%)	386 (45,0%)
Anamnesi di intervento di bypass aorto- coronarico	152 (13,5%)	174 (15,5%)	166 (15,3%)	187 (16,6%)	164 (16,2%)	171 (16,9%)	157 (17,6%)	146 (17,0%)
Anamnesi di rivascolarizzazion e coronarica percutanea	272 (24,1%)	320 (28,6%)	333 (30,7%)	330 (29,4%)	328 (32,3%)	295 (29,2%)	299 (33,5%)	261 (30,4%)
LVEF - %	18,3 ( $\pm$ 3,1)	18,1 ( $\pm$ 3,2)	25,5 ( $\pm$ 1,5)	25,5 ( $\pm$ 1,5)	30,4 ( $\pm$ 0,9)	30,4 ( $\pm$ 0,9)	34,2 ( $\pm$ 0,9)	34,2 ( $\pm$ 0,8)
<i><u>Classificazione</u></i> <i><u>NYHA</u></i>								
Classe II	587 (52,1%)	573 (51,2%)	570 (52,5%)	594 (52,8%)	546 (53,8%)	539 (53,3%)	492 (55,2%)	467 (54,4%)
Classe III	503 (44,6%)	504 (45,0%)	474 (43,6%)	494 (44,0%)	445 (43,8%)	444 (43,9%)	379 (42,5%)	373 (43,5%)
Classe IV	37 (3,3%)	42 (3,8%)	42 (3,9%)	36 (3,2%)	24 (2,4%)	28 (2,8%)	21 (2,4%)	18 (2,1%)

Punteggio totale dei sintomi KCCQ	68,8 [47,9, 87,5]	67,7 [47,9, 87,5]	68,8 [49,0, 87,5]	70,8 [49,0, 89,6]	70,8 [50,0, 88,5]	70,8 [50,0, 87,5]	69,8 [47,9, 85,4]	66,7 [49,0, 85,4]
Paziente ambulatoriale	75,0 [56,2, 91,7]	75,0 [56,2, 91,7]	74,0 [54,2, 90,6]	77,1 [56,2, 91,7]	75,0 [54,7, 91,7]	75,0 [57,3, 91,7]	73,4 [54,2, 87,5]	72,9 [54,2, 89,6]
Paziente ricoverato	50,0 [32,3, 68,8]	52,1 [27,1, 67,7]	54,7 [34,4, 75,0]	53,1 [33,3, 70,8]	58,3 [38,5, 74,0]	52,1 [33,3, 68,8]	55,2 [33,3, 77,1]	52,1 [29,2, 69,3]
SBP - mmHg	111,4 ( $\pm$ 14,9)	112,5 ( $\pm$ 14,9)	115,5 ( $\pm$ 15,2)	114,9 ( $\pm$ 15,2)	118,4 ( $\pm$ 15,4)	119,2 ( $\pm$ 15,1)	120,9 ( $\pm$ 14,4)	121,3 ( $\pm$ 14,3)
Frequenza cardiaca - (bpm)	73,9 ( $\pm$ 12,3)	73,2 ( $\pm$ 12,3)	71,7 ( $\pm$ 12,1)	72,8 ( $\pm$ 12,0)	72,3 ( $\pm$ 12,1)	71,5 ( $\pm$ 11,8)	71,6 ( $\pm$ 12,3)	71,6 ( $\pm$ 12,0)
	n=1127	n=1119	n=1086	n=1124	n=1015	n=1011	n=892	n=858
NT-proBNP - pg/mL	2512 [1318, 5406]	2527 [1206, 5240]	2072 [1108, 4250]	1998 [1025, 4079]	1800, 901, 3655.	1932 [940, 3653]	1569 [740, 3066]	1650 [782, 3367]
Troponina I cardiaca (ng/L)	32 [14, 57]	31 [16, 59]	29 [14, 55]	28 [13, 55]	26 [12, 49]	26 [11, 47]	23 [10, 41]	23 [11, 45]
eGFR - mL/min/1,73m <sup>2</sup>	58,9 [44,5, 74,8]	58,6 [43,8, 72,5]	58,3 [43,4, 73,9]	59,5 [44,3, 75,5]	60,8 [44,3, 75,6]	57,3 [42,6, 72,4]	57,3 [45,1, 72,8]	59,4 [45,0, 74,5]
<i>Terapie per</i>								

<i>l'insufficienza cardiaca</i>								
ACEi, ARB o ARNi	942 (83,6%)	958 (85,6%)	949 (87,4%)	984 (87,5%)	901 (88,8%)	886 (87,6%)	791 (88,7%)	748 (87,2%)
ARNi	265 (23,5%)	269 (24,0%)	243 (22,4%)	225 (20,0%)	183 (18,0%)	168 (16,6%)	128 (14,3%)	120 (14,0%)
BB	1047 (92,9%)	1039 (92,9%)	1026 (94,5%)	1074 (95,6%)	954 (94,0%)	968 (95,7%)	853 (95,6%)	802 (93,5%)
MRA	868 (77,0%)	847 (75,7%)	876 (80,7%)	916 (81,5%)	797 (78,5%)	788 (77,9%)	658 (73,8%)	647 (75,4%)
Inibitori SGLT2	31 (2,8%)	33 (2,9%)	31 (2,9%)	36 (3,2%)	23 (2,3%)	21 (2,1%)	19 (2,1%)	24 (2,8%)
Ivabradina	90 (8,0%)	82 (7,3%)	77 (7,1%)	88 (7,8%)	49 (4,8%)	57 (5,6%)	39 (4,4%)	51 (5,9%)
Glicosidi digitalici	226 (20,1%)	224 (20,0%)	191 (17,6%)	189 (16,8%)	142 (14,0%)	162 (16,0%)	128 (14,3%)	123 (14,3%)
Terapia di resincronizzazione cardiaca	233 (20,7%)	221 (19,7%)	164 (15,1%)	157 (14,0%)	108 (10,6%)	123 (12,2%)	87 (9,8%)	65 (7,6%)
Defibrillatore cardioverter impiantabile	485 (43,0%)	487 (43,5%)	389 (35,8%)	356 (31,7%)	269 (26,5%)	265 (26,2%)	183 (20,5%)	180 (21,0%)

Tabella 19: Metodo di misurazione della frazione di eiezione:

<b>Metodo di misurazione della frazione di eiezione</b>	<b>Omecamtiv mecarbil N (%)</b>	<b>Placebo N (%)</b>
---	---------------------------------	--------------------------

Ecocardiogramma	4006 (97,2%)	3997 (97,2%)
RMI cardiaca	35 (0,8%)	39 (0,9%)
Imaging nucleare SPECT	33 (0,8%)	25 (0,6%)
Ventricolografia sinistra (Cineangiografia)	17 (0,4%)	17 (0,4%)
Ventricolografia con radionuclidi (MUGA)	17 (0,4%)	16 (0,4%)
TC cardiaca	10 (0,2%)	14 (0,3%)
PET cardiaca	1 (0,0%)	3(0,1%)
Mancante	1 (0,0%)	1 (0,0%)

A causa della preferenza della cifra per la valutazione della frazione di eiezione, oltre il 70% dei pazienti aveva una EF  $\leq$ 30%. Se valutati per quartili, i pazienti con frazioni di eiezione più basse erano più giovani, più probabilmente maschi e non bianchi, e meno probabilmente arruolati nell'Europa orientale o in Russia e più probabilmente arruolati negli Stati Uniti, in Canada, nell'Europa occidentale, in Sudafrica o in Australasia. I pazienti con una frazione di eiezione inferiore avevano maggiori probabilità di avere un'etiologia non ischemica dell'insufficienza cardiaca, una classe funzionale NYHA III/IV, un indice di massa corporea inferiore, una pressione arteriosa sistolica più bassa, una frequenza cardiaca più alta, un NT-proBNP più alto, una troponina cardiaca I più alta e avevano minori probabilità di avere coronaropatia, ipertensione, diabete mellito di tipo 2 o fibrillazione/flutter atriale. Una frazione di eiezione più bassa era associata a un maggior carico di sintomi nei pazienti arruolati come pazienti ricoverati (KCCQ-TSS più basso), ma non vi erano differenze significative nei pazienti ambulatoriali. Non vi è stata alcuna differenza nella percentuale di pazienti che hanno ricevuto la tripla terapia [(ACEi, ARB o ARNi) + MRA + BB] tra i quartili di EF. I pazienti con frazioni di eiezione inferiori hanno fatto un uso maggiore di ARNi, ivabradina, glicosidi digitalici, terapia di resincronizzazione cardiaca e defibrillatori cardioverter impiantabili rispetto ai pazienti con frazioni di eiezione superiori.

#### Relazione tra frazione di eiezione ed esiti clinici

Nel gruppo di pazienti con HFrEF arruolati in GALACTIC-HF, l'incidenza degli esiti clinici è aumentata al diminuire della frazione di eiezione (Tabella 7).

Tabella 7. Esiti clinici

Esito per quartili di EF	OM	Placebo			HR ( IC 95%); valore p	ARR <sup>1</sup>
	n/N (%)	Tasso <sup>1</sup>	n/N (%)	Tasso <sup>1</sup>		
<b>Esito primario</b>					Interazione p = 0,013	
EF $\geq$ 33%	298/892 (33%)	20,5	280/858 (33%)	20,0	0,99 (0,84, 1,16)	-0,4
~29-32%	375/1015 (37%)	23,8	356/1011 (35%)	22,4	1,11 (0,96, 1,28)	-1,4
~23-28%	393/1086 (36%)	24,0	449/1124 (40%)	27,2	0,85 (0,74, 0,97)	3,3
EF $\leq$ 22%	457/1127 (41%)	28,3	522/1119 (47%)	35,6	0,83 (0,73, 0,95)	7,4
<b>Primo evento di HF</b>					Interazione p = 0,004	
EF $\geq$ 33%	236/892 (26%)	16,2	208/858 (24%)	14,9	1,04 (0,86, 1,25)	-1,3
EF 29-32%	286/1015 (28%)	18,2	269/1011 (27%)	16,9	1,13 (0,96, 1,33)	-1,3
EF 23-28%	304/1086 (28%)	18,5	345/1124 (31%)	20,9	0,84 (0,72, 0,98)	2,4
EF $\leq$ 22%	351/1127 (31%)	21,7	414/1119 (37%)	28,3	0,81 (0,70, 0,93)	6,6

<b>1° ricovero per HF</b>					Interazione p = 0,004	
EF $\geq$ 33%	228/892 (26%)	15,5	201/858 (23%)	14,3	1,03 (0,85, 1,24)	-1,2
EF 29-32%	279/1015 (27%)	17,6	251/1011 (25%)	15,5	1,19 (1,01, 1,42)	-2,1
EF 23-28%	295/1086 (27%)	17,8	327/1124 (29%)	19,6	0,86 (0,74, 1,01)	1,8
EF $\leq$ 22%	340/1127 (30%)	20,9	400/1119 (36%)	26,9	0,82 (0,71, 0,94)	6,1
<b>Morte CV</b>					Interazione p = 0,14	
EF $\geq$ 33%	153/892 (17%)	9,0	136/858 (16%)	8,4	1,06 (0,84, 1,33)	-0,6
EF 29-32%	196/1015 (19%)	10,5	162/1011 (16%)	8,5	1,26 (1,02, 1,55)	-2,0
EF 23-28%	207/1086 (19%)	10,8	235/1124 (21%)	11,8	0,88 (0,73, 1,07)	1,0
EF $\leq$ 22%	252/1127 (22%)	13,0	265/1119 (24%)	14,1	0,96 (0,80, 1,14)	1,1
<b>Morte per tutte le cause</b>					Interazione p = 0,38	
EF $\geq$ 33%	200/892 (22%)	11,8	189/858 (22%)	11,7	0,98 (0,80, 1,20)	-0,1
EF 29-32%	260/1015 (26%)	13,9	226/1011 (22%)	11,9	1,19 (0,99, 1,42)	-2,0

					1,42)	
EF 23-28%	278/1086 (26%)	14,4	315/1124 (28%)	15,8	0,89 (0,76, 1,05)	1,4
EF $\leq$ 22%	329/1127 (29%)	17,0	335/1119 (30%)	17,8	0,98 (0,84, 1,14)	0,8

<sup>1</sup>per 100 anni-paziente; ARR = riduzione del rischio assoluto

Come osservato dai tassi nel gruppo placebo, l'incidenza dell'esito primario di primo evento di insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare nei pazienti nel quartile di EF più basso (EF  $\leq$ 22%; 35,6 per 100 anni-paziente) è stata superiore di quasi l'80% rispetto al quartile di EF più alto (EF  $\geq$ 33%; 20 per 100 anni-paziente). L'incidenza del primo evento di insufficienza cardiaca era superiore del 90% (28,3 contro 14,9 eventi per 100 anni-paziente) e della morte cardiovascolare era superiore del 68% (14,1 contro 8,4 decessi per 100 anni-paziente) nel quartile di EF più basso rispetto al quartile di EF più alto. I partecipanti al gruppo placebo hanno registrato miglioramenti significativi nel KCCQ-TSS la settimana 24 rispetto al basale, con miglioramenti maggiori in quelli arruolati come pazienti ricoverati, ma non vi è stata alcuna modifica di questo effetto in base al quartile di EF (Tabella 8).

Tabella 8. Variazione dal basale del punteggio totale dei sintomi KCCQ in base ai quartili della frazione di eiezione e al gruppo di trattamento

<b>Punteggio totale dei sintomi KCCQ Media dei minimi quadrati ( IC 95%)</b>	<b>EF <math>\leq</math>22%</b>	<b>EF 23-28%</b>	<b>EF 29-32%</b>	<b>EF <math>\geq</math>33%</b>
<b>Paziente ambulatoriale</b>				
Placebo	6,37 (5,02, 7,73)	6,30 (5,00, 7,59)	5,95 (4,67, 7,22)	6,60 (5,21, 8,00)
Omecamtiv mecarbil	7,08 (5,75, 8,40)	5,61 (4,30, 6,92)	5,30 (4,02, 6,58)	5,18 (3,78, 6,59)

<b>Paziente ricoverato</b>				
Placebo	23,59 (20,77, 26,40)	21,35 (18,60, 24,10)	18,14 (15,29, 21,00)	21,31 (18,49, 24,13)
Omecamtiv mecarbil	27,70 (24,86, 30,54)	21,51, (18,71, 24,30)	22,34, (19,42, 25,25)	22,09, (19,61, 24,57)

All'interno di ciascuna impostazione di randomizzazione, la media dei minimi quadrati del sottogruppo è stata ricavata dal modello misto che include il valore del punteggio totale dei sintomi al basale, la regione, l'eGFR basale, la visita programmata, il gruppo di trattamento e l'interazione del trattamento con la visita programmata come covariate.

#### Influenza della frazione di eiezione sull'effetto del trattamento con Omecamtiv Mecarbil

Omecamtiv mecarbil ha ridotto significativamente l'endpoint primario del tempo al primo evento di insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare nella popolazione complessiva dello studio (HR 0,92;  $p=0,025$ ). Il piano di analisi statistica prespecificava la valutazione dell'endpoint primario nei sottogruppi di frazione di eiezione superiore e inferiore al valore mediano ( $\leq 28\%$ ) ed è stata riscontrata una modifica significativa dell'effetto del trattamento di omecamtiv mecarbil in base alla frazione di eiezione (effetto di interazione,  $p = 0,004$ ). Nei pazienti con EF  $\leq 28\%$ , si è registrata una riduzione del 16% del verificarsi del primo evento di insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare (HR 0,84, IC 95% 0,77-0,92;  $p = 0,0003$ ) rispetto a nessuna differenza nei pazienti con EF  $>28\%$  (HF 1,04, 95%CI 0,94-1,16;  $p = 0,45$ ). L'analisi per quartili di frazione di eiezione dell'effetto modificante sull'endpoint primario combinato (interazione  $p = 0,013$ ; Tabella 7, **FIGURA 22**) con il trattamento con omecamtiv mecarbil ha dimostrato una riduzione del rischio relativo del 15 e 17% nei due quartili inferiori di frazione di eiezione, rispettivamente. L'analisi della frazione di eiezione come variabile continua (effetto di interazione,  $p = 0,004$ ) ha dimostrato un effetto di trattamento progressivamente maggiore di omecamtiv mecarbil con la diminuzione della frazione di eiezione (**FIGURA 9**; Tabella 7). La differenza nell'incidenza dell'endpoint primario combinato è aumentata in modo sproporzionato tra i gruppi di trattamento con placebo e omecamtiv mecarbil con frazioni di eiezione più basse (**FIGURA 10A**, per cui la riduzione del

rischio assoluto da parte di omecamtiv mecarbil aumentava progressivamente con la diminuzione della frazione di eiezione (**FIGURA 10B**). Nel quartile della frazione di eiezione più bassa, omecamtiv mecarbil ha determinato una riduzione assoluta di 7,4 eventi per 100 anni-paziente, con un numero di pazienti che necessita il trattamento di 11,8 su 3 anni necessari per prevenire un evento (Tabella 7).

L'effetto benefico del trattamento con omecamtiv mecarbil sull'esito primario è stato determinato principalmente dalla riduzione significativa degli eventi di insufficienza cardiaca e la frazione di eiezione è stata un modificatore significativo di questo effetto del trattamento (interazione  $p = 0,004$  per quartile di frazione di eiezione, interazione  $p = 0,001$  per frazione di eiezione come variabile continua; Tabella 7). La frazione di eiezione ha avuto un effetto modificante simile sulla riduzione progressiva dei ricoveri per insufficienza cardiaca con omecamtiv mecarbil (interazione  $p = 0,004$  per quartile di frazione di eiezione, interazione  $p = 0,001$  per frazione di eiezione come variabile continua; **FIGURA 11A**; Tabella 7). Coerentemente con l'endpoint primario combinato, il tasso di incidenza dei ricoveri per insufficienza cardiaca aumenta con la diminuzione della frazione di eiezione sia nei pazienti trattati con placebo che con omecamtiv mecarbil (**FIGURA 11B**), ma è stato significativamente influenzato dal trattamento con omecamtiv mecarbil, e ha mostrato una riduzione progressivamente maggiore della differenza assoluta con la diminuzione della frazione di eiezione. La frazione di eiezione ha modificato significativamente il trattamento dell'effetto di omecamtiv mecarbil sugli eventi totali di insufficienza cardiaca e sui ricoveri (interazione  $p = 0,006$  e  $0,009$ , rispettivamente; Tabella 20). Omecamtiv mecarbil non ha avuto alcun effetto complessivo sulla morte cardiovascolare, né nella popolazione complessiva né in funzione della frazione di eiezione basale (interazione  $p = 0,14$  per quartile di frazione di eiezione; **FIGURA 12A**, Tabella 7). Come previsto, l'incidenza di morte cardiovascolare è aumentata in modo comparabile sia nel braccio placebo che in quello omecamtiv mecarbil con la diminuzione della frazione di eiezione (**FIGURA 12B**, Tabella 7). Analogamente, non vi è stato alcun effetto di omecamtiv mecarbil sulla mortalità per tutte le cause (Tabella 7). L'ipotesi di rischio proporzionale è stata valutata per tutti i rapporti di rischio presentati nella Tabella 2 mediante un test dei residui di Schoenfeld. Non sono state rivelate violazioni significative (tutte  $p > 0,2$ ).

Tabella 20: Eventi/ricoveri totali a causa di insufficienza cardiaca per quartili di frazione di eiezione:

Esito per quartili di EF	Omecamtiv Mecarbil		Placebo		Rapporto (IC 95%)	ARR (per 100 pt-anni)
	Eventi	Tasso (per 100 pt-anni)	Eventi	Tasso (per 100 pt-anni)		
<b>Totale eventi HF</b>					Interazione p = 0,006	
EF $\geq$ 33%	483	28,5	386	23,8	1,13 (0,90, 1,43)	-4,7
EF 29-32%	506	27,1	526	27,7	1,14 (0,93, 1,40)	0,6
EF 23-28%	577	30,0	678	34,0	0,83 (0,68, 1,01)	4,0
EF $\leq$ 22%	719	37,1	909	48,4	0,83 (0,70, 1,01)	11,3
<b>Totale ricoveri per HF</b>					Interazione p = 0,009	
EF $\geq$ 33%	449	26,5	372	22,9	1,12 (0,89, 1,43)	-3,6
EF 29-32%	472	25,3	478	25,2	1,18 (0,96, 1,46)	-0,1
EF 23-28%	541	28,1	624	31,3	0,84 (0,69, 1,02)	3,2
EF $\leq$ 22%	679	35,1	846	45,0	0,84 (0,70, 1,01)	9,9

**Altri risultati e sicurezza di Omecamtiv Mecarbil in base alla frazione di eiezione**

Nonostante la riduzione degli eventi di insufficienza cardiaca con omecamtiv mecarbil, non vi è stato un effetto benefico consistente sui sintomi in funzione dell'EF, come valutato dal KCCQ-TSS, né nei soggetti arruolati tra i pazienti ricoverati né nei pazienti ambulatoriali. Tuttavia, vi è stata una maggiore riduzione dell'NT-proBNP con omecamtiv mecarbil nei pazienti con frazione di eiezione inferiore, tanto che il quartile di EF più basso ha registrato una riduzione del 22% ( $p < 0,001$ ), mentre il quartile di EF più alto ha mostrato solo una variazione del 3% ( $p = 0,54$ ; interazione  $p < 0,001$ ) (Tabella 9).

Tabella 9. Effetti del trattamento con Omecamtiv Mecarbil dal basale alla settimana 24 di segni vitali selezionati e valori di laboratorio

<b>Variabile</b>	<b>EF ≤22%</b> <b>(N=2246)</b>	<b>EF 23-28%</b> <b>(N=2210)</b>	<b>EF 29-32%</b> <b>(N=2026)</b>	<b>EF ≥33%</b> <b>(N=1750)</b>	<b>Valore p</b>
Differenza del trattamento (IC 95%) valore p					
<b>Punteggio totale dei sintomi KCCQ Media dei minimi quadrati (IC 95%)</b>	+1,6 (-0,2, +3,3) 0,08	-0,6 (-2,3, +1,2) 0,52	+0,3 (-1,4, +2,0) 0,74	-1,0 (-2,8, +0,9) 0,30	0,10
<b>Pazienti ricoverati Media dei minimi quadrati (IC 95%)</b>	+4,9 (+0,8, +8,9) 0,018	+0,2 (-3,7, +4,1) 0,91	+4,8 (+0,6, +8,9) 0,024	-0,0 (-3,9, +3,9) 0,99	0,33
<b>Pazienti ambulatoriali Media dei minimi quadrati (IC 95%)</b>	+0,7 (-1,2, +2,6) 0,47	-0,6 (-2,5, +1,2) 0,52	-0,8 (-2,6, +1,1) 0,42	-1,5 (-3,5, +0,5) 0,13	0,12
<b>BP sistolica (mmHg)</b>	0,9 (-0,4, 2,2) 0,19	-0,6 (-1,9, 0,8) 0,40	-0,6 (-1,9, 0,7) 0,34	-1,2 (-2,7, 0,2) 0,09	0,038
<b>Frequenza cardiaca (bpm)</b>	-1,6 (-2,5, -0,6) 0,001	-1,7 (-2,7, -0,8) 0,001	-1,9 (-2,9, -0,9) <0,001	-1,1 (-2,1, -0,1) 0,032	0,62
<b>Potassio (mmol/L)</b>	0,01 (-0,04, 0,05) 0,76	-0,01 (-0,06, 0,03) 0,76	-0,01 (-0,06, 0,03) 0,59	0,02 (-0,03, 0,06) 0,53	0,87
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	-0,01 (-0,04, 0,02) 0,53	0,01 (-0,02, 0,04) 0,53	0,01 (-0,02, 0,04) 0,58	0,02 (-0,01, 0,05) 0,24	0,22
<b>NT-proBNP (rapporto)</b>	0,78 (0,71, 0,85)	0,90 (0,83, 0,97)	0,95 (0,87, 1,03)	0,97 (0,89, 1,05)	<0,001

	0,85)	0,98)	1,04)	1,06)	
	<0,001	<0,001	0,28	0,54	
<b>Troponina I (rapporto)</b>	1,19 (1,11,	1,29 (1,21,	1,27 (1,18,	1,27 (1,18,	0,22
	1,27)	1,38)	1,36)	1,37)	
	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
<b>Troponina I (ng/L)</b>	5 (4, 6)	4 (3, 5)	4 (3, 5)	3 (2, 4)	0,055
	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

\*I valori rappresentano gli effetti del trattamento valutati in base alle differenze tra i gruppi della variazione dal basale alla Settimana 24. La media dei minimi quadrati deriva dal modello misto che include il valore del punteggio totale dei sintomi al basale, la regione, l'eGFR basale, la visita programmata, il gruppo di trattamento e l'interazione del trattamento con la visita programmata come covariate. Il saggio della troponina I aveva un limite di rivelazione di 6 ng/L con un limite di riferimento superiore di 40 ng/L.

Il trattamento con Omecantiv mecarbil ha determinato una piccola riduzione della frequenza cardiaca (differenza di trattamento da 1,1 a 1,9 bpm tra i quartili di EF) e un aumento della troponina I (mediana 3-5 ng/L tra i quartili di EF; limite di rivelazione, 6 ng/L; limite superiore di riferimento, 40 ng/L) che non differiva per quartile di EF. Non si sono verificati effetti significativi sulla pressione arteriosa sistolica, sul potassio o creatina sierici nei vari quartili di EF rispetto al placebo. Non sono state osservate differenze significative nell'incidenza di eventi avversi tra i gruppi trattati con omecantiv mecarbil e placebo, ad eccezione di un'apparente riduzione dell'incidenza di ictus accertato nei pazienti trattati con omecantiv mecarbil (Tabella 10 e Tabella 23A).

Omecantiv mecarbil ha fornito benefici simili nei pazienti con e senza anamnesi di ictus. Il tempo al primo evento di ictus è stato significativamente ridotto nei pazienti assegnati a omecantiv mecarbil. Un'anamnesi di ictus era presente in 754 (9,2%) partecipanti, che erano più anziani e più probabilmente non bianchi, avevano fibrillazione/flutter atriale, ipertensione, diabete mellito o cardiopatia ischemica, classe NYHA ed eGFR peggiori e NT-proBNP o troponina basali più alti. I pazienti con una anamnesi di ictus hanno avuto un effetto benefico di omecantiv mecarbil sull'endpoint primario (HR 0,86; IC 95% 0,70,1,07; p=0,18) simile ai pazienti senza ictus

(HR 0,93; IC 95% 0,87,1,00; p=0,06). Tra i predittori multivariati dei 194 eventi di primo ictus che si sono verificati, vi erano la razza non bianca, l'anamnesi di ictus o di intervento coronarico percutaneo (PCI) e troponina o pressione arteriosa sistolica basali elevate (Tabella 24). I pazienti randomizzati a omecamtiv mecarbil hanno avuto una riduzione significativa del 35% del rischio di primo ictus fatale o non fatale (**Figura 24**) e una riduzione del 42% dell'ictus fatale (HR: 0,56; IC 95% 0,31, 0,99; p = 0,048). L'effetto di omecamtiv mecarbil sul rischio di ictus non fatale e fatale in base all'anamnesi di ictus è mostrato nella **Figura 25** (con anamnesi di ictus--HR: 0,23; IC 95% 0,09, 0,56; p=0,001, e assenza di anamnesi di ictus-- HR: 0,78; IC 95% 0,57, 1,06; p=0,11). L'effetto di omecamtiv mecarbil sul rischio di ictus non fatale e fatale in base all'anamnesi di fibrillazione atriale è mostrato nella **Figura 26** (con anamnesi di fibrillazione atriale--HR: 0,49; IC 95% 0,32, 0,76; p=0,001, e assenza di anamnesi di fibrillazione atriale--HR: 0,81; IC 95% 0,55, 1,19; p=0,29). L'effetto di omecamtiv mecarbil sulla fibrillazione/flutter atriale di nuova insorgenza è mostrato nella **Figura 27** (assenza di AF/F allo screening--HR: 0,70; IC 95% 0,50, 0,99; p=0,044, e assenza di anamnesi di AF/F-- HR: 0,60; IC 95% 0,37, 1,00; p=0,048). Omecamtiv mecarbil ha ridotto significativamente gli ictus non fatali e fatali nei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta nel contesto di una riduzione significativa della fibrillazione atriale di nuova insorgenza. Le caratteristiche in base all'anamnesi dell'ictus al basale sono riportate nella Tabella 25.

Tabella 10. Altri esiti ed eventi avversi di particolare interesse

<b>Esiti di sicurezza</b>	<b>EF ≤22%</b>	<b>EF 23-28%</b>	<b>EF 29-32%</b>	<b>EF ≥33%</b>
Omecamtiv Mecarbil: n (%)	<b>(N=2246)</b>	<b>(N=2210)</b>	<b>(N=2026)</b>	<b>(N=1750)</b>
Placebo: n (%)				
Rischio relativo (IC 95%)				
Valore				

<b>Qualsiasi evento avverso grave emergente dal trattamento</b>	OM: 683 (60,7%) P: 719 (64,6%) RR: 0,94 (0,88, 1,00) p = 0,05	OM: 616 (56,9%) P: 666 (59,3%) 0,96 (0,89, 1,03) 0,26	OM: 579(57,3%) P: 585 (58,0%) 0,99 (0,92, 1,07) 0,77	OM: 495 (55,5%) P: 465 (54,3%) 1,02 (0,94, 1,11) 0,62
<b>Evento avverso: Tachiaritmia ventricolare</b>	OM: 97 (9,8%) P: 99 (9,8%) RR: 1,00 (0,76, 1,30) p = 1,00	OM: 80 (8,3%) P: 85 (8,5%) 0,98 (0,73, 1,31) 0,98	OM: 62 (6,9%) P: 65 (7,2%) 0,96 (0,69, 1,34) 0,81	OM: 51 (6,4%) P: 55 (7,3%) 0,88 (0,61, 1,27) 0,48
<b>Evento avverso grave: Aritmia ventricolare che richiede un trattamento</b>	OM: 41 (3,6%) P: 46 (4,1%) RR: 0,88 (0,58, 1,33) p = 0,55	OM: 35 (3,2%) P: 35 (3,1%) 1,04 (0,65,1,65) 0,87	OM: 21 (2,1%) P: 27 (2,7%) 0,78 (0,44, 1,37) 0,38	OM: 22 (2,5%) P: 19 (2,2%) 1,11 (0,61, 2,04) 0,73
<b>Primi eventi ischemici cardiaci maggiori accertati</b>	OM: 54 (4,8%) P: 45 (4,0%) RR: 1,19 (0,81, 1,75) p = 0,39	OM: 47 (4,3%) P: 49 (4,4%) 1,00 (0,67, 1,47) 0,98	OM: 41 (4,1%) P: 38 (3,8%) 1,08 (0,70, 1,66) 0,73	OM: 58 (6,5%) P: 56 (6,5%) 0,99 (0,70, 1,42) 0,99

<b>Infarto miocardico accertato positivamente</b>	OM: 37 (3,3%)	OM: 29 (2,7%) P: 34 (3,0%)	OM: 22 (2,2%) P: 22 (2,2%)	OM: 34 (3,8%)
	P: 30 (2,7%)	0,89 (0,54,	1,00 (0,56,	P: 32 (3,7%)
	RR: 1,22 (0,76, 1,96)	1,44) 0,62	1,79) 1,00	1,02 (0,64,
	p = 0,41			1,64) 0,94
<b>Primo ictus accertato</b>	OM: 17±1,5	OM: 19 (1,8%)	OM: 24 (2,4%)	OM: 16
	P: 26 (2,3%)	P: 37 (3,3%)	P: 29 (2,9%)	(1,8%)
	RR: 0,65 (0,35, 1,18)	0,53 (0,31, 0,92)	0,83 (0,48, 1,41)	P: 20 (2,3%) 0,77 (0,40,
	p = 0,15	0,022	0,48	1,47) 0,42

Tabella 23A. Tipo accertato di primo evento di ictus

	<b>Omecantiv Mecarbil (n = 4110)</b>	<b>Placebo (n = 4101)</b>
<b>Ischemico (non emorragico)</b>	65 (1,6%)	84 (2,0%)
<b>Ischemico con trasformazione emorragica</b>	5 (0,1%)	15 (0,4%)
<b>Emorragico</b>	3 (0,1%)	9 (0,2%)
<b>Indeterminato</b>	3 (0,1%)	4 (0,1%)

Tabella 24. Predittori multivariati di ictus non fatale e fatale.

<b>Covariate</b>	<b>Valore p</b>	<b>Rapporto di rischio (IC 95%)</b>
<b>(n=8120)</b>		<b>(n=193 eventi)</b>
<b>Razza (rif. = Bianco)</b>	<0,001	
<b>Asiatico</b>		2,05 (1,33, 3,16)
<b>Nero</b>		1,96 (1,20, 3,19)
<b>Altro</b>		1,92 (1,17, 3,16)

<b>Anamnesi di ictus</b>	0,002	1,85 (1,26, 2,71)
<b>PCI</b>	0,003	1,58 (1,17, 2,12)
<b>Troponina (per raddoppio)</b>	0,006	1,15 (1,04, 1,26)
<b>AFF</b>	0,008	1,51 (1,12, 2,05)
<b>SBP (per 10 mmHg)</b>	0,015	1,12 (1,02, 1,23)

IC= intervallo di confidenza 95%. PCI = interventi coronarici percutanei. AFF = fibrillazione atriale o flutter atriale. SBP = pressione arteriosa sistolica. Tabella 25. Caratteristiche in base all'anamnesi di ictus al basale

	<b>Assenza di h/o ictus</b>	<b>H/o ictus</b>	<b>Valore p</b>
	<b>(n=7478)</b>	<b>(n=754)</b>	
<b>Dati demografici</b>			
<b>Età - anni</b>	64,3 ± 11,4	67,0 ± 10,1	p<0,001
<b>Sesso, femmina</b>	1595 (21,3%)	154 (20,4%)	p=0,56
<b>Razza: Asiatico/ Nero/ Altro/ Bianco</b>	8/7/7/78%	12/8/4/77%	p<0,001
<b>Regione:</b>			p<0,001
<b>Asia</b>	587 (7,8%)	83 (11,0%)	
<b>Europa Orientale/Russia</b>	2431 (32,5%)	250 (33,2%)	
<b>America Latina</b>	1474 (19,7%)	100 (13,3%)	
<b>US e Canada</b>	1234 (16,5%)	152 (20,2%)	
<b>Europa Occidentale/Sud Africa Australasia</b>	1752 (23,4%)	169 (22,4%)	
<b>Pazienti ricoverati</b>	1886 (25,2%)	198 (26,3%)	p=0,53
<b>Caratteristiche cliniche</b>			
<b>Fib/ Flutter atriale (screening)</b>	1988 (26,6%)	257 (34,1%)	p<0,001
<b>Ipertensione Hx</b>	5185 (69,3%)	599 (79,4%)	p<0,001
<b>Diabete mellito di tipo 2</b>	2951 (39,5%)	358 (47,5%)	p<0,001

<b>Anamnesi di ictus</b>	0 (0,0%)	754 (100,0%)	p<0,001
<b>Eziologia di HF ischemica</b>	3943 (52,7%)	472 (62,6%)	p<0,001
<b>H/o MI</b>	3051 (40,8%)	384 (50,9%)	p<0,001
<b>H/o CABG</b>	1166 (15,6%)	151 (20,0%)	p=0,002
<b>H/o PCI</b>	2183 (29,2%)	255 (33,8%)	p=0,008
<b>LVEF - %</b>	26,6 ± 6,3	26,5 ± 6,3	p=0,84
<b>NYHA II/III/IV</b>	54/ 43/ 3%	47/ 50/ 3%	p=0,004
<b>Punteggio totale dei sintomi KCCQ</b>	70 [49, 88]	67 [49, 85]	p=0,038
<b>SBP - mmHg</b>	117 ± 15	117 ± 16	p=0,99
<b>Frequenza cardiaca - battiti/min</b>	73 ± 12	72 ± 12	p=0,046
<b>NT-proBNP - pg/mL</b>	1961 [976, 4025]	2388 [1272, 4505]	p<0,001
<b>Troponina I - ng/L</b>	26 [13, 50]	30 [18, 58]	p<0,001
<b>eGFR - mL/min/1,73m<sup>2</sup></b>	59 [44, 75]	55 [43, 69]	p<0,001
<b>BMI basale (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29 ± 6	28 ± 6	p<0,001
<b>Terapie per l'insufficienza cardiaca</b>			
<b>ACEi, ARB o ARNi</b>	6511 (87,1%)	648 (85,9%)	p=0,38
<b>ARNi</b>	1452 (19,4%)	149 (19,8%)	p=0,82
<b>BB</b>	7059 (94,4%)	704 (93,4%)	p=0,25
<b>MRA</b>	5824 (77,9%)	573 (76,0%)	p=0,24
<b>Inibitori SGLT2</b>	198 (2,6%)	20 (2,7%)	p=0,99
<b>Ivabradina</b>	499 (6,7%)	34 (4,5%)	p=0,021
<b>Glicosidi digitalici</b>	1256 (16,8%)	129 (17,1%)	p=0,83
<b>CRT</b>	1017 (13,6%)	141 (18,7%)	p<0,001
<b>ICD</b>	2345 (31,4%)	269 (35,7%)	p=0,015

H/o = anamnesi di. HF = insufficienza cardiaca. MI = infarto miocardico. CABG = bypass aorto-coronarico. PCI = interventi coronarici percutanei. LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra. NYHA = New York Heart Association. KCCQ - Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. SBP = pressione arteriosa sistolica. eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata, BMI Indice di massa corporea. = Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

ARB = Bloccanti del recettore dell'angiotensina. ARNI = inibitore del recettore dell'angiotensina neprilisina. BB = Betabloccanti. MRA = Antagonista del recettore dei mineralcorticoidi. SGLT2 = cotrasportatore sodio-glucosio 2. CRT = Terapia di resincronizzazione cardiaca. ICD = defibrillatore-cardioverter impiantabile. La valutazione dell'EF per quartili nell'analisi attuale ha sottogruppi di circa 2.000 pazienti con 578-979 eventi in ciascun quartile, sottogruppi di per sé più grandi di molti studi. Queste indagini sono supportate da analisi della frazione di eiezione come variabile continua incorporando i dati di tutti gli 8.232 pazienti. Sebbene il piano di analisi statistica di GALACTIC-HF prevedesse più sottogruppi per la valutazione e fosse soggetto a problemi legati ai test di molteplicità, il valore p dell'interazione univariata per l'interazione trattamento-covariata era di 0,004, rendendo altamente improbabile che fosse dovuto al caso. Inoltre, esiste una plausibilità biologica per questa modifica dell'effetto e i risultati sono internamente coerenti.

#### Pazienti con insufficienza cardiaca più avanzata

##### Approccio statistico

Le caratteristiche di base dei pazienti classificati con HF più avanzata rispetto a quelli senza HF sono state valutate utilizzando statistiche di sintesi appropriate. Gli esiti dei pazienti con o senza HF più avanzata sono stati confrontati utilizzando modelli di rischio proporzionale di Cox e curve di Kaplan-Meier. Sono stati utilizzati termini di interazione per valutare se omecamtiv mecarbil avesse un effetto differenziale sull'esito in base allo stato avanzato dell'HF. I tassi assoluti di eventi sono stati descritti utilizzando il tasso per 100 anni-paziente. Come analisi di sensibilità, i tassi di eventi e l'effetto del trattamento di omecamtiv mecarbil per i pazienti sono stati valutati in base agli specifici criteri di HF avanzata soddisfatti, nonché al numero totale di criteri soddisfatti. Per i dati sulla qualità di vita, valutati dal Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score

(KCCQ TSS), è stata utilizzata la regressione lineare aggiustata per i punteggi basali per confrontare gli effetti del trattamento con omecamtiv mecarbil rispetto al placebo. I dati di sicurezza e tollerabilità dei pazienti con HF avanzata rispetto a quelli senza sono stati riepilogati usando la statistica descrittiva. Il valore  $P \leq 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo per tutte le analisi.

### Risultati

Dei pazienti arruolati in GALACTIC-HF, 2258 (27%) soddisfacevano i criteri specificati per l'HF più avanzata, di cui 1106 sono stati randomizzati al trattamento con omecamtiv mecarbil e 1152 al placebo. Le caratteristiche basali stratificate per i pazienti con o senza HF più avanzata sono mostrate nella Tabella 11.

Tabella 11. Caratteristiche basali in base alla classificazione dell'insufficienza cardiaca avanzata

	n=2258	n=5974	
<i><u>Dati demografici</u></i>			
Età - anni	64,5 ± 11,6	64,5 ± 11,3	p=0,75
Sesso, femmina	477 (21,1%)	1272 (21,3%)	p=0,87
<i>Razza</i>			p<0,001
Asiatico	153 (6,8%)	557 (9,3%)	
Nero	177 (7,8%)	385 (6,4%)	
Altro	129 (5,7%)	434 (7,3%)	
Bianco	1799 (79,7%)	4598 (77,0%)	
<i><u>Regione geografica</u></i>			p<0,001
Asia	141 (6,2%)	529 (8,9%)	
Europa orientale/Russia	810 (35,9%)	1871 (31,3%)	
America Latina	324 (14,3%)	1250 (20,9%)	
US e Canada	434 (19,2%)	952 (15,9%)	

Europa occidentale/Sudafrica/Australasia	549 (24,3%)	1372 (23,0%)	
Impostazione della randomizzazione: Pazienti ricoverati	937 (41,5%)	1147 (19,2%)	p<0,001
<i>Caratteristiche cliniche</i>			
Fibrillazione o flutter atriale allo screening	717 (31,8%)	1528 (25,6%)	p<0,001
Anamnesi d'ipertensione	1573 (69,7%)	4211 (70,5%)	p=0,46
Diabete mellito di tipo 2	954 (42,2%)	2355 (39,4%)	p=0,020
Anamnesi di ictus	240 (10,6%)	514 (8,6%)	p=0,004
Eziologia dell'insufficienza cardiaca ischemica	1213 (53,7%)	3202 (53,6%)	p=0,92
Anamnesi di infarto miocardico	960 (42,5%)	2475 (41,4%)	p=0,37
LVEF - %	23,4 ± 5,2	27,8 ± 6,2	p<0,001
<i>Classificazione NYHA</i>			p<0,001
Classe II	0 (0,0%)	4368 (73,1%)	
Classe III	2085 (92,3%)	1531 (25,6%)	
Classe IV	173 (7,7%)	75 (1,3%)	
Punteggio totale dei sintomi KCCQ	56,2 [36,5, 77,1]	74,0 [54,2, 90,6]	p<0,001
Paziente ambulatoriale	63,5 [44,8, 83,3]	77,1 [58,3, 91,7]	p<0,001
Paziente ricoverato	47,4 [29,2,66,7]	57,3 [37,5,76,0]	p<0,001
SBP - mmHg	113,8 ± 15,0	117,5 ± 15,4	p<0,001

Frequenza cardiaca - battiti/min	74,3 ± 12,5	71,7 ± 11,9	p<0,001
NT-proBNP - pg/mL	2804 [1450, 5795]	1768 [878,3521]	p<0,001
Troponina cardiaca I - ng/L	34 [18, 64]	25 [11, 47]	p<0,001
eGFR - mL/min/1,73m <sup>2</sup>	55,1 [41,8, 69,9]	60,0 [45,4, 75,5]	p<0,001
<i>Terapie per l'insufficienza cardiaca</i>			
ACEi, ARB o ARNi	1873 (82,9%)	5286 (88,5%)	p<0,001
ARNi	447 (19,8%)	1154 (19,3%)	p=0,62
BB	2093 (92,7%)	5670 (94,9%)	p<0,001
MRA	1768 (78,3%)	4629 (77,5%)	p=0,43
Inibitori SGLT2	50 (2,2%)	168 (2,8%)	p=0,13
Ivabradina	188 (8,3%)	345 (5,8%)	p<0,001
Glicosidi digitalici	436 (19,3%)	949 (15,9%)	p<0,001
Terapia di resincronizzazione cardiaca	372 (16,5%)	786 (13,2%)	p<0,001
Defibrillatore cardioverter impiantabile	807 (35,7%)	1807 (30,2%)	p<0,001
<p>LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra, NYHA = New York Heart Association, KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, SBP = pressione arteriosa sistolica, NT-proBNP = peptide natriuretico amino-terminale di tipo B, eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata, ACEi = inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, ARB = bloccante del recettore dell'angiotensina, ARNi = inibitore neprilina del recettore dell'angiotensina, BB = betabloccante, MRA = antagonisti del recettore dei mineralocorticoidi, SGLT2 = co-trasportatore sodio glucosio-2</p>			

Come previsto, i pazienti con HF più avanzata presentavano marcatori di una malattia più grave, inclusi una

frazione di eiezione più bassa, una classe NYHA più elevata, concentrazioni di NT-proBNP più elevate, una pressione arteriosa sistolica più bassa, una funzione renale peggiore e una peggiore qualità di vita valutata dal KCCQ TSS. I pazienti con HF più avanzata avevano meno probabilità di essere trattati con modulatori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e betabloccanti al basale, ma più probabilità di avere una terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) o un defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD). I pazienti con HF più avanzata erano a rischio significativamente più elevato, con tassi di eventi per i pazienti trattati con placebo che erano circa il doppio di quelli dei pazienti senza HF più avanzata per l'endpoint primario (42,6 eventi/100 pt-anni vs. 21,3), mortalità cardiovascolare (17,3 eventi/100 pazienti-anni vs. 8,5) e mortalità per tutte le cause (21,7 eventi/100 pt-anni vs. 11,9).

#### Efficacia e sicurezza di Omecamtiv Mecarbil nell'insufficienza cardiaca più avanzata

I pazienti classificati come HF più avanzata hanno avuto un beneficio del trattamento maggiore dal trattamento con omecamtiv mecarbil rispetto a quelli senza HF più avanzata. Per l'endpoint primario, i pazienti con HF più avanzata hanno avuto una riduzione del rischio del 20% (HR = 0,80, IC 95% da 0,71 a 0,90), mentre i pazienti senza HF più avanzata non hanno avuto un effetto significativo del trattamento (HR = 0,99). IC 95% da 0,91 a 1,08, valore p per l'interazione = 0,005). Questi risultati erano simili per la mortalità cardiovascolare (pazienti con HF più avanzata (HR = 0,88, IC 95% da 0,75 a 0,1,03) rispetto a pazienti con HF meno avanzata (HR = 1,10, IC 95% da 0,97 a 1,25, valore p per l'interazione = 0,028)). Le curve di Kaplan-Meier che confrontano i pazienti con e senza HF più avanzata per ciascuno di questi endpoint sono mostrate nelle **FIGURE 14A e 14B**. Come un'analisi di sensibilità addizionale, il tasso di eventi e l'effetto del trattamento di omecamtiv mecarbil sono stati valutati in base a quali e quanti criteri di HF cardiaca avanzata erano soddisfatti (**FIGURE 15A e 15B**). I benefici osservati di omecamtiv mecarbil sono stati maggiori nei pazienti che soddisfacevano tutti e 3 i criteri di HF avanzata, che erano anche il gruppo con il più elevato rischio complessivo. La combinazione di una riduzione del rischio relativo del 20% nell'endpoint primario in un contesto di rischio basale elevato si è tradotta in una riduzione del rischio assoluto di 8,3 eventi/100 anni-paziente (NNT = 12). Questi risultati sono stati ampiamente coerenti in una serie di altri risultati secondari dello studio GALACTIC-HF, come mostrato nella

Tabella 12. Per il KCCQ, non abbiamo identificato un effetto differenziale sul punteggio totale dei sintomi (TSS) per lo stato di HF avanzata (HF avanzata in pazienti ricoverati 1,1 aumento e diminuzione di 1,7 in TSS in pazienti ambulatoriali, rispetto all'HF non avanzata (pazienti ricoverati 3,3 aumento, diminuzione di 0,2 in TSS in pazienti ambulatoriali, p per interazione = 0,09).

I dati sulla sicurezza di omecantiv mecarbil vs. il placebo, per categoria di HF avanzata, sono riepilogati nella Tabella 13.

Tabella 12. Tassi di eventi in base ad assegnazione del trattamento e classificazione di HF avanzata

	n/N	Tasso <sup>1</sup>	n/N	Tasso <sup>1</sup>	HR ( IC 95%); valore p	ARR <sup>1</sup>
<b><i>Insufficienza cardiaca più avanzata</i></b>						
Endpoint primario	510/1106 (46%)	34,3	611/1152 (53%)	42,6	0,80 (0,71, 0,90); p<0,001	8,3
Morte CV come 1° evento primario	107/1106 (10%)	7,2	142/1152 (12%)	9,9		
Ricovero per HF come 1° evento primario	385/1106 (35%)	25,9	441/1152 (38%)	30,8		
Visita ambulatoriale urgente come 1° evento primario	18/1106 (2%)	1,2	28/1152 (2%)	2,0		
Morte CV	288/1106 (26%)	15,5	332/1152 (29%)	17,3	0,88 (0,75, 1,03); p=0,11	1,8
Ricovero per insufficienza	385/1081	26,2	450/1136	31,4	0,84 (0,73, 0,96);	5,2

cardiaca	(36%)		(40%)		p=0,013	
Morte per tutte le cause	365/1081 (34%)	20,1	409/1136 (36%)	21,6	0,92 (0,80, 1,06); p=0,26	1,5
<b><i>.Infarto cardiaco meno avanzato</i></b>						
Esito primario	1013/3014 (34%)	21,1	996/2960 (34%)	21,3	0,99 (0,91, 1,08); p=0,84	0,2
Morte CV come 1° evento primario	239/3014 (8%)	5,0	229/2960 (8%)	4,9		
Ricovero per HF come 1° evento primario	722/3014 (24%)	15,0	692/2960 (23%)	14,8		
Visita ambulatoriale urgente come 1° evento primario	52/3014 (2%)	1,1	75/2960 (3%)	1,6		
Morte CV	520/3014 (17%)	9,3	466/2960 (16%)	8,5	1,10 (0,97, 1,25); p=0,14	-0,8
Ricovero per insufficienza cardiaca	746/3014 (25%)	15,4	724/2960 (24%)	15,3	1,01 (0,91, 1,12); p=0,88	-0,1
Morte per tutte le cause	692/3014 (23%)	12,4	649/2960 (22%)	11,9	1,05 (0,94, 1,17); p=0,37	-0,6
CV = cardiovascolare, HF = insufficienza cardiaca, HR = rapporto di rischio, IC= intervallo di confidenza, ARR = riduzione del rischio assoluto						

<sup>1</sup>per 100 anni-paziente; ARR = riduzione del rischio assoluto  
Tabella 13. Sicurezza in base allo stato di trattamento e alla classificazione dell'HF avanzata

<b><i>Insufficienza cardiaca avanzata</i></b>	n=1079	n=1132		
Qualsiasi evento avverso grave emerso durante il trattamento	742 (67,3%)	790 (68,8%)	p=0,43	0,98 (0,92, 1,03)
AE: tachiaritmia ventricolare	80 (8,0%)	86 (8,1%)	p=0,89	0,98 (0,73, 1,31)
MI accertato positivamente	42 (3,8%)	29 (2,5%)	p=0,08	1,51 (0,95, 2,40)
Primo ictus	18 (1,6%)	31 (2,7%)	p=0,08	0,60 (0,34, 1,07)
<b><i>Insufficienza cardiaca non avanzata</i></b>	n=2959	n=2920		
Qualsiasi evento avverso grave emerso durante il trattamento	1631 (54,2%)	1645 (55,7%)	p=0,26	0,97 (0,93, 1,02)
AE: tachiaritmia ventricolare	210 (7,9%)	218 (8,4%)	p=0,58	0,95 (0,79, 1,14)
MI accertato positivamente	80 (2,7%)	89 (3,0%)	p=0,41	0,88 (0,66, 1,19)
Primo ictus	58 (1,9%)	81 (2,7%)	p=0,037	0,70 (0,50, 0,98)
SAE = evento avverso grave, AE = evento avverso, MI = infarto miocardico				

I pazienti con HF più avanzata avevano maggiori probabilità di avere eventi avversi gravi emergenti dal

trattamento rispetto ai pazienti senza, ma questi erano simili tra i pazienti trattati con omecantiv mecarbil (67%) e placebo (69%). Non ci sono state differenze significative negli eventi avversi gravi correlati alle tachiaritmie ventricolari tra omecantiv mecarbil e placebo nei pazienti con HF più avanzata (7,9% per omecantiv vs. 8,1% per placebo). Nei pazienti con HF più avanzata, vi sono stati numericamente più infarti miocardici con omecantiv mecarbil rispetto al placebo (3,8% vs. 2,5%, p = 0,08), ma un minor numero di ictus (1,6% vs. 2,7%, p = 0,08). I dati sulla tollerabilità e variazioni dei biomarcatori sono mostrati nella Tabella 4. Come nello studio complessivo, il trattamento con omecantiv mecarbil nei pazienti con HF più avanzata non ha portato a variazioni della pressione arteriosa, a un peggioramento della funzione renale o a un peggioramento del potassio rispetto al placebo. La frequenza cardiaca è stata modestamente ridotta con omecantiv mecarbil rispetto al placebo (differenza 1,9 battiti/minuto nella variazione da 0 a 24 settimane, p < 0,001 per omecantiv mecarbil vs. placebo). Nella popolazione con HF più avanzata, il trattamento con omecantiv mecarbil è stato associato a una riduzione significativa dell'NT-proBNP e a un piccolo aumento della troponina cardiaca circolante (Tabella 14).

Tabella 14. Tollerabilità in base al trattamento e allo stato avanzato dell'HF

	OM	Placebo	OM	Placebo	Rapporto o differenza	Valore p
<b><i>HF avanzata</i></b>						
BP sistolica (mm Hg) dalla settimana 0 alla 24 (n = 1849)	114,0±15,3	113,5±14,7	116,7±17,3	116,0±17,7	0,6 (-0,7, 2,0)	p=0,35
Frequenza cardiaca (battiti/min) dalla settimana 0 alla 24 (n = 1850)	74,5±12,7	74,1±12,3	71,2±12,3	73,0±12,8	-1,9 (-2,9, -0,8)	p<0,001

Potassio (mmol/L) dalla settimana 0 alla 24 (n = 1761)	4,53±0,57	4,56±0,56	4,52±0,57	4,56±0,58	-0,03 (-0,08, 0,02)	p=0,27
Creatinina (mg/dl) dalla settimana 0 alla 24 (n = 1787)	1,39±0,50	1,36±0,48	1,37±0,55	1,38±0,56	-0,01 (-0,04, 0,02)	p=0,53
NT-proBNP (pg/ml) dalla settimana 0 alla 24 [Rapporto] (n = 1773)	2758 [1480, 5838]	2834 [1416, 5732]	1837 [856, 4043]	2030 [918, 4703]	0,86 (0,78, 0,95)	p=0,002
Troponina I (ng/L) dalla settimana 0 alla 24 [differenza mediana] (n = 1613)	34 [18, 64]	34 [18, 64]	41 [18, 74]	30 [14, 60]	5 (3, 7)	p<0,001
Troponina I (ng/L) dalla settimana 0 alla 24 [Rapporto] (n = 1613)	34 [18, 64]	34 [18, 64]	41 [18, 74]	30 [14, 60]	1,30 (1,21, 1,40)	p<0,001
<b><i>HF non avanzata</i></b>						
BP sistolica (mm Hg) dalla settimana 0 alla 24 (n = 5383)	117,1±15,4	117,9±15,4	118,4±16,8	119,6±17,9	-0,7 (-1,5, 0,1)	p=0,07
Frequenza cardiaca (battiti/min) dalla settimana 0 alla 24 (n = 5383)	71,7±12,0	71,6±11,9	69,6±11,3	71,0±11,6	-1,4 (-2,0, -0,9)	p<0,001
Potassio (mmol/L) dalla settimana 0 alla 24 (n = 1761)	4,57±0,51	4,57±0,51	4,56±0,51	4,55±0,52	0,01 (-0,04, 0,06)	p=0,58

settimana 0 alla 24 (n = 5251)					0,02, 0,03)	
Creatinina (mg/dl) dalla settimana 0 alla 24 (n = 5278)	1,27±0,45	1,28±0,45	1,29±0,49	1,28±0,48	0,01 (-0,00, 0,03)	p=0,14
NT-proBNP (pg/ml) dalla settimana 0 alla 24 [Rapporto] (n = 5261)	1753 [864, 3479]	1795 [893, 3540]	1274 [531, 2731]	1391 [613, 2987]	0,91 (0,86, 0,95)	p<0,001
Troponina I (ng/L) dalla settimana 0 alla 24 [differenza mediana] (n = 4758)	25 [11, 47]	25 [11, 47]	31 [13, 63]	22 [10, 45]	4 (3, 5)	p<0,001
Troponina I (ng/L) dalla settimana 0 alla 24 [Rapporto] (n = 4758)	25 [11, 47]	25 [11, 47]	31 [13, 63]	22 [10, 45]	1,24 (1,19, 1,29)	p<0,001
BP = pressione arteriosa, NT-proBNP = peptide natriuretico amino-terminale di tipo b						

#### Effetto dell'OM in base al livello basale di NT-ProBNP

I peptidi natriuretici sono fondamentali per la comprensione della fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca, la sua diagnosi, la valutazione della prognosi e il trattamento. L'elevazione del peptide natriuretico di tipo N-terminale pro-B (NT-proBNP) è patognomonica di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) e concentrazioni ematiche più elevate di questo e altri peptidi natriuretici sono associate a tassi più elevati di esiti non fatali e fatali. Al contrario, le terapie farmacologiche efficaci nel ridurre il rischio di ricovero per peggioramento dell'insufficienza cardiaca e il rischio di morte nei pazienti con HFrEF riducono anche i peptidi natriuretici. Una terapia di recente sviluppo per l'HFrEF, l'omecamtiv mecarbil, aumenta direttamente la

contrattilità cardiaca legandosi selettivamente alla miosina cardiaca, aumentando il numero di teste di miosina (generatori di forza) che si legano al filamento di actina e avviano il colpo di forza all'inizio della sistole. In studi di fase 2 su pazienti con HFrEF, sia il trattamento endovenoso a breve termine che la terapia orale a più lungo termine con omecamtiv mecarbil hanno migliorato la prestazione cardiaca e, in quest'ultimo caso, per un periodo di 20 settimane, hanno ridotto i volumi sistolici e diastolici del ventricolo sinistro, le concentrazioni plasmatiche di peptide natriuretico e la frequenza cardiaca. Di conseguenza, è stato condotto lo studio Global Approach to Lowering Adverse Cardiac outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure (GALACTIC-HF) per valutare se il trattamento con omecamtiv mecarbil migliorasse gli esiti nei pazienti con HFrEF, arruolati sia come pazienti ambulatoriali che pazienti ricoverati con insufficienza cardiaca scompensata. Nell'arco di una mediana di 22 mesi, omecamtiv mecarbil ha ridotto dell'8% il rischio di un evento composito primario di peggioramento dell'insufficienza cardiaca o di morte cardiovascolare (rapporto di rischio 0,92; intervallo di confidenza 95%, da 0,86 a 0,99;  $P = 0,03$ ). Prima del completamento dello studio, abbiamo prespecificato che l'effetto del trattamento randomizzato sarebbe stato esaminato in base all'NT-proBNP basale, inferiore o uguale al valore mediano, o superiore al valore mediano ( $\leq$ mediana,  $>$ mediana), in relazione all'impostazione di randomizzazione (paziente ambulatoriale o paziente ricoverato), escludendo i soggetti con fibrillazione/flutter atriale (AF/F). Qui riportiamo l'effetto di omecamtiv mecarbil in base al livello basale di NT-proBNP nei pazienti senza AF/F e nella popolazione generale. Inoltre, descriviamo l'effetto di omecamtiv mecarbil utilizzando NT-proBNP come misura continua e categorica e descriviamo l'effetto di omecamtiv mecarbil sul livello di NT-proBNP.

#### Misurazioni di NT-proBNP e troponina I cardiaca

L'NT-proBNP è stato misurato al basale e a 2, 6, 24, 48 e 96 settimane dopo la randomizzazione. L'NT-proBNP plasmatico è stato misurato in un laboratorio centrale (Q Squared Solutions) utilizzando l'immunosaggio a elettrochemiluminescenza a due siti Roche Elecsys NT-proBNP (intervallo analitico 50-35000 pg/mL).

#### Analisi statistica

Sebbene l'esito primario fosse una combinazione di eventi di insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare, lo

studio è stato progettato per fornire una potenza del 90% per rivelare un rapporto di rischio di 0,8 per la morte cardiovascolare, con una dimensione del campione di circa 8.000 pazienti. Lo studio era guidato dagli eventi, con un target di circa 1590 morti cardiovascolari. Le analisi di efficacia sono state eseguite in base all'assegnazione al gruppo di trattamento randomizzato (intenzione a trattare) sull'insieme completo di analisi che comprendeva tutti i pazienti randomizzati, ad eccezione di 24 soggetti di una singola sede esclusi a causa di violazioni della Buona Pratica Clinica. Le caratteristiche di base sono state riepilogate come frequenze con percentuali, medie con deviazione standard (SD) o mediane con intervalli interquartili. Le differenze nelle caratteristiche basali sono state testate utilizzando il test di tendenza Cochran-Armitage per le variabili categoriche e il test di analisi della varianza per le variabili continue. La differenza tra i gruppi di trattamento nell'NT-proBNP ai punti temporali successivi alla randomizzazione nei pazienti sopravvissuti è stata analizzata utilizzando un modello di analisi della covarianza, con l'assegnazione al gruppo di trattamento come fattore a effetto fisso e l'NT-proBNP basale come covariata. I risultati delle analisi di covarianza sono presentati come differenze medie ai minimi quadrati con i corrispondenti IC 95%. I dati di tempo all'evento sono stati valutati con stime di Kaplan-Meier e modelli di rischio proporzionale di Cox con rischi basali stratificati per impostazione di randomizzazione e regione e con il gruppo di trattamento e l'eGFR basale come covariate. Le analisi di sicurezza sono state eseguite sui pazienti che sono stati randomizzati e hanno ricevuto almeno una dose di omecamtiv mecarbil o di placebo. Tutte le analisi sono state condotte utilizzando STATA versione 15.1 (College Station, TX) e SAS versione 9.4 (SAS Institute, Cary, NC). Un valore P di 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

### Risultati

Una misurazione dell'NT-proBNP basale era disponibile per 8206 degli 8232 pazienti randomizzati. Di questi, 5971 pazienti non presentavano AF/F all'ECG basale. Il livello mediano (Q1, Q3) di NT-proBNP al basale era di 1675 (812-3579) pg/ml tra i pazienti non in AF/F e di 1998 (993-4079) pg/mL in tutti i pazienti randomizzati.

Le caratteristiche basali in base alla concentrazione mediana di NT-proBNP basale sono presentate nella Tabella 15 per i partecipanti senza AF/F e nella popolazione complessiva.

Tabella 15. Caratteristiche basali dei pazienti in base al livello di NT-proBNP pre-randomizzazione ( $\leq$ mediana o  $>$ mediana) nella popolazione di analisi prespecificata (assenza di fibrillazione /flutter atriale basale) e in tutti i pazienti randomizzati.

NT-proBNP	Assenza di AF/F			Tutti i pazienti		
	$\leq$ mediana N=2987	$>$ mediana N=2984	Valore P	$\leq$ mediana N=4105	$>$ mediana N=4101	Valore P
Età (anni), media (SD)	61,6 $\pm$ 11,4	64,9 $\pm$ 11,5	<0,001	62,5 $\pm$ 11,3	66,5 $\pm$ 11,0	<0,001
Sesso maschile, N (%)	2334 (78,1)	2300 (77,1)	0,33	3259 (79,4)	3203 (78,1)	0,15
Razza, N (%)			<0,001			<0,001
Asiatico	316 (10,6)	240 (8,0)		402 (9,8)	308 (7,5)	
Nero	234 (7,8)	249 (8,3)		290 (7,1)	266 (6,5)	
Bianco	2238 (74,9)	2262 (75,8)		3159 (77,0)	3220 (78,5)	
Altro	199 (6,7)	233 (8,2)		254 (6,2)	307 (7,5)	
Regione geografica, N (%)			<0,001			<0,001
Asia	300 (10,0)	222 (7,4)		382 (9,3)	288 (7,0)	
Europa occidentale	587 (19,7)	718 (24,1)		827 (20,1)	1086 (26,5)	
Europa orientale	972 (32,5)	818 (27,4)		1408 (34,3)	1273 (31,0)	
Nord America	586 (19,6)	542 (18,2)		757 (18,4)	611 (14,9)	
America Latina	542 (18,1)	684 (22,9)		731 (17,8)	843 (20,6)	
Randomizzato come paziente ricoverato, N (%)	569 (19,0)	776 (26,0)	<0,001	871 (21,2)	1188 (29,0)	<0,001
Misure fisiologiche						
Pressione arteriosa sistolica (mmHg), media (SD)	119,0 $\pm$ 14,8	115,0 $\pm$ 15,9	<0,001	118,5 $\pm$ 14,8	114,4 $\pm$ 15,7	<0,001
Frequenza cardiaca	69,9 $\pm$ 10,9	72,8 $\pm$ 11,9	<0,001	70,8 $\pm$ 11,4	73,9 $\pm$ 12,7	<0,001

(bpm)						
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29,6±6,2	27,2±5,8	<0,001	29,6±6,3	27,3±5,8	<0,001
eGFR (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ), media (SD)	67,4±21,8	57,0±22,0	<0,001	66,0±21,4	54,9±21,0	<0,001
eGFR <60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> , N (%)	1163 (38,9)	1764 (59,1)	<0,001	1705 (41,5)	2599 (63,4)	<0,001
Eziologia ischemica, N (%)	1624 (54,4)	1708 (57,2)	0,026	2185,0 (53,2)	2216,0 (54,0)	0,46
LVEF, media (SD)	27,4±6,0	25,3±6,4	<0,001	27,4±6,0	25,7±6,4	<0,001
Classe NYHA, N (%)			<0,001			<0,001
II	1893 (63,4)	1454 (48,7)		2484 (60,5)	1875 (45,7)	
III	1045 (35,0)	1418 (47,5)		1539 (37,5)	2060 (50,2)	
IV	49 (1,6)	112 (3,8)		82 (2,0)	166 (4,0)	
KCCQ-TSS, media (SD)	71,9±23,3	64,4±25,7	<0,001	70,7±23,8	62,3±25,7	<0,001
Fibrillazione/flutter atriale*, N (%)	--	--	--	725 (17,7)	1510 (36,8)	
Anamnesi clinica, N (%)						
Iperensione	2085 (69,8)	2038 (68,3)	0,21	2908 (70,8)	2854 (69,6)	0,22
Diabete di tipo 2	1188 (39,8)	1288 (43,2)	0,008	1662,0 (40,5)	1702,0 (41,5)	p=0,35
IM precedente	1315 (44,0)	1361 (45,6)	0,22	1727 (42,1)	1696 (41,4)	0,51
Trattamento, N (%)						
ACEI/ARB/ARNI	2752,0 (92,1)	2481,0 (83,1)	<0,001	3752,0 (91,4)	3388,0 (82,6)	<0,001
ARNI	629,0 (21,1)	536,0 (18,0)	0,003	862,0 (21,0)	728,0 (17,8)	<0,001

Beta-bloccante	2865,0 (95,9)	2771,0 (92,9)	<0,001	3921,0 (95,5)	3819,0 (93,1)	<0,001
MRA	2377,0 (79,6)	2238,0 (75,0)	<0,001	3279,0 (79,9)	3101,0 (75,6)	<0,001
Diuretico	2541 (85,1)	2732 (91,6)	<0,001	3554 (86,6)	3801 (92,7)	<0,001
Digossina	319 (10,7)	372 (12,5)	0,031	610 (14,9)	771 (18,8)	<0,001
ICD	893,0 (29,9)	1012,0 (33,9)	<0,001	1222,0 (29,8)	1380,0 (33,7)	<0,001
CRT-P/CRT-D	352,0 (11,8)	460,0 (15,4)	<0,001	480,0 (11,7)	672,0 (16,4)	<0,001

\*Le percentuali potrebbero non raggiungere il totale di 100 a causa dell'arrotondamento

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ARB = bloccante del recettore dell'angiotensina; ARNI = inibitore del recettore dell'angiotensina-nepirilina; BMI = indice di massa corporea; CRT-P/D = terapia di resincronizzazione cardiaca con o senza defibrillatore; GFR = tasso di filtrazione glomerulare; ICD = defibrillatore-cardioverter impiantabile; KCCQ-TSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptom score - intervallo da 0 a 100, con punteggi più alti che indicano meno sintomi; LVEF = frazione di eiezione ventricolare sinistra; IM = infarto miocardico; MRA = antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NT-proBNP = peptide natriuretico N-terminale di tipo B; NYHA = New York Heart association. Rispetto a quelli con un livello di NT-proBNP inferiore o uguale alla mediana ( $\leq$  mediana), i pazienti con un livello superiore alla mediana ( $>$ mediana) erano più anziani, più spesso provenienti dall'Europa occidentale o dall'America Latina e meno spesso dall'Asia. I partecipanti con un livello di NT-proBNP superiore alla mediana avevano un indice di massa corporea medio, un eGFR (e una maggiore percentuale di pazienti con eGFR  $<60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e una pressione arteriosa sistolica più bassi, ma una frequenza cardiaca e una troponina I più elevate. Avevano inoltre maggiori probabilità di avere una frazione di eiezione più bassa e una classe funzionale NYHA e un KCCQ-TSS notevolmente peggiori. Queste differenze sono state riscontrate sia nei partecipanti senza AF/F che nell'intera popolazione. Alcune differenze sono state osservate solo nei pazienti senza AF/F e non nell'intera popolazione. I

partecipanti senza AF/F, con un livello di NT-proBNP superiore alla mediana, avevano maggiori probabilità di avere il diabete e un'eziologia ischemica, rispetto a quelli con un NT-proBNP inferiore o uguale alla mediana (queste differenze non erano significative nella popolazione complessiva).

Per quanto riguarda il trattamento dell'insufficienza cardiaca, i pazienti con un livello di NT-proBNP superiore alla mediana sono stati trattati meno spesso con bloccanti del sistema renina-angiotensina (incluso il sacubitril-valsartan), antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi e beta-bloccanti, ma hanno ricevuto più spesso la prescrizione di un diuretico e di una digossina (anche nei pazienti senza AF/F) e avevano una maggiore probabilità di avere un dispositivo cardiaco impiantato.

In generale, queste differenze sono state osservate anche se i pazienti sono stati arruolati come pazienti ambulatoriali o pazienti ricoverati, e nei pazienti con AF/F.

#### Esiti di ricovero e mortalità in relazione alla concentrazione basale di NT-proBNP

I tassi di eventi sono stati più elevati nei pazienti con un NT-proBNP superiore alla mediana, rispetto a quelli inferiori o uguali alla mediana, nei partecipanti senza AF/F e nella popolazione complessiva, come mostrato dal confronto dei gruppi placebo nella Tabella 16. Quando NT-proBNP è stato esaminato come variabile continua, il tasso dell'endpoint primario aumentava bruscamente con l'aumento della concentrazione di NT-proBNP (**FIGURE 16A-16D e 17A-17D**). Lo stesso è stato osservato se i pazienti sono stati arruolati come pazienti ambulatoriali o pazienti ricoverati, e nei pazienti con AF/F.

#### Effetto di omecamtiv mecarbil sugli esiti in base alla concentrazione basale di NT-proBNP

La Tabella 16 mostra l'effetto di omecamtiv mecarbil sugli endpoint prespecificati di morbilità e mortalità, in base al livello basale di NT-proBNP diviso alla mediana, come prespecificato, nei pazienti senza AF/F e nella popolazione complessiva dello studio. Ulteriori analisi dell'effetto dell'omecmtiv mecarbil esaminando l'NT-proBNP come variabile continua sono mostrate nelle (**FIGURE 18A-18D e 19A-19D**).

Tabella 16. Esiti in base al livello basale di NT-proBNP (inferiore o uguale alla mediana o superiore alla mediana) in relazione all'assegnazione del trattamento randomizzato nella popolazione di analisi prespecificata (assenza di fibrillazione/flutter atriale basale) e in tutti i pazienti randomizzati

	Assenza di FA/F (n=5971)						Tutti i pazienti (n=8206)					
	Placebo (n=3006)		OM (n=2965)		HR (95% CI)	Valore P	Placebo (n=4099)		OM (n=4107)		HR (95% CI)	Valore P
	n (%)	Tasso <sup>1</sup>	n (%)	Tasso <sup>1</sup>			n (%)	Tasso <sup>1</sup>	n (%)	Tasso <sup>1</sup>		
<b>1° Esito<sup>2,3</sup></b>												
≤ NTproBNP	352 (23)	13.42	328 (22)	12.42	0.94 (0.80, 1.09)	0.392	518 (25)	14.84	537 (26)	15.00	1.02 (0.90, 1.15)	0.790
> NTproBNP	748 (50)	38.85	650 (44)	31.30	0.81 (0.73, 0.90)	0.000	1080 (52)	41.59	981 (48)	36.52	0.88 (0.81, 0.96)	0.003
<b>Ricovero<sup>3,4</sup></b>												
≤ NTproBNP	263 (17)	10.02	254 (17)	9.62	0.97 (0.82, 1.15)	0.728	399 (20)	11.43	424 (20)	11.84	1.04 (0.91, 1.19)	0.565
> NTproBNP	570 (38)	29.62	483 (32)	23.26	0.79 (0.70, 0.89)	0.000	830 (40)	31.97	750 (37)	27.93	0.88 (0.79, 0.97)	0.008
<b>Morte CV<sup>3</sup></b>												
≤ NTproBNP	141 (9)	4.85	135 (9)	4.64	0.96 (0.76, 1.22)	0.761	202 (10)	5.13	227 (11)	5.63	1.11 (0.92, 1.34)	0.296
> NTproBNP	405 (27)	16.32	363 (24)	14.29	0.87 (0.75, 1.00)	0.047	591 (29)	17.18	578 (28)	17.15	0.99 (0.88, 1.11)	0.811
<b>Morte per tutte le cause</b>												
≤ NTproBNP	205 (14)	7.05	196 (13)	6.74	0.96 (0.79, 1.17)	0.715	292 (14)	7.42	327 (16)	8.11	1.10 (0.94, 1.29)	0.223
> NTproBNP	530 (35)	21.35	474 (32)	18.67	0.86 (0.76, 0.97)	0.017	766 (37)	22.27	737 (36)	21.87	0.97 (0.88, 1.07)	0.544

<sup>1</sup>per 100 anni-persona

<sup>2</sup>una combinazione di tempo al ricovero per insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare, a seconda di quale dei due eventi si è verificato per primo

<sup>3</sup>Valori mediani di NTproBNP

<sup>4</sup>ricovero per HF

AF/F = fibrillazione/flutter atriale OM = omecantiv mecarbil HF = insufficienza cardiaca

Numero di pazienti nei sottogruppi

Assenza di AF/F NTproBNP ≤ mediana: placebo = 1511/OM = 1476. NTproBNP > mediana: placebo = 1495/OM = 1489 Tutti i pazienti: NTproBNP ≤ mediana: placebo = 2032/OM = 2073 NTproBNP > mediana: placebo = 2067/OM = 2034

Esito primario combinato

Tra i pazienti senza AF/F, rispetto al placebo, omecantiv mecarbil ha avuto un maggiore beneficio sull'endpoint

primario nei partecipanti con un NT-proBNP superiore alla mediana (HR 0,81, IC 95% 0,73-0,90) rispetto ai pazienti con un NT-proBNP inferiore o uguale alla mediana (HR 0,94, 0,80-1,09); P per interazione=0,035. Un'interazione simile è stata riscontrata nella popolazione complessiva: HR 0,88, 0,80-0,96 nei pazienti con NT-proBNP >mediana e 1,01, 0,90-1,15 nei partecipanti con NT-proBNP inferiore o uguale alla mediana; P per interazione=0,095.

Quando l'NT-proBNP è stato esaminato come variabile continua, l'effetto benefico crescente dell'omecattiv mecarbil con l'aumento dell'NT-proBNP è diventato più chiaro come mostrato nelle **FIGURE 18A-18D e 19A-19D**.

Risultati qualitativamente simili sono stati riscontrati nei partecipanti arruolati sia in regime ambulatoriale sia in regime di ricovero. Un modello completamente diverso è stato osservato nei pazienti con AF/F basale, con un tasso di eventi più elevato nei gruppi omecattiv mecarbil, rispetto al gruppo placebo, soprattutto nei pazienti con un NT-proBNP inferiore o uguale alla mediana.

#### Esiti secondari

L'esame degli esiti secondari di ricovero e mortalità nei pazienti senza AF/F ha suggerito che l'interazione tra il livello basale di NT-proBNP e l'effetto di omecattiv mecarbil fosse più evidente per il ricovero per insufficienza cardiaca che per la morte cardiovascolare o per tutte le cause (Tabella 16 e **FIGURE 18A-18D e 19A-19D**) Sebbene sia il ricovero che la mortalità siano stati ridotti da omecattiv mecarbil nei partecipanti senza AF/F e con un NT-proBNP superiore alla mediana, i benefici in termini di mortalità sono stati persi quando è stata analizzata la popolazione complessiva, a causa dell'assenza di un effetto di omecattiv mecarbil nei pazienti con AF/F. Anche il maggiore beneficio di omecattiv mecarbil sul ricovero per insufficienza cardiaca è stato attenuato dall'aggiunta di pazienti con AF/F nella popolazione complessiva.

La Tabella 17 mostra l'effetto di omecattiv mecarbil sulle misure fisiologiche e sui biomarcatori plasmatici in base al livello basale di NT-proBNP diviso alla mediana, nei pazienti senza AF/F e nella popolazione complessiva dello studio.

Tabella 17. Variazione dal basale a 24 settimane delle misure fisiologiche e dei biomarcatori in base al livello

basale di NT-proBNP ( $\leq$ mediana o  $>$ mediana) in relazione all'assegnazione del trattamento randomizzato nella popolazione di analisi prespecificata (senza fibrillazione/flutter atriale basale) e in tutti i pazienti randomizzati.

	Assenza di FA/F (n=5971)						Tutti i pazienti (n=8206)					
	Placebo (n=3006)		OM (n=2965)		$\Delta$ / Rapporto	Valore P	Placebo (n=4099)		OM (n=4107)		$\Delta$ / Rapporto	Valore P
	t <sub>0</sub>	24 settimane	t <sub>0</sub>	24 settimane			t <sub>0</sub>	24 settimane	t <sub>0</sub>	24 settimane		
<b>SBP (mmHg)</b>												
$\leq$ NT proBNP	119 (15)	122 (18)	119 (15)	120 (16)	-1.0 (-2.1, 0.1)	0.06	119 (14)	121 (17)	118 (15)	120 (16)	-0.8 (-1.7, 0.2)	0.11
$>$ NT proBNP	115 (16)	117 (19)	117 (18)	120 (16)	0.3 (-0.8, 1.4)	0.59	114 (16)	116 (18)	114 (16)	116 (17)	-0.1 (-1.0, 0.9)	0.88
<b>HR (bpm)</b>												
$\leq$ NT proBNP	70 (11)	70 (11)	70 (11)	69 (11)	-1.5 (-2.2, -0.8)	<0.001	71 (12)	71 (12)	71 (11)	70 (11)	-1.5 (-2.2, -0.09)	<0.001
$>$ NT proBNP	73 (12)	71 (11)	73 (12)	70 (12)	-1.7 (-2.5, -0.9)	<0.001	74 (12)	72 (12)	74 (13)	70 (12)	-1.6 (-2.3, -0.8)	<0.001
<b>Creatina (mg/dL)</b>												
$\leq$ NT proBNP	1.19 (0.40)	1.18 (0.40)	1.16 (0.36)	1.17 (0.42)	0.02 (0.00, 0.04)	0.07	1.20 (0.40)	1.20 (0.39)	1.19 (0.37)	1.21 (0.43)	0.02 (0.00, 0.04)	0.019
$>$ NT proBNP	1.37 (0.50)	1.40 (0.56)	1.39 (0.52)	1.37 (0.50)	-0.01 (-0.03, 0.02)	0.66	1.40 (0.49)	1.43 (0.57)	1.42 (0.52)	1.43 (0.56)	-0.01 (-0.03, 0.02)	0.54
<b>NT-proBNP (pg/mL)</b>												
$\leq$ NTproBNP	829 (535, 1174)	691 (332, 1150)	791 (506, 1176)	614 (332, 1150)	0.95 (0.88, 1.01)	0.11	914 (610, 1444)	818 (410, 1480)	992 (592, 1469)	772 (385, 1472)	0.95 (0.90, 1.01)	0.10
$>$ NTproBNP	3574 (2387, 6312)	2754 (1424, 5241)	3586 (2364, 6353)	2302 (1146, 4689)	0.83 (0.76, 0.90)	<0.001	4065 (2798, 6952)	3207 (1766, 5774)	4100 (2732, 6972)	2809 (1474, 5145)	0.84 (0.78, 0.89)	<0.001
<b>Troponina (ng/L)</b>												
$\leq$ NTproBNP	19 (10, 37)	16 (10, 35)	18 (10, 35)	16 (10, 35)	1.25 (1.18, 1.31)	<0.001	20 (10,39)	18 (10,37)	19 (10,38)	24 (10,50)	1.28 (1.22, 1.34)	<0.001
$>$ NTproBNP	33 (18, 61)	31 (16, 56)	36 (18, 67)	40 (20, 78)	1.23 (1.16, 1.31)	<0.001	35 (19,64)	34 (17,62)	37 (19,67)	44 (22,81)	1.23 (1.17, 1.29)	<0.001

AF/F = fibrillazione/flutter atriale BP = pressione arteriosa BPM = battiti al minuto OM = omecamtiv mecarbil

NT-proBNP = peptide natriuretico di tipo N-terminale pro-B

Vengono forniti i cambiamenti dal basale (t<sub>0</sub>) alla visita alla settimana 24. Omecamtiv mecarbil non ha avuto un

effetto significativo sulla pressione arteriosa sistolica in nessun sottogruppo, ma ha ridotto la frequenza cardiaca, in modo significativo, di 1-2 battiti al minuto in tutti e 4 i sottogruppi di pazienti. Omecamtiv mecarbil ha anche aumentato la troponina I, in modo significativo e in misura proporzionale simile, in tutti e 4 i sottogruppi di pazienti. Al contrario, omecamtiv mecarbil ha ridotto l'NT-proBNP solo nei pazienti con un valore basale di NT-proBNP superiore alla mediana al basale, come mostrato in maggior dettaglio nelle Figure 20A-F.

#### Esiti di sicurezza

L'occorrenza di eventi avversi in base all'assegnazione del trattamento in base alla categoria NT-proBNP è mostrata nella Tabella 18.

Tabella 18. Eventi avversi in base al livello basale di NT-proBNP (inferiore o uguale alla mediana o superiore alla mediana) in relazione all'assegnazione del trattamento randomizzato nella popolazione di analisi prespecificata (assenza di fibrillazione/flutter atriale basale) e in tutti i pazienti randomizzati.

<b>Assenza di AF/F (n=5971)</b>					<b>Tutti i pazienti (n=8206)</b>			
	<b>Placebo</b> (n=3006)	<b>OM (n=2965)</b>	<b>RR</b>	<b>Valore P</b>	<b>Placebo</b> (n=4099)	<b>OM</b> (n=4107)	<b>RR</b>	<b>Valore P</b>
<b>Tachiaritmia ventricolare</b>					142	130	0,89	0,3
NT-proBNP ≤ mediana	104 (8,1)	84 (6,7)	0,82 (0,62,1,09)	0,17	(8,2)	(7,3)	(0,71, 1,12)	2
NT-proBNP > mediana	112 (8,2)	115 (8,6)	1,05 (0,82,1,35)	0,69	(8,4)	(8,7)	(0,83, 1,27)	0,79
<b>Torsione/Prolungamento QT</b>	57 (4,4)	47 (3,7)	0,84 (0,58,1,23)	0,37	(4,9)	(4,4)	0,88 (0,65,	0,41

NT-proBNP $\leq$ mediana								1,19)	
NT-proBNP $>$ mediana	72 (5,2)	71 (5,3)	1,01 (0,73,1,39)	0,95	108 (5,6)	98 (5,3)	0,94 (0,72, 1,23)	0,6 4	
<b>Tachiaritmia ventricolare che porta al trattamento</b>	44 (2,9)	29 (2,0)	0,67 (0,42,1,07)	0,09	58 (2,9)	51 (2,5)	0,86 (0,59, 1,25)	0,4 3	
NT-proBNP $\leq$ mediana									
NT-proBNP $>$ mediana	43 (2,9)	49 (3,3)	1,15 (0,77,1,72)	0,51	68 (3,3)	68 (3,4)	1,02 (0,73, 1,42)	0,9 1	
<b>Eventi ischemici cardiaci maggiori</b>	76 (5,0)	86 (5,8)	1,16 (0,86,1,56)	0,34	101 (5,0)	114 (5,5)	1,10 (0,85, 1,43)	0,4 6	
NT-proBNP $\leq$ mediana									
NT-proBNP $>$ mediana	77 (5,2)	83 (5,6)	1,08 (0,80,1,47)	0,60	87 (4,2)	85 (4,2)	0,99 (0,74, 1,33)	0,9 7	
<b>Ictus</b>	31 (2,1)	25 (1,7)	0,83 (0,49,1,39)	0,47	52 (2,6)	36 (1,7)	0,68 (0,44, 1,03)	0,0 7	
NT-proBNP $\leq$ mediana									
NT-proBNP $>$									

mediana	40 (2,7)	29 (2,0)	0,73 (0,45,1,17)	0,19	59 (2,9)	40 (2,0)	0,69 (0,46, 1,03)	0,0 7
---------	----------	----------	------------------	------	-------------	-------------	-------------------------	----------

AF/F = fibrillazione/flutter atriale OM = omecamtiv mecarbil Torsione = torsione di punta tachicardia ventricolare

Numero di pazienti nei sottogruppi

Assenza di AF/F NTproBNP ≤ mediana: placebo = 1511/OM = 1476. NTproBNP >mediana: placebo = 1495/OM = 1489 Tutti i pazienti NTproBNP ≤ mediana: placebo = 2032/OM = 2073 NTproBNP >mediana: placebo = 2067/OM = 2034

Il tasso è per 100 anni-persona

Il confronto tra i gruppi placebo non ha mostrato differenze sostanziali in termini di eventi avversi nei pazienti con una concentrazione basale di NT-proBNP superiore alla mediana rispetto a una concentrazione inferiore o uguale alla mediana. Allo stesso modo, non è emersa un'evidenza forte o coerente che un qualsiasi evento avverso fosse più comune con omecamtiv mecarbil, rispetto al placebo, in nessuno dei 4 sottogruppi di pazienti.

In GALACTIC-HF, il beneficio di omecamtiv mecarbil è apparso maggiore nei pazienti con livelli basali di NT-proBNP più elevati, specialmente nei pazienti senza AF/F.

#### Effetto dell'OM in base alla fibrillazione/flutter atriale (AF/F) basale

La fibrillazione atriale è comune nei pazienti con insufficienza cardiaca e contribuisce alla morbilità e alla mortalità. La fibrillazione atriale non ha modificato l'effetto terapeutico degli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che si sono dimostrati utili nell'insufficienza cardiaca, ma può modificare l'effetto terapeutico dei beta-bloccanti. Qui riportiamo l'effetto di omecamtiv mecarbil in base allo stato basale di pazienti ricoverati senza AF/F o con AF/F. È stato inoltre valutato l'uso della digossina all'interno delle due sottopopolazioni.

#### Risultati

Una determinazione della AF/F basale era disponibile per gli 8232 pazienti randomizzati. Di questi, 5987

pazienti non presentavano AF/F all'ECG basale. Le caratteristiche basali in base alla mediana dello stato di AF/F basale sono presentate nella Tabella 19 per i partecipanti senza AF/F e con AF/F.

Tabella 19. Caratteristiche basali dei pazienti in base allo stato di fibrillazione/flutter atriale prima della randomizzazione (assenza di fibrillazione/flutter atriale basale o presenza di fibrillazione/flutter atriale basale) in tutti i pazienti randomizzati.

<b>Caratteristiche cliniche</b>	<b>Assenza di AF/flutter basale</b>	<b>AF/Flutter basale</b>	<b>Valore P</b>
	n=5987	n=2245	
<b>Dati demografici</b>			
<b>Età - anni</b>	63,3 ± 11,6	67,9 ± 9,9	p<0,001
<b>Sesso, femmina</b>	1340 (22,4%)		p<0,001
<b>Razza</b>			p<0,001
<b>Asiatico</b>	556 (9,3%)	154 (6,9%)	
<b>Nero</b>	487 (8,1%)	75 (3,3%)	
<b>Altro</b>	433 (7,2%)		
<b>Bianco</b>	4511 (75,3%)	1886 (84,0%)	
<b>Regione geografica</b>			P<0,001
<b>Asia</b>	522 (8,7%)	148 (6,6%)	
<b>Europa orientale/Russia</b>	1790 (29,9%)	891	
<b>America Latina</b>	1226 (20,5%)	348 (15,5%)	
<b>US e Canada</b>	1138 (19,0%)	248 (11,0%)	
<b>Europa occidentale/Sudafrica/Australasia</b>	1311 (21,9%)		
<b>Impostazione della randomizzazione:</b>	1361 (22,7%)	723 (32,2%)	p<0,001

<b>Paziente ricoverato</b>			
<b>Ipertensione Hx</b>	4136 (69,1%)	1648 (73,4%)	P < 0,001
<b>Diabete mellito di tipo 2</b>	2431 (40,6%)	878 (39,1%)	P = 0,22
<b>Anamnesi di ictus</b>	497 (8,3%)	257 (11,4%)	P < 0,001
<b>Eziologia dell'insufficienza cardiaca ischemica</b>	3341 (55,8%)	1074 (47,8%) 27,1 ± 6,1	P < 0,001
<b>LVEF - %</b>	26,4 ± 6,3		P < 0,001
<b>Classificazione NYHA</b>			P < 0,001
<b>Classe II</b>	3353 (56,0%)	1015 (45,2%)	
<b>Classe III</b>	2473 (41,3%)	1143 (50,9%)	
<b>Classe IV</b>	161 (2,7%)	87 (3,9%)	
<b>SBP - mmHg</b>	117,0 ± 15,5	115,1 ± 14,8	P < 0,001
<b>Frequenza cardiaca - battiti/min</b>	71,3 ± 11,5	75,1 ± 13,4	P < 0,001
<b>NT-proBNP - pg/mL</b>	1675 [812, 3579]	2873 [1699, 5294]	P < 0,001
<b>Troponina cardiaca I - ng/L</b>	25 [13, 48]	31 [16, 59]	P < 0,001
<b>eGFR - mL/min/1,73m<sup>2</sup></b>	60,6 [45,7, 76,1]	53,4 [40,4, 68,1]	P < 0,001
<b>Terapie per l'insufficienza cardiaca</b>			
<b>ACEi, ARB o ARNi</b>	5246 (87,6%)	1913 (85,2%)	P = 0,004
<b>BB</b>	5650 (94,4%)	2113 (94,1%)	P = 0,66
<b>MRA</b>	4627 (77,3%)	1770 (78,8%)	P = 0,13
<b>Digossina</b>	693 (11,6%)	692 (30,8%)	P < 0,001
<b>Terapia di resincronizzazione cardiaca</b>	815 (13,6%)	343 (15,3%)	P = 0,05
<b>Defibrillatore cardioverter impiantabile</b>	1913 (32,0%)	701 (31,2%)	P = 0,53

La figura 21A illustra la frequenza di AFF nei pazienti con LVEF  $\leq$ 35%. Si è osservato che l'AFF coincide con una LVEF più elevata (ma inferiore al 35%).

È stata valutata l'influenza dell'AFF sull'efficacia dell'OM sull'esito primario e secondario nei pazienti che ricevevano o meno digossina. In uno dei 24 sottogruppi prespecificati, i pazienti con AFF (n = 2245, 27%) erano più anziani, avevano maggiori probabilità di essere randomizzati come pazienti ricoverati, avevano minori probabilità di avere un'anamnesi di eziologia ischemica o di infarto miocardico, avevano una classe NYHA peggiore, una peggiore qualità di vita, un eGFR più basso e un NT-proBNP più alto al basale. L'AFF basale era associato a un modesto aumento del rischio aggiustato di morte cardiovascolare o di eventi di insufficienza cardiaca (HR 1,17, IC 95% 1,09, 1,27). Utilizzando un modello di covariata-interazione multivariabile, l'effetto del trattamento dell'OM è risultato modificato dall'AFF (interazione p = 0,012), con i pazienti senza AFF che hanno ottenuto un maggiore beneficio (**Figura 21B**, riquadro superiore). Come ulteriormente mostrato nella **Figura 21B**, è stato anche riscontrato che la presenza di AFF modifica l'effetto del trattamento di omecamtiv mecarbil considerato per la morte cardiovascolare (CV) (interazione p = 0,002) e per la morte per tutte le cause (interazione p < 0,001), con i pazienti senza AFF che traggono maggiori benefici. Tuttavia, come illustrato nella **Figura 21E**, il trattamento con omecamtiv mecarbil ha portato a una riduzione significativa degli eventi avversi gravi per i pazienti con fibrillazione/flutter atriale basale (interazione p = 0,046), con il braccio di trattamento con omecamtiv mecarbil che ha 55 eventi su 2974 pazienti e il braccio placebo che ha 78 eventi su 3013 pazienti nel corso dello studio. La modifica dell'effetto del trattamento da parte dell'AFF è stata significativamente più pronunciata negli utilizzatori di digossina rispetto ai non utilizzatori (p=0,004), con una forte evidenza di modifica dell'effetto negli utilizzatori di digossina in AFF (p=0,001) e un'evidenza minima di modifica dell'effetto nei non utilizzatori (p=0,52) o negli utilizzatori di digossina non in AFF (**Figura 21B**, riquadro inferiore). Nella **Figura 21D**, è mostrato l'effetto dell'uso di digossina (digossina o non digossina) in tandem con omecamtiv mecarbil per i pazienti con AFF e senza AFF per la morte cardiovascolare, la morte per tutte le cause e il ricovero per insufficienza cardiaca.

La fibrillazione o flutter atriale basale hanno modificato l'effetto terapeutico di omecamtiv mecarbil, anche dopo aggiustamento multivariabile, con un beneficio maggiore osservato nei pazienti non in AFF. La modifica dell'effetto del trattamento da parte dell'AFF si è concentrata nei pazienti che utilizzano la digossina nell'AFF,

con una minima evidenza di modifica dell'effetto nei non utilizzatori nell'AFF. La digossina non ha modificato l'effetto terapeutico di omecamtiv mecarbil nei pazienti non in AFF.

A 6 settimane, i valori di PK di omecamtiv mecarbil erano simili nei soggetti che assumevano e non assumevano digossina (mediana 286 vs. 280 ng/ml,  $p = 0,78$ ). Nei pazienti in cui le dosi di digossina erano note, le dosi di digossina erano simili in entrambi i bracci di trattamento (0,12 mg vs 0,12 mg,  $p = 0,85$ ) e simili nei pazienti con e senza AFF basale (,12 mg vs .12 mg,  $p = 0,44$ ). Nei pazienti in AFF basale che assumevano omecamtiv mecarbil, l'aumento della troponina I a 6 settimane è stato minore in quelli che assumevano digossina (+29%, da +21% a +38%) vs. a quelli che non assumevano digossina (+45%, da +38% a 53%) ( $p=0,026$ ).

Le figure 21F e 21G rappresentano i dati di uno studio che valuta eventuali interazioni farmaco-farmaco tra digossina e omecamtiv mecarbil, mostrando i valori di PK per la digossina.

I pazienti con fibrillazione/flutter atriale basale avevano meno probabilità di trarre beneficio dall'OM rispetto ai pazienti senza AFF, anche se questa modifica dell'effetto sembrava essere guidata dall'uso di digossina in questi pazienti e suggerisce che, quando si considera l'OM, la combinazione di AFF e digossina è un potenziale fattore di rischio.

Tra i pazienti con  $EF \leq 30\%$ , senza AFF e senza assunzione di digossina al basale, l'OM ha portato a significativi benefici clinici e a riduzioni nell'utilizzo delle risorse, come presentato nella Tabella 21.

Tabella 21. Esiti e risorse utilizzati nella popolazione di analisi prespecificata ( $EF \leq 30\%$ , senza AFF e senza digossina).

Utilizzo delle risorse	OM (n=2674)	Pbo (n=2695)		
Momento al primo HFE	18,9 / 100 pt anni	22,7 / 100 pt anni	HR 0,85, 0,77- 0,93, $p<0,001$	ARR 3,8 / 100 anni pt NNT 26,5
Frequenza di HFE (tutti gli eventi)	31,2 / 100 pt anni	38,0 / 100 pt anni	HR 0,85, CI 0,75-0,96	ARR 6,7 / 100 pt anni NNT 14,9
Tasso cumulativo di HFE a 36	81,8 / 100 pt	102,4 / 100	Rapporto di	aumento dell'effetto del

mesi		pt	tasso 0,799	trattamento nel tempo
<b>Intensità delle risorse</b>	<b>/100 pt anni</b>	<b>/100 pt anni</b>		
Totale giorni di degenza	524,1	652,2	Rapporto di tasso 0,80, IC 0,79-0,82	
Diuretici IV/vasodilatatori ipnotropi	35,7	42,3	Rapporto di tasso 0,84, IC 0,79-0,90	
Supporto circolatorio meccanico durante i ricoveri per HF	2,2	2,4	N/D	
Rimozione meccanica dei fluidi durante i ricoveri per HF	0,8	0,9	N/D	

ARR= riduzione del rischio assoluto. IC= intervallo di confidenza 95%. HFE= evento di insufficienza cardiaca. NNT=numero necessario per il trattamento. OM= omecamtiv mecarbil + cure standard. Pbo= placebo + cure standard.Effetto dell'OM in base alla pressione arteriosa sistolica basale (SBP)

La pressione arteriosa sistolica (SBP) è un importante fattore predittivo degli esiti nei pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione ridotta (HFrEF). Omecamtiv mecarbil ha migliorato direttamente la funzione cardiaca e ha ridotto l'endpoint primario combinato di un episodio di peggioramento dell'insufficienza cardiaca (visita clinica urgente, visita al pronto soccorso o ricovero) o di morte cardiovascolare nello studio Global Approach to Lowering Adverse Cardiac outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure (GALACTIC-HF). Questo studio ha fornito dati sull'efficacia e la tollerabilità di omecamtiv mecarbil in base ai valori di SBP al basale. A differenza di altre terapie per l'HFrEF, che potrebbero non essere tollerate in pazienti con pressione arteriosa basale bassa (*ad es.*, <100 mmHg), il presente studio è stato in grado di arruolare pazienti con SBP al basale di 85 mmHg o superiore.

#### Risultati

Gli 8232 pazienti randomizzati sono stati suddivisi in base alla SBP al basale: <100 mmHg (n = 1473), 101-110 mmHg (n = 1734), 111-120 mmHg (n = 1824), 121-130 mmHg (n = 1627) e >130 mmHg (n = 1574). Sono state riscontrate differenze significative tra questi sottogruppi rispetto a molteplici caratteristiche basali. L'endpoint

primario combinato si è verificato rispettivamente in 715 (48,5%), 682 (39,3%), 679 (37,2%), 556 (34,2%) e 498 (31,6%) pazienti in ciascun sottogruppo di SBP. I rapporti di rischio (HR) e gli intervalli di confidenza (IC) 95% per l'effetto del trattamento sull'esito primario sono stati rispettivamente di 0,81, 0,70-0,94; 0,88, 0,76-1,03; 1,03, 0,88-1,19; 0,87, 0,73-1,03; e 1,07, 0,90-1,28 in ciascun sottogruppo SBP. Quando esaminata come variabile continua, SBP al basale aveva una relazione inversa lineare con il tasso di evento primario e una relazione diretta lineare con l'effetto del trattamento (**Figure 23A e 23B**). Durante il follow-up non si sono verificati cambiamenti significativi nella SBP né differenze negli eventi avversi con omecantiv mecarbìl, rispetto al placebo, in ciascun sottogruppo.

Omecantiv mecarbìl non ha modificato la SBP rispetto al basale ed è stato ben tollerato indipendentemente dalla SBP al basale, anche nei pazienti che hanno una bassa pressione arteriosa basale (<100 mmHg) per i quali l'uso di altre terapie per l'HFREF non può essere tollerato o può essere associato al costo aggiuntivo di un aumento degli eventi avversi o di un peggioramento della funzione renale. Omecantiv mecarbìl tendeva ad avere un effetto maggiore sull'esito primario, rispetto al placebo, nei pazienti con una SBP al basale più bassa ( $\leq 100$  mmHg).

#### Effetto del cibo

La somministrazione di OM con un pasto ad alto contenuto di grassi e calorie in soggetti sani non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla sua esposizione sistemica.

#### Distribuzione

Si è osservato che l'OM si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (81,5%) e che il legame alla proteina è indipendente dalla concentrazione del farmaco fino a 4000 ng/mL. Dopo una singola dose di 35 mg di OM radiomarcata in soggetti sani, il rapporto sangue-plasma della radioattività totale è stato di circa 0,4, indicando che la radioattività non si è ripartita in modo sproporzionato nei componenti del sangue. Il volume di distribuzione allo stato stazionario era di circa 4,8-6,6 L/kg.

#### Eliminazione

La clearance dell'OM dopo la somministrazione orale è avvenuta principalmente attraverso il metabolismo nel

fegato. La clearance sistemica totale è risultata di 11,7 L/ora con una clearance renale media di 1 L/ora, che rappresenta meno del 10% della clearance sistemica. L'emivita mediana dell'OM è risultata essere di circa 23-32 ore nei pazienti con insufficienza cardiaca. È stato osservato che l'OM viene ampiamente metabolizzato nel fegato attraverso molteplici vie metaboliche, tra cui il CYP3A4 e il CYP2D6. Dopo la somministrazione orale di OM radiomarcato a soggetti sani, circa il 49% della dose è stato escreto nelle urine (principalmente come metaboliti con l'8% di composto progenitore recuperato) e il 38% nelle feci (principalmente come farmaco immutato).

#### Pazienti con compromissione epatica

La farmacocinetica di una dose singola di OM 25 mg è stata valutata in pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) o moderata (Child-Pugh B). La farmacocinetica (C<sub>max</sub> e AUC) dell'OM nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata è risultata simile a quella dei pazienti con funzione epatica normale.

#### Interazioni farmacologiche--Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica dell'OM

Si è riscontrato che l'OM è stato metabolizzato in vitro da più enzimi CYP, inclusi CYP3A4 e CYP2D6, ed è un substrato di P-gp e BCRP. OM può essere somministrato con farmaci che sono inibitori o induttori di CYP3A4, CYP2D6, P-gp o BCRP. L'effetto dei farmaci co-somministrati sull'esposizione plasmatica dell'OM è presentato nella Tabella 22.

Tabella 22: Variazione della farmacocinetica dell'OM in presenza di farmaci co-somministrati

Farmaco co-somministrato	Dose del farmaco co-somministrato	Dose di OM	N	variazione % e rapporto medio dei parametri farmacocinetici dell'OM (IC 90%) <sup>a</sup>	
				C <sub>max</sub>	AUC
Inibitore della P-gp: Amiodarone	600 mg SD	50 mg SD	14	↔ 1,08 (0,96-1,22)	↑ 21% 1,21 (1,08-1,36)
Inibitore moderato del CYP3A: Diltiazem	240 mg QD X 8 giorni	10 mg SD	8	↓ 21% 0,79 (0,60-1,04)	↔ 1,08 (0,97-1,22)

Forte inibitore del CYP3A e della P-gp: Ketoconazolo	200 mg BID X 8 giorni	10 mg SD	8	↔ 1,03 (0,76-1,40)	↑ 51% 1,51 (1,20-1,91)
Genotipo CYP2D6: PM contro EM <sup>b</sup>	NA	NA	8, 16 <sup>b</sup>	↓ 18% 0,82 (0,63-1,07)	↑ 30% 1,30 (0,93-1,82)
agente modificatore di pH: Omeprazolo	40 mg QD X 6 giorni	50 mg SD	12	↔ 1,01 (0,95-1,07)	↔ 0,95 (0,82-1,09)

↔ = nessuna variazione; ↑ = aumento; ↓ = diminuzione; IC: Intervallo di confidenza; NA: non applicabile; SD: singola dose

<sup>a</sup> I rapporti per la C<sub>max</sub> e l'AUC confrontano la co-somministrazione del farmaco con OM contro la somministrazione di OM da solo.

<sup>b</sup> PM (N=8): metabolizzatore scarso del CYP2D6; EM (N=16): metabolizzatore ampio del CYP2D6.

Il genotipo metabolico CYP2D6 non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica dell'OM, indicando che gli inibitori del CYP2D6 non hanno effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione all'OM.

Interazioni farmacologiche - Effetti dell'OM sulla farmacocinetica di altri farmaci In vitro, l'OM è risultato essere un inibitore di P-gp, BCRP, MATE1, MATE 2-K, CYP2C8 e un induttore di CYP3A4. Gli studi clinici e i risultati della modellazione farmacocinetica su base fisiologica indicano che l'OM è un debole inibitore del CYP2C8 e del BCRP e un debole induttore del CYP3A4. OM può essere somministrato con farmaci che sono substrati di CYP3A4, CYP2C8, P-gp o BCRP. La Tabella 23 fornisce una sintesi dei risultati degli studi clinici.

Tabella 23: Variazione della farmacocinetica dei farmaci co-somministrati in presenza di OM

Farmaco co-somministrato	Dose del farmaco co-somministrato	Dose di OM	N	variazione % e rapporto medio dei parametri farmacocinetici dei farmaci co-somministrati (90% CI) <sup>a</sup>	
				C <sub>max</sub>	AUC
Substrato sensibile del CYP3A: Midazolam	5 mg SD	25 mg BID	14	↓ 10% 0,90 (0,75-1,08)	↓ 18% 0,82 (0,71-0,94)

Substrato sensibile della P-gp: Digossina	0,5 mg SD	50 mg SD	15	↑ 8% 1,08 (0,92- 1,26)	↔ 1,06 (0,99-1,14)
Substrato sensibile di BCRP: Rosuvastatina	10 mg SD	50 mg SD	14	↑ 45% 1,54 (1,33- 1,79)	↑ 27% 1,27 (1,14- 1,42)
Substrato sensibile MATE 1/ 2K Metformina	850 mg SD	25 mg BID	14	↔ 1,10 (1,01-1,21)	↔ 0,99 (0,92-1,05)

↔ = nessun cambiamento; ↑ = aumento; ↓ = diminuzione; BID = due volte al giorno; CI: Intervallo di confidenza;

NA: non applicabile; SD: singola dose

<sup>a</sup> I rapporti per la C<sub>max</sub> e l'AUC confrontano la co-somministrazione del farmaco con OM contro la somministrazione di OM da solo.

L'uso dell'espressione "almeno uno" seguita da un elenco di uno o più elementi (per esempio, "almeno uno tra A e B") deve essere inteso come un elemento selezionato tra gli elementi elencati (A o B) o qualsiasi combinazione di due o più elementi elencati (A e B), a meno che non sia indicato diversamente qui o chiaramente contraddetto dal contesto. È inteso che la citazione di intervalli di valori qui serve puramente come metodo di abbreviazione per indicare singolarmente ogni valore separato che rientra nell'intervallo, salvo altrimenti indicato qui, e ogni valore separato è incorporato nella descrizione come se fosse citato singolarmente qui. Tutti i metodi descritti qui possono essere eseguiti in qualsiasi ordine adatto salvo altrimenti indicato qui o altrimenti chiaramente contraddetto dal contesto. L'uso di qualsiasi esempio o linguaggio esemplificativo (per esempio, "come") fornito qui ha il solo scopo di chiarire meglio l'invenzione.

**BIBLIOGRAFIA**

- Ahmad T, Miller PE, McCullough M, et al. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1064-78.
- Psofka MA, Gottlieb SS, Francis GS, et al. Cardiac Calcitropes, Myotropes, and Mitotropes. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2345-53.
- Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science* 2011;331:1439-43.
- Psofka MA, Teerlink JR. Direct Myosin Activation by Omecamtiv Mecarbil for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Handb Exp Pharmacol* 2017;243:465-90.
- Planelles-Herrero VJ, Hartman JJ, Robert-Paganin J, Malik FI, Houdusse A. Mechanistic and structural basis for activation of cardiac myosin force production by omecamtiv mecarbil. *Nat Commun* 2017;8:190.
- Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet* 2011;378:667-75.
- Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet* 2011;378:676-83.
- Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al. Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1444-55.
- Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;388:2895-903.
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail* 2020;8:329-40.
- Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1021-34.
- Haybittle JL. Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. *Br J Radiol* 1971;44:793-7.
- Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer* 1976;34:585-612.
- Hardy RJ, Thompson SG. A likelihood approach to meta-analysis with random effects. *Stat Med* 1996;15:619-29.
- Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, GALACTIC-HF: Baseline Characteristics and Comparison with Contemporary Clinical Trials. *Eur J Heart Fail* 2020.
- Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Statist Soc B* 1995;57:289-300.
- Shen YT, Malik FI, Zhao X, et al. Improvement of cardiac function by a cardiac Myosin activator in conscious dogs with systolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;3:522-7.

Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:392-406.

Wessler BS, McCauley M, Morine K, Konstam MA, Udelson JE. Relation between therapy-induced changes in natriuretic peptide levels and long-term therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019;21:613-20.

Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, et al. Natriuretic Peptides as Biomarkers of Treatment Response in Clinical Trials of Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:564-9.

Butler J, Khan MS, Mori C, et al. Minimal clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:999-1005.

Tahhan AS, Vaduganathan M, Greene SJ, et al. Enrollment of Older Patients, Women, and Racial and Ethnic Minorities in Contemporary Heart Failure Clinical Trials: A Systematic Review. *JAMA Cardiol* 2018;3:1011-9.

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.

Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.

Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, Dickinson MG, Levy P, Stough WG, Sweitzer NK, Teerlink JR, Whellan DJ, Albert NM, Krishnamani R, Rich MW, Walsh MN, Bonnell MR, Carson PE, Chan MC, Dries DL, Hernandez AF, Hershberger RE, Katz SD, Moore S, Rodgers JE, Rogers JG, Vest AR, Givertz MM and Heart Failure Society of America Guidelines C. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *Journal of cardiac failure*. 2015;21:519-34.

Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hulsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P and Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2018;20:1505-1535.

Writing Committee M, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL and American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-327.

Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, Bergh CH, Fraser AG, Jaarsma T, Pitsis A, Mohacsi P, Bohm M, Anker S, Dargie H, Brutsaert D, Komajda M and Heart Failure Association of the European Society of C. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*. 2007;9:684-94.

Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, Goldstein NE, Matlock DD, Arnold RM, Cook NR, Felker GM, Francis GS, Hauptman PJ, Havranek EP, Krumholz HM, Mancini D, Riegel B, Spertus JA, American Heart A, Council on Quality of C, Outcomes R, Council on Cardiovascular N, Council on Clinical C, Council on Cardiovascular R, Intervention, Council on Cardiovascular S and Anesthesia. Decision making in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:1928-52.

Allen LA, Fonarow GC, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Peterson PN, Partovian C, Li SX, Heidenreich PA, Bhatt DL, Peterson ED, Krumholz HM and American Heart Association's Get With The Guidelines Heart Failure I. Hospital variation in intravenous inotrope use for patients hospitalized with heart failure: insights from Get With The Guidelines. *Circ Heart Fail.* 2014;7:251-60.

Nizamic T, Murad MH, Allen LA, McIlvennan CK, Wordingham SE, Matlock DD and Dunlay SM. Ambulatory Inotrope Infusions in Advanced Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart failure.* 2018;6:757-767.

Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, Lee JH, Chen MM, Escandon RD, Elliott L, Bee R, Habibzadeh MR, Goldman JH, Schiller NB, Malik FI and Wolff AA. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet.* 2011;378:667-75.

Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, Nifontov EM, Mc Murray JJ, Lang CC, Tsyrlin VA, Greenberg BH, Mayet J, Francis DP, Shaburishvili T, Monaghan M, Saltzberg M, Neyses L, Wasserman SM, Lee JH, Saikali KG, Clarke CP, Goldman JH, Wolff AA and Malik FI. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet.* 2011;378:676-83.

Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, Solomon SD, Adams KF, Jr., Cleland JG, Ezekowitz JA, Goudev A, Macdonald P, Metra M, Mitrovic V, Ponikowski P, Serpytis P, Spinar J, Tomcsanyi J, Vandekerckhove HJ, Voors AA, Monsalvo ML, Johnston J, Malik FI, Honarpour N and Investigators C-H. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;388:2895-2903.

Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sorensen T, Bohm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlstrom U, Echeverria LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Li J, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Varin C, Honarpour N, Abbasi SA, Malik FI, Kurtz CE and Investigators G-H. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020.

Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sorensen T, Bohm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlstrom U, Echeverria Correa LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Abbasi SA, Varin C, Malik FI, Kurtz CE and Investigators G-H. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials. *European journal of heart failure.* 2020;22:2160-2171.

Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Legg JC, Buchele G, Varin C, Kurtz CE, Malik FI and Honarpour N. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of GALACTIC-HF. *JACC Heart failure.* 2020;8:329-340.

Unroe KT, Greiner MA, Hernandez AF, Whellan DJ, Kaul P, Schulman KA, Peterson ED and Curtis LH. Resource Use in the Last 6 Months of Life Among Medicare Beneficiaries With Heart Failure, 2000-2007. *Archives of internal medicine.* 2011;171:196-203.

Stewart GC, Kittleson MM, Patel PC, Cowger JA, Patel CB, Mountis MM, Johnson FL, Guglin ME, Rame JE, Teuteberg JJ and Stevenson LW. INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) Profiling Identifies Ambulatory Patients at High Risk on Medical Therapy After Hospitalizations for Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9.

Lee DS, Tu JV, Juurlink DN, Alter DA, Ko DT, Austin PC, Chong A, Stukel TA, Levy D and Laupacis A. Risk-treatment mismatch in the pharmacotherapy of heart failure. *JAMA*. 2005;294:1240-7.

Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC and Rodeheffer R.J. Prevalence and Prognostic Significance of Heart Failure Stages. *Circulation*. 2007;115:1563-1570.

Mann DL, Greene SJ, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Ambrosy AP, Shah P, McNulty SE, Mahr C, Gupta D, Redfield MM, Lala A, Lewis GD, Mohammed SF, Giotra NA, Devore AD, Gorodeski EZ, Desvigne-Nickens P, Hernandez AF and Braunwald E. Sacubitril/Valsartan in Advanced Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2020;8:789-799.

Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH and The USCHFSG. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-1355.

Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J and Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.

Metra M, Eichhorn E, Abraham WT, Linseman J, Bohm M, Corbalan R, DeMets D, De Marco T, Elkayam U, Gerber M, Komajda M, Liu P, Mareev V, Perrone SV, Poole-Wilson P, Roecker E, Stewart J, Swedberg K, Tendera M, Wiens B, Bristow MR and Investigators E. Effects of low-dose oral enoximone administration on mortality, morbidity, and exercise capacity in patients with advanced heart failure: the randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group ESSENTIAL trials. *Eur Heart J*. 2009;30:3015-26.

Psojka MA, Gottlieb SS, Francis GS, et al. Cardiac Calcitropes, Myotropes, and Mitotropes. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2345-2353.

Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science* 2011;331:1439-43.

Psojka MA, Teerlink JR. Direct Myosin Activation by Omecamtiv Mecarbil for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Handb Exp Pharmacol* 2017;243:465-490.

Planelles-Herrero VJ, Hartman JJ, Robert-Paganin J, Malik FI, Houdusse A. Mechanistic and structural basis for activation of cardiac myosin force production by omecamtiv mecarbil. *Nat Commun* 2017;8:190.

Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;388:2895-2903.

Biering-Sorensen T, Minamisawa M, Claggett B, et al. Cardiac Myosin Activator Omecamtiv Mecarbil Improves Left Ventricular Myocardial Deformation in Chronic Heart Failure: The COSMIC-HF Trial. *Circ Heart Fail* 2020;13:e008007.

Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2160-2171.

Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2021;384:105-116.

Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail* 2020;8:329-340.

Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1021-1034.

Ahmad T, Miller PE, McCullough M, et al. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1064-1078.

Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet* 2011;378:667-75.

Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet* 2011;378:676-83.

Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al. Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1444-55.

Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018;39:26-35.

Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002744.

Solomon SD, Vaduganathan M, B LC, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation* 2020;141:352-361.

Dewan P, Solomon SD, Jhund PS, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1247-1258.

Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. Integrated Review, Application Number 214377Orig1s000, NDA 214377 Vericiguat. 2021.

Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005;112:3738-44.

Ibrahim NE, Burnett JC Jr, Butler J, Camacho A, Felker GM, Fiuzat M, O'Connor C, Solomon SD, Vaduganathan M, Zile MR, Januzzi JL Jr. Natriuretic Peptides as Inclusion Criteria in Clinical Trials: A JACC: Heart Failure Position Paper. *JACC Heart Fail*. 2020 May;8 (5):347-358.

Burnett JC Jr. Atrial Natriuretic Peptide, Heart Failure and the Heart as an Endocrine Organ. *Clin Chem*. 2019 Dec;65(12):1602-1603.

Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Mejjers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL Jr; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019 Jun;21(6):715-731.

Wessler BS, McCauley M, Morine K, Konstam MA, Udelson JE. Relation between therapy-induced changes in natriuretic peptide levels and long-term therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019 May;21(5):613-620.

Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, Erntell H, Persson H, O'Connor CM, Moertl D, Karlström P, Dahlström U, Gaggin HK, Januzzi JL, Berger R, Richards AM, Pinto YM, Nicholls

MG. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014 Jun 14;35(23):1559-67.

Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, McMurray JJV, Rouleau JL, Zile MR, Swedberg K, Solomon SD. Natriuretic Peptides as Biomarkers of Treatment Response in Clinical Trials of Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018 Jul;6(7):564-569.

Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, Swedberg K, Desai AS, Gong J, Shi VC, Solomon SD. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 6;68(22):2425-2436.

Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, Morgan BP, Rodriguez H, Brejc K, Anderson RL, Sueoka SH, Lee KH, Finer JT, Sakowicz R, Baliga R, Cox DR, Garard M, Godinez G, Kawas R, Kraynack E, Lenzi D, Lu PP, Muci A, Niu C, Qian X, Pierce DW, Pokrovskii M, Suehiro I, Sylvester S, Tochimoto T, Valdez C, Wang W, Katori T, Kass DA, Shen YT, Vatner SF, Morgans DJ. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science*. 2011 Mar 18;331(6023):1439-43.

Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, Nifontov EM, Mc Murray JJ, Lang CC, Tsyrlin VA, Greenberg BH, Mayet J, Francis DP, Shaburishvili T, Monaghan M, Saltzberg M, Neyses L, Wasserman SM, Lee JH, Saikali KG, Clarke CP, Goldman JH, Wolff AA, Malik FI. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet*. 2011 Aug 20;378(9792):676-83.

Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, Ponikowski P, Metra M, Filippatos GS, Ezekowitz JA, Dickstein K, Cleland JGF, Kim JB, Lei L, Knusel B, Wolff AA, Malik FI, Wasserman SM; ATOMIC-AHF Investigators. Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 29;67(12):1444-1455.

Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, Solomon SD, Adams KF Jr, Cleland JG, Ezekowitz JA, Goudev A, Macdonald P, Metra M, Mitrovic V, Ponikowski P, Serpytis P, Spinar J, Tomcsanyi J, Vandekerckhove HJ, Voors AA, Monsalvo ML, Johnston J, Malik FI, Honarpour N; COSMIC-HF Investigators. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016 Dec 10;388(10062):2895-2903.

Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Legg JC, Büchele G, Varin C, Kurtz CE, Malik FI, Honarpour N. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of GALACTIC-HF. *JACC Heart Fail*. 2020 Apr;8(4):329-340.

Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sørensen T, Böhm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlström U, Echeverria Correa LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Abbasi SA, Varin C, Malik FI, Kurtz CE; GALACTIC-HF Investigators. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):2160-2171.

Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sørensen T, Böhm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlström U, Echeverria LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Li J, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Varin C, Honarpour N, Abbasi SA, Malik FI, Kurtz CE; GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14;384(2):105-116.

Grodin JL, Liebo MJ, Butler J, Metra M, Felker GM, Hernandez AF, Voors AA, McMurray JJ, Armstrong PW, O'Connor C, Starling RC, Troughton RW, Tang WHW. Prognostic Implications of Changes in Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Acute Decompensated Heart Failure: Insights From ASCEND-HF. *J Card Fail.* 2019 Sep;25(9):703-711.

Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, Kristensen SL, Welsh P, Desai AS, Køber L, Prescott MF, Rouleau JL, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, Packer M, McMurray JJV. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2020 Feb;13(2):e006541.

Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Rørth R, Anand IS, Carson PE, Desai AS, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD, Zile MR, Køber L, McMurray JJV. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Risk Prediction in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction According to Atrial Fibrillation Status. *Circ Heart Fail.* 2019 Mar;12(3):e005766.

Kristensen SL, Jhund PS, Mogensen UM, Rørth R, Abraham WT, Desai A, Dickstein K, Rouleau JL, Zile MR, Swedberg K, Packer M, Solomon SD, Køber L, McMurray JJV; PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Committees and Investigators. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure Patients With and Without Atrial Fibrillation. *Circ Heart Fail.* 2017 Oct;10(10):e004409.

Loungani RS, Mentz RJ, Agarwal R, DeVore AD, Patel CB, Rogers JG, Russell SD, Felker GM. Biomarkers in Advanced Heart Failure: Implications for Managing Patients With Mechanical Circulatory Support and Cardiac Transplantation. *Circ Heart Fail.* 2020 Jul;13(7):e006840.

Cui D, Liao Y, Li G, Chen Y. Levosimendan Can Improve the Level of B-Type Natriuretic Peptide and the Left Ventricular Ejection Fraction of Patients with Advanced Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2021 Jan;21(1):73-81.

Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, Delgado J, Garcia Pinilla JM, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Sionis A, Blasco T, Pascual-Figal D, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodríguez JL, Grau M, Bruguera J; LION-HEART Study Investigators. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail.* 2018 Jul;20(7):1128-1136.

Najjar E, Ståhlberg M, Hage C, Ottenblad E, Manouras A, Haugen Löfman I, Lund LH. Haemodynamic effects of levosimendan in advanced but stable chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2018 Jun;5(3):302-308.

Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, Alemanyeh WG, Westerhout CM, Voors AA, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Emdin M, Patel MJ, Pieske B, Roessig L, Hernandez AF, Armstrong PW. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail.* 2020 Nov;8(11):931-939.

Kotecha, D. et al. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *The Lancet*, DECEMBER 20, 2014, VOLUME 384, ISSUE 9961,p2235-2243.

RIVENDICAZIONI

1. Omecamtiv mecarbil, o suo idrato, sale o sale di un idrato, per l'uso in un metodo di trattamento dell'insufficienza cardiaca in un paziente avente una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) inferiore al 28%, che comprende la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di omecamtiv mecarbil, o di un suo idrato, sale o sale di un idrato.
2. Omecamtiv mecarbil, o suo idrato, sale o sale di un idrato, per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui il paziente ha una LVEF inferiore al 25%.
3. Omecamtiv mecarbil, o suo idrato, sale o sale di un idrato, per l'uso secondo la rivendicazione 1, in cui il paziente ha una LVEF inferiore al 22%.
4. Omecamtiv mecarbil, o suo idrato, sale o sale di un idrato, per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-3, in cui il paziente non presenta fibrillazione atriale o flutter atriale.
5. Omecamtiv mecarbil, o suo idrato, sale o sale di un idrato, per l'uso secondo la rivendicazione 4, in cui il paziente non riceve digossina.
6. Omecamtiv mecarbil, o suo idrato, sale o sale di un idrato, per l'uso in un metodo di trattamento dell'insufficienza cardiaca in un paziente che non presenta fibrillazione atriale o flutter atriale che comprende la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di omecamtiv mecarbil, o un suo idrato, un sale o un sale di un idrato.
7. Omecamtiv mecarbil, o suo idrato, sale o sale di un idrato, per l'uso secondo la rivendicazione 6, in cui il paziente non riceve digossina.
8. Omecamtiv mecarbil, o suo idrato, sale o sale di un idrato, per l'uso in un metodo di trattamento dell'insufficienza cardiaca in un paziente che ha bassa pressione arteriosa che comprende la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di omecamtiv mecarbil, o un suo idrato, un sale o un sale di un idrato.
9. Omecamtiv mecarbil, o suo idrato, sale o sale di un idrato, per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-8, in cui omecamtiv mecarbil è somministrato per via orale, facoltativamente, in cui

omecantiv mecarbil è somministrato come compressa.

10. Omecantiv mecarbil, o suo idrato, sale o sale di un idrato, per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9, comprendente la somministrazione al paziente di una quantità terapeuticamente efficace di omecantiv mecarbil dicloridrato idrato.
11. Omecantiv mecarbil, o suo idrato, sale o sale di un idrato, per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-10, in cui:
  - (i) l'omecantiv mecarbil, o suo idrato, sale, o sale di un idrato è somministrato come compressa a matrice a rilascio modificato; e/o
  - (ii) omecantiv mecarbil viene somministrato due volte al giorno, in cui facoltativamente omecantiv mecarbil viene somministrato in un dosaggio di 25 mg due volte al giorno, 37,5 mg due volte al giorno o 50 mg due volte al giorno.

Si dichiara che la presente traduzione è perfettamente conforme al testo originale.

Il mandatario

Società Italiana Brevetti S.p.A.

## LEGENDA – DISEGNI

Figure 1-27

Figure: figura

FIGURA 1A	
Hazard ratio	Rapporto di rischio
Cumulative incidence, %	Incidenza cumulativa, %
Months (30 days) since randomisation	Mesi (30 giorni) dalla randomizzazione
Patients at risk, n	Pazienti a rischio, n.
FIGURA 1B	
Hazard ratio	Rapporto di rischio
Cumulative incidence, %	Incidenza cumulativa, %
Months (30 days) since randomisation	Mesi (30 giorni) dalla randomizzazione
Patients at risk, n	Pazienti a rischio, n.
FIGURA 1C	
Hazard ratio	Rapporto di rischio
Cumulative incidence, %	Incidenza cumulativa, %
Months (30 days) since randomisation	Mesi (30 giorni) dalla randomizzazione
Patients at risk, n	Pazienti a rischio, n.
FIGURA 1D	
Hazard ratio	Rapporto di rischio
Cumulative incidence, %	Incidenza cumulativa, %
Months (30 days) since randomisation	Mesi (30 giorni) dalla randomizzazione
Patients at risk, n	Pazienti a rischio, n.

FIGURA 2A	
Subgroup	Sottogruppo
Primary composite	Combinazione primaria
Hazard Ratio	Rapporto di rischio
Overall	Complessivo
Randomization Setting	Impostazione di randomizzazione
Inpatient	Paziente ricoverato
Outpatient	Paziente ambulatoriale
Region	Regione
EEU with Russia	EEU con Russia
Latin America	America Latina
US and Canada	US e Canada
WEU, SA, and AUS	UEO, SA, e AUS
Age	Età
Sex	Sesso
Female	Femmina
Male	Maschio
Baseline Weight	Peso basale
Race	Razza
Asian	Asiatica
Black or African American	Nera o Afroamericana
White	Bianca
Other	Altro
Ethnicity	Etnia
Hispanic or Latino	Ispanica o Latina

Not Hispanic or Latino	Non Ispanica o Latina
FIGURA 2B	
Baseline NYHA Class	Classe NYHA basale
Diabetes at baseline	Diabete al basale
Yes	Sì
Primary cause of HF	Causa primaria di HF
Ischemic	Ischemica
Non-ischemic	Non ischemica
History of MI	Anamnesi di MI
Presence of Atrial fib/flutter	Presenza di Fib/flutter atriale
Baseline LVEF	LVEF basale
<= median (28%)	<= mediana (28%)
> median (28%)	> mediana (28%)
Baseline NT-proBNP (excl. Afib)	NT-proBNP basale (escl. Afib)
Inpatient & <= Median	Paziente ricoverato e <= Mediana
Inpatient & > Median	Paziente ricoverato e > Mediana
Outpatient & <= Median	Paziente ambulatoriale e <= Mediana
Outpatient & > Median	Paziente ambulatoriale e > Mediana
Baseline HR	HR basale
<= Median (71 bpm)	<= Mediana (71 bpm)
> Median (71 bpm)	> Mediana (71 bpm)
<= Median (116 mmHg)	<= Mediana (116 mmHg)
> Median (116 mmHg)	> Mediana (116 mmHg)
Baseline SBP	SBP al basale
Baseline eGFR	eGFR basale

FIGURA 2C	
Baseline use of ACEi	Uso basale di ACEi
Yes	Sì
Baseline use of ARB	Uso basale di ARB
Baseline use of MRA	Uso basale di MRA
Baseline use of ARNi	Uso basale di ARNi
Baseline presence of CRT	Presenza di CRT basale
Baseline presence of ICD	Presenza di ICD basale
Favors OM	Favorisce OM
Favors Placebo	Favorisce placebo
FIGURA 3	
PC = primary composite endpoint; CV DTH = time to CV death; KCCQ TSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score; HFH = time to first heart failure hospitalization; AC DTH = time to all-cause death.	PC = endpoint primario combinato; CV DTH = tempo alla morte CV; KCCQ TSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score; HFH = tempo al primo ricovero per insufficienza cardiaca; AC DTH = tempo alla morte per tutte le cause.
Each circle represents a hypothesis test. The values in boxes on the arrows indicate the fraction of $\alpha$ propagated in the direction of the arrow to the next hypothesis test(s). $\epsilon=0.0001$ , a small value to complete the graph while prioritizing the CV death and KCCQ TSS endpoints over the time to first heart failure hospitalization and all-cause death endpoints. Dashed arrows used to emphasize this prioritization	Ciascun cerchio rappresenta un test di ipotesi. I valori nei quadrati sulle frecce indicano la frazione di $\alpha$ propagata nella direzione della freccia verso il/i successivo/i test di ipotesi. $\epsilon=0,0001$ , un piccolo valore per completare il grafico dando la priorità agli endpoint di morte CV e KCCQ TSS sugli endpoint del tempo al primo ricovero per insufficienza cardiaca e morte per tutte le cause. Le frecce tratteggiate sono usate per enfatizzare questa priorità.

No multiplicity adjustment will be made for exploratory or sensitivity analyses.	Non sarà apportata alcuna regolazione della molteplicità per le analisi esplorative o di sensibilità.
FIGURA 4	
Chronic HFrEF patients currently hospitalized for a primary reason of HF, or with history of hospitalization or ER/ED admission for a primary reason of HF within 1 year	Pazienti con HFrEF cronica attualmente ricoverati per un motivo primario di HF o con anamnesi di ricovero o ingresso all'ER/ED per un motivo primario di HF entro 1 anno
<b>Randomization 1:1</b> Stratified by Patient Subsets and Region	<b>Randomizzazione 1:1</b> stratificata per sottogruppi di pazienti e regione
<b><u>Omecamtiv mecarbil + SoC</u></b> <u>Starting dose:</u> 25mg PO BID	<b><u>Omecamtiv mecarbil + SoC</u></b> <u>Dose di partenza:</u> 25mg PO BID
<b>Placebo + <u>SoC</u></b> Follow the same study procedures as OM group to ensure blinding	<b>Placebo + <u>SoC</u></b> Seguire le stesse procedure dello studio del gruppo OM per garantire l'esecuzione in cieco
Study Visits	Visita dello studio
PK assessment - dose adjustments	Valutazione PK - regolazioni della dose
PK assessment	Valutazione PK
BID = twice a day; ED = emergency department; EOS = end of study; ER = emergency room; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; IP = investigational product; PK = pharmacokinetics; PO = by mouth; Q16W = every 16 weeks; SoC = standard of care;	BID = due volte al giorno; ED = dipartimento di emergenza; EOS = fine dello studio; ER = Pronto soccorso; HF = insufficienza cardiaca; HFrEF = insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta; IP = prodotto sperimentale; PK = farmacocinetica; PO = per bocca; Q16W = ogni 16 settimane; SoC = standard di cura;

FIGURA 5	
Intensity (counts)	Intensità (colpi)
FIGURA 6	
Intensity (counts)	Intensità (colpi)
Form A	Forma A
Form B	Forma B
Initial RT pattern	Pattern RT iniziale
Cooled back to RT	Raffreddato fino a RT
FIGURA 7	
Intensity (counts)	Intensità (colpi)
Form A	Forma A
Form C	Forma C
Ambient pattern	Pattern ambiente
FIGURA 8A	
Hazard Ratio for Primary Endpoint	Rapporto di rischio per endpoint primario
Ejection Fraction (%)	Frazione di eiezione (%)
Interaction p-value = 0.002	Interazione valore p = 0,002
Primary Composite Endpoint (PCE): Time to First Heart Failure Event or Cardiovascular Death.	Endpoint primario combinato (EPC): tempo al primo evento di insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare
FIGURA 8B	
Incidence rate for Primary Endpoint (per 100 patient-yrs)	Tasso di incidenza per endpoint primario (per 100 anni-paziente)
Ejection Fraction %	Frazione di eiezione %
Indicates Placebo	Indica placebo
Indicates Omecamtiv mecarbil	Indica Omecamtiv mecarbil

FIGURA 9	
Treatment Effect (Ratio)	Effetto del trattamento (rapporto)
Ejection Fraction (%)	Frazione di eiezione (%)
FIGURA 10A	
Incidence Rate	Tasso di incidenza
Ejection Fraction (%)	Frazione di eiezione (%)
Indicates Placebo	Indica placebo
Indicates Omecamtiv mecarbil	Indica Omecamtiv mecarbil
FIGURA 10B	
Rate Difference (per 100py)	Differenza del tasso (per 100 anni paziente)
Ejection Fraction (%)	Frazione di eiezione (%)
FIGURA 11A	
Treatment Effect (Ratio)	Effetto del trattamento (rapporto)
Ejection Fraction (%)	Frazione di eiezione (%)
FIGURA 11B	
Incidence Rate	Tasso di incidenza
Ejection Fraction (%)	Frazione di eiezione (%)
Indicates Placebo	Indica placebo
Indicates Omecamtiv mecarbil	Indica Omecamtiv mecarbil
FIGURA 12A	
Treatment Effect (Ratio)	Effetto del trattamento (rapporto)
Ejection Fraction (%)	Frazione di eiezione (%)
FIGURA 12B	
Incidence Rate	Tasso di incidenza
Ejection Fraction (%)	Frazione di eiezione (%)

Indicates Placebo	Indica placebo
Indicates Omecamtiv mecarbil	Indica Omecamtiv mecarbil
FIGURA 13A	
Frequency	Frequenza
Ejection Fraction (%)	Frazione di eiezione (%)
FIGURA 13 B	
Percent of Patients	Percentuale di pazienti
Baseline LVEF %	% LVEF basale
FIGURA 14A	
CV Death or HF Event	Morte CV o evento di HF
Months	Mesi
Advanced HF-Placebo	HF avanzata-placebo
Advanced HF-Omecamtiv	HF avanzata- Omecamtiv
Not Advanced HF-Placebo	HF non avanzata-placebo
Not Advanced HF-Omecamtiv	HF non avanzata- Omecamtiv
FIGURA 14B	
CV Death	Morte CV
Months	Mesi
Advanced HF-Placebo	HF avanzata-placebo
Advanced HF-Omecamtiv	HF avanzata- Omecamtiv
Not Advanced HF-Placebo	HF non avanzata-placebo
Not Advanced HF-Omecamtiv	HF non avanzata- Omecamtiv
FIGURA 15A	
Event rate (per 100 pt years)	Tasso di evento (per 100 anni pz)
6 mo hosp	Ricov 6 mesi

No 6 mo hosp	Non ricov 6 mesi
FIGURA 15B	
Event rate (per 100 pt years)	Tasso di evento (per 100 anni pz )
Number of Advanced HF Criteria Met	Numero di criteri di HF avanzata soddisfatti
FIGURA 16A	
a Primary Composite Outcome	a Esito combinato primario
Incidence Rate	Tasso di incidenza
Indicates Placebo	Indica placebo
Indicates Omecamtiv mercabil	Indica Omecamtiv mercabil
FIGURA 16B	
b HF Hospitalization	b Ricovero per HF
Incidence Rate	Tasso di incidenza
Indicates Placebo	Indica placebo
Indicates Omecamtiv mercabil	Indica Omecamtiv mercabil
FIGURA 16C	
c CV Death	c Morte CV
Incidence Rate	Tasso di incidenza
Indicates Placebo	Indica placebo
Indicates Omecamtiv mercabil	Indica Omecamtiv mercabil
FIGURA 16D	
d All-cause Mortality	d Mortalità per tutte le cause
Incidence Rate	Tasso di incidenza
Indicates Placebo	Indica placebo
Indicates Omecamtiv mercabil	Indica Omecamtiv mercabil

FIGURA 17A	
a Primary Composite Outcome	a Esito Combinato primario
Incidence Rate	Tasso di incidenza
Indicates Placebo	Indica placebo
Indicates Omecamtiv mercabil	Indica Omecamtiv mercabil
FIGURA 17B	
b HF Hospitalization	b Ricovero per HF
Incidence Rate	Tasso di incidenza
Indicates Placebo	Indica placebo
Indicates Omecamtiv mercabil	Indica Omecamtiv mercabil
FIGURA 17C	
c CV Death	c Morte CV
Incidence Rate	Tasso di incidenza
Indicates Placebo	Indica placebo
Indicates Omecamtiv mercabil	Indica Omecamtiv mercabil
FIGURA 17D	
d All-cause Mortality	d Mortalità per tutte le cause
Incidence Rate	Tasso di incidenza
Indicates Placebo	Indica placebo
Indicates Omecamtiv mercabil	Indica Omecamtiv mercabil
FIGURA 18A	
a Primary Composite Outcome	a Esito Combinato primario
Treatment Effect	Effetto del trattamento
FIGURA 18B	
b HF Hospitalization	b Ricovero per HF

Treatment Effect	Effetto del trattamento
FIGURA 18C	
c CV Death	c Morte CV
Treatment Effect	Effetto del trattamento
FIGURA 18D	
d All-cause Mortality	d Mortalità per tutte le cause
Treatment Effect	Effetto del trattamento
FIGURA 19A	
a Primary Composite Outcome	a Esito Combinato primario
Treatment Effect	Effetto del trattamento
FIGURA 19B	
b HF Hospitalization	b Ricovero per HF
Treatment Effect	Effetto del trattamento
FIGURA 19C	
c CV Death	c Morte CV
Treatment Effect	Effetto del trattamento
FIGURA 19D	
d All-cause Mortality	d Mortalità per tutte le cause
Treatment Effect	Effetto del trattamento
FIGURA 20A	
NTproBNP Change from Baseline	Variazione di NTproBNP dal basale
treat=	Trattare=
Week	Settimana
FIGURA 20B	
NTproBNP Change from Baseline	Variazione di NTproBNP dal basale

treat=	Trattare=
Week	Settimana
FIGURA 20C	
NTproBNP Change from Baseline	Variazione di NTproBNP dal basale
treat=	Trattare=
Week	Settimana
FIGURA 20D	
NTproBNP Change from Baseline	Variazione di NTproBNP dal basale
treat=	Trattare=
Week	Settimana
FIGURA 20E	
NTproBNP Change from Baseline	Variazione di NTproBNP dal basale
treat=	Trattare=
Week	Settimana
FIGURA 20F	
NTproBNP Change from Baseline	Variazione di NTproBNP dal basale
treat=	Trattare=
Week	Settimana
FIGURA 21A	
Frequency of Atrial Fibrillation as a function of LVEF	Frequenza di fibrillazione atriale come funzione di LVEF
Proportion of Patients with AFF	Percentuale di pazienti con AFF
FIGURA 21B	
Primary Endpoint by AFF Status and Digoxin Use	Endpoint primario in base allo stato AFF e uso di digossina

Hazard Ratio	Rapporto di rischio
NO AFF	Assenza di AFF
NO Digoxin	Assenza di Digossina
FIGURA 21C	
CV Death	<b>Morte CV</b>
AF/Flutter at baseline	AF/Flutter al basale
No AF/Flutter at baseline	Assenza di AF/Flutter al basale
AF/Flutter at baseline	AF/Flutter al basale
All-cause Death	<b>Morte per tutte le cause</b>
Heart Failure Hospitalization	<b>Ricovero per insufficienza cardiaca</b>
P-interaction =	Interazione-P=
Hazard Ratio	Rapporto di rischio
FIGURA 21D	
CV Death	Morte CV
AF/Flutter and Digoxin use	AF/Flutter e uso di digossina
Digoxin	Digossina
All-cause Death	Morte per tutte le cause
Heart Failure Hospitalization	Ricovero per insufficienza cardiaca
Hazard Ratio	Rapporto di rischio
FIGURA 21E	
Serious Adverse Events for Atrial Fibrillation	Eventi avversi gravi per fibrillazione atriale
Days post Randomization	Giorni post randomizzazione
FIGURA 21F	
Arithmetic Mean Pharmacokinetic Concentration-time Profiles	Profili concentrazione-tempo farmacocinetici di media aritmetica

Semi-logarithmic Scale	Scala semilogaritmica
Concentration (pg/mL)	Concentrazione (pg/mL)
Time Postdose (h)	Tempo postdose (h)
0.5 mg Digoxin	0,5 mg Digossina
50 mg Omecamtiv Mecarbil + 0.5 Digoxin	50 mg Omecamtiv Mecarbil + 0,5 Digossina
Lower Limit of Quantification (10 pg/mL)	Limite inferiore di quantificazione (10 pg/mL)
FIGURA 21G	
GEOMETRIC MEANS PHARMACOKINETIC PARAMETERS	PARAMETRI FARMACOCINETICI MEDI GEOMETRICI
Linear Scale	Scala lineare
Digoxin 0.5 mg	Digossina 0,5 mg
Omecamtiv Mecarbil 50 mg + Digoxin 0.5 mg	Omecamtiv Mecarbil 50 mg + Digossina 0,5 mg
Geometric Mean	Media geometrica
Individual Value	Valore individuale
FIGURA 22	
Primary Outcome EF Quartile	Esito primario quartile di EF
Months	Mesi
FIGURA 23A	
Incidence Rate (per 100 patient-years)	Tasso di incidenza (per 100 anni-paziente)
Indicates Placebo	Indica placebo
Indicates Omecamtiv mecarbil	Indica Omecamtiv mecarbil
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Pressione arteriosa sistolica (mmHg)
FIGURA 23B	
Treatment Effect (Ratio)	Effetto del trattamento (Rapporto)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Pressione arteriosa sistolica (mmHg)

FIGURA 24	
Stroke (Fatal/Non-fatal) Event	Evento di ictus (Fatale/Non fatale)
Hazard Ratio: 0.65	Rapporto di rischio: 0,65
Months	Mesi
FIGURA 25	
Interaction Effect, p= 0.01	Effetto di interazione, p=0,01
History of Stroke	Anamnesi di ictus
Cumulative Incidence, %	Incidenza cumulativa, %
Hazard Ratio	Rapporto di rischio
events	eventi
Months	Mesi
No history of Stroke	Assenza di anamnesi di ictus
FIGURA 26	
History of Atrial Fibrillation	Anamnesi di fibrillazione atriale
No history of Atrial Fibrillation	Assenza di anamnesi di fibrillazione atriale
Cumulative Incidence	Incidenza cumulativa
Hazard Ratio	Rapporto di rischio
events	eventi
Months	Mesi
FIGURA 27	
No atrial fibrillation/flutter at screening	Assenza di fibrillazione/flutter atriale allo screening
No history of atrial fibrillation/flutter	Assenza di anamnesi di fibrillazione/flutter atriale
Hazard Ratio	Rapporto di rischio
events	eventi
Months	Mesi

Hazard ratio = 0.92 (95% CI, 0.86-0.99) P = 0.0252

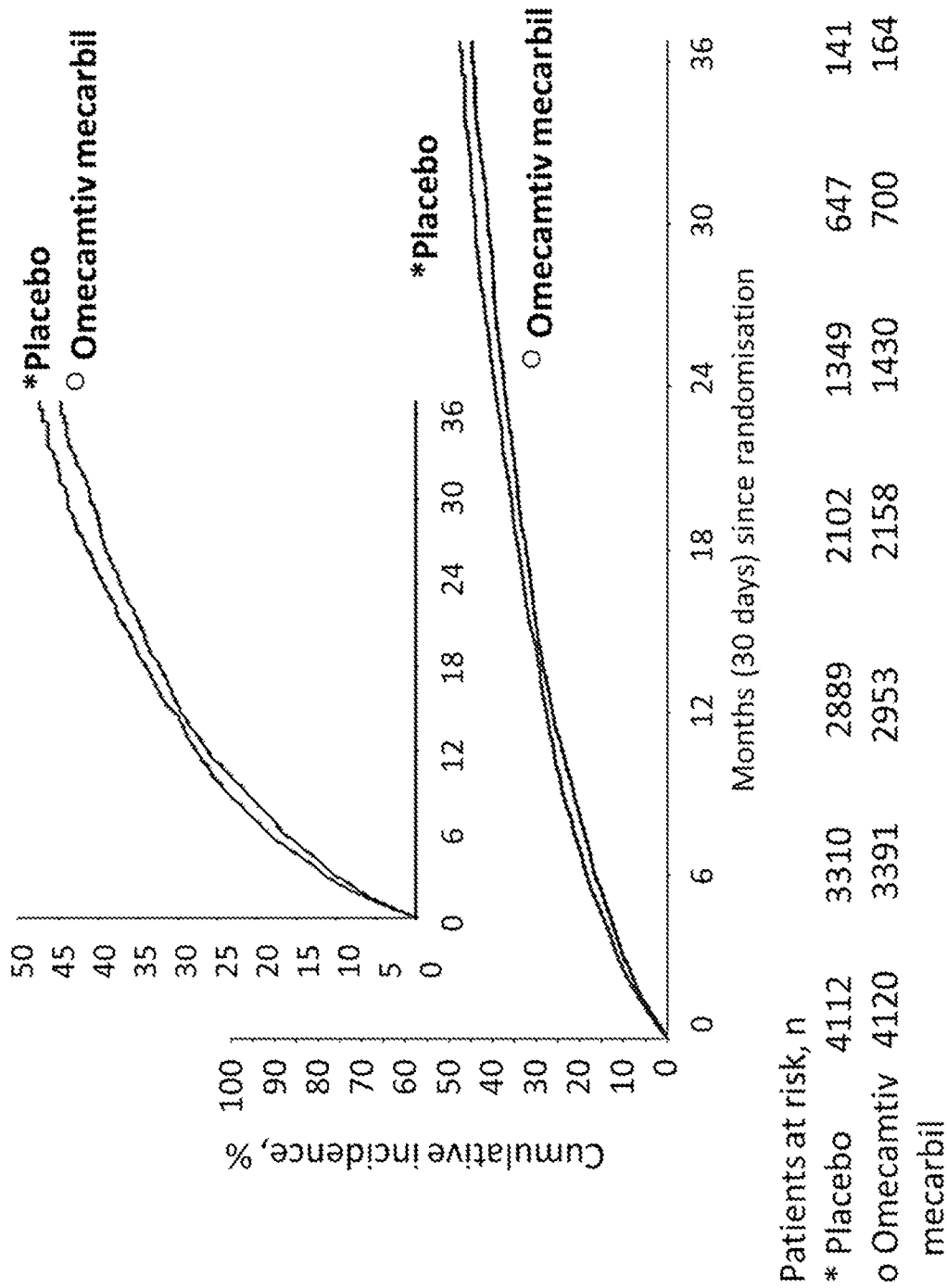


FIGURE 1A

Hazard ratio = 1.01 (95% CI, 0.92-1.11)

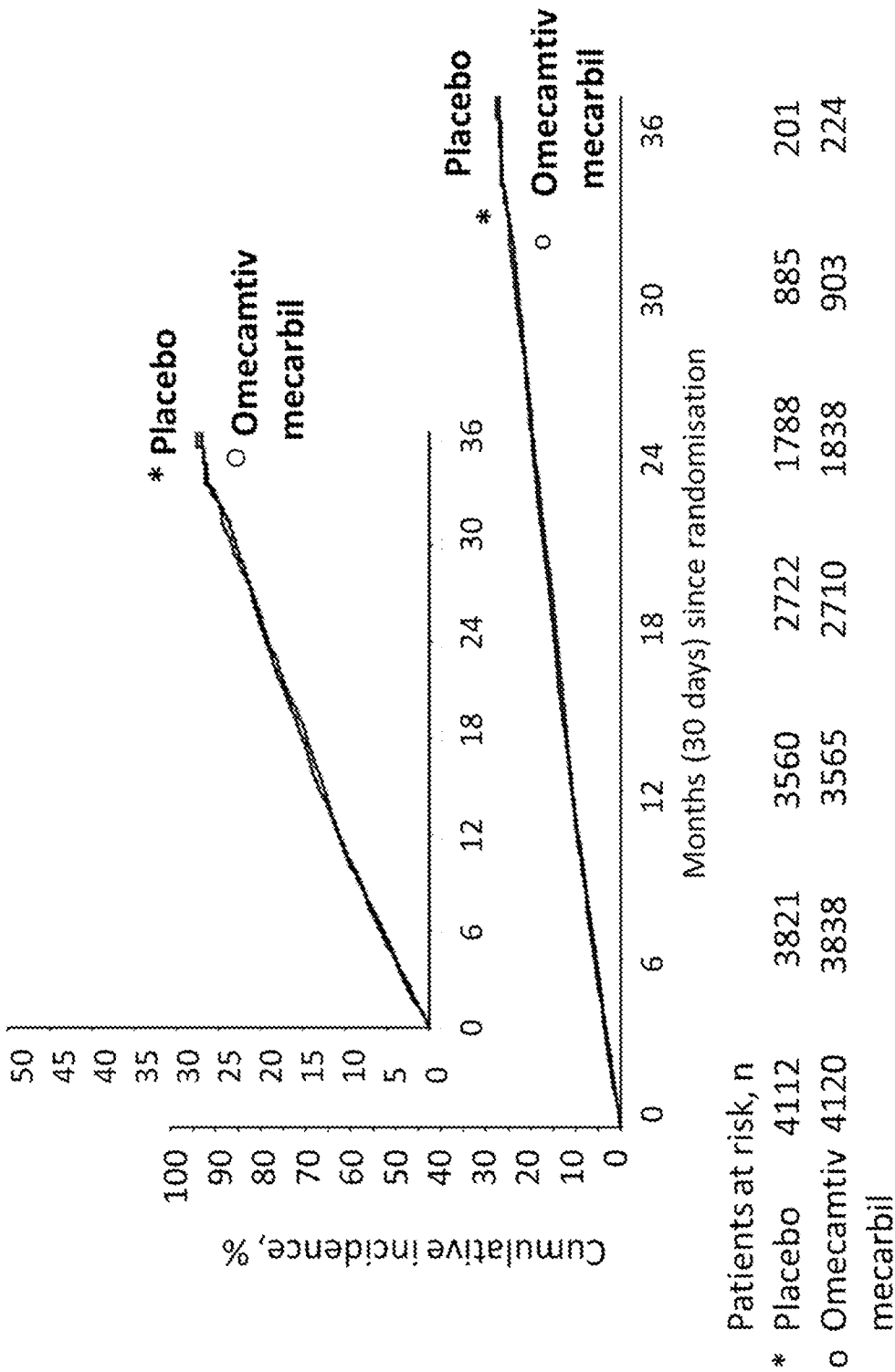


FIGURE 1B

Hazard ratio = 0.93 (95% CI, 0.86-1.00)

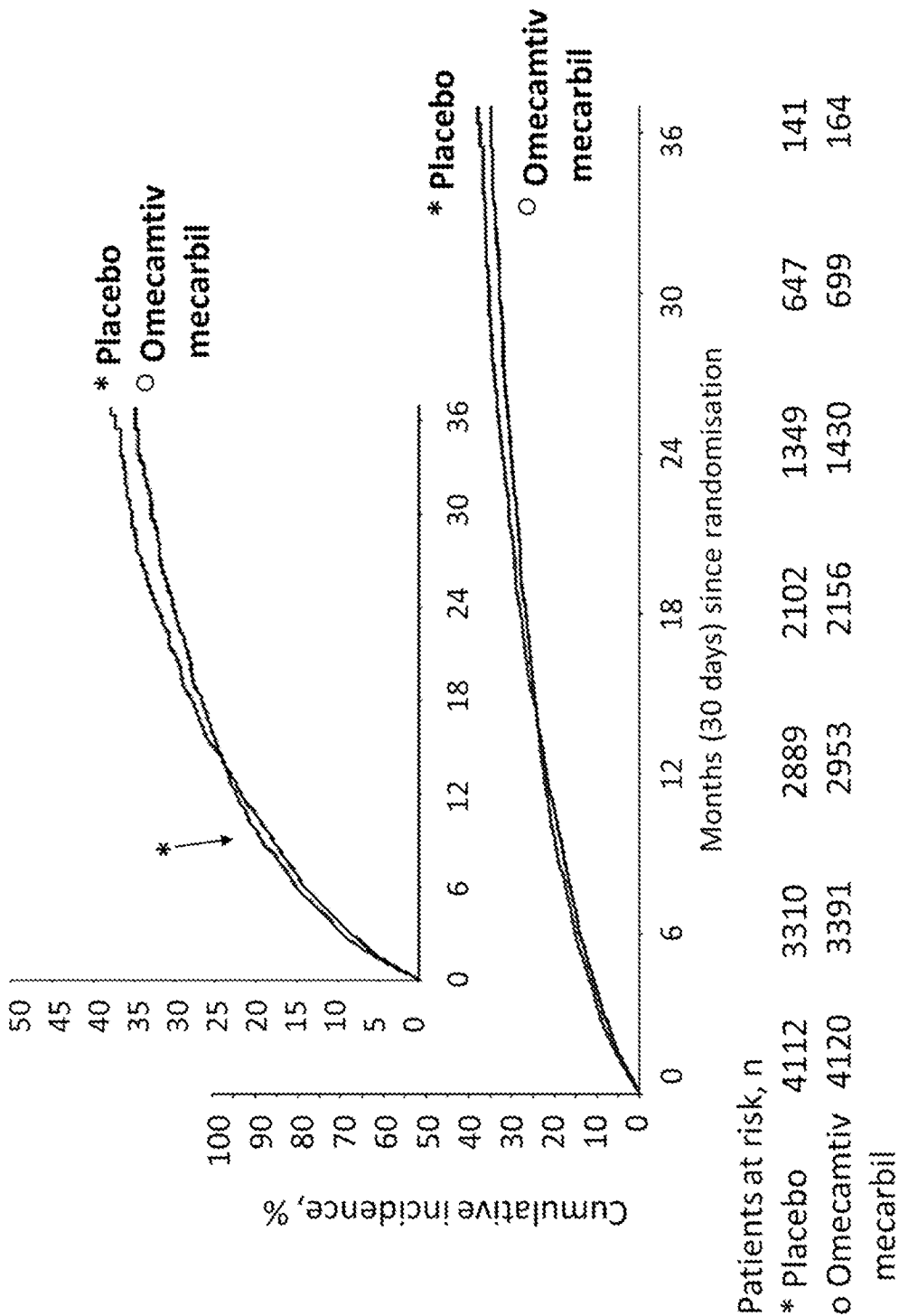


FIGURE 1C

Hazard ratio = 1.00 (95% CI, 0.92-1.09)

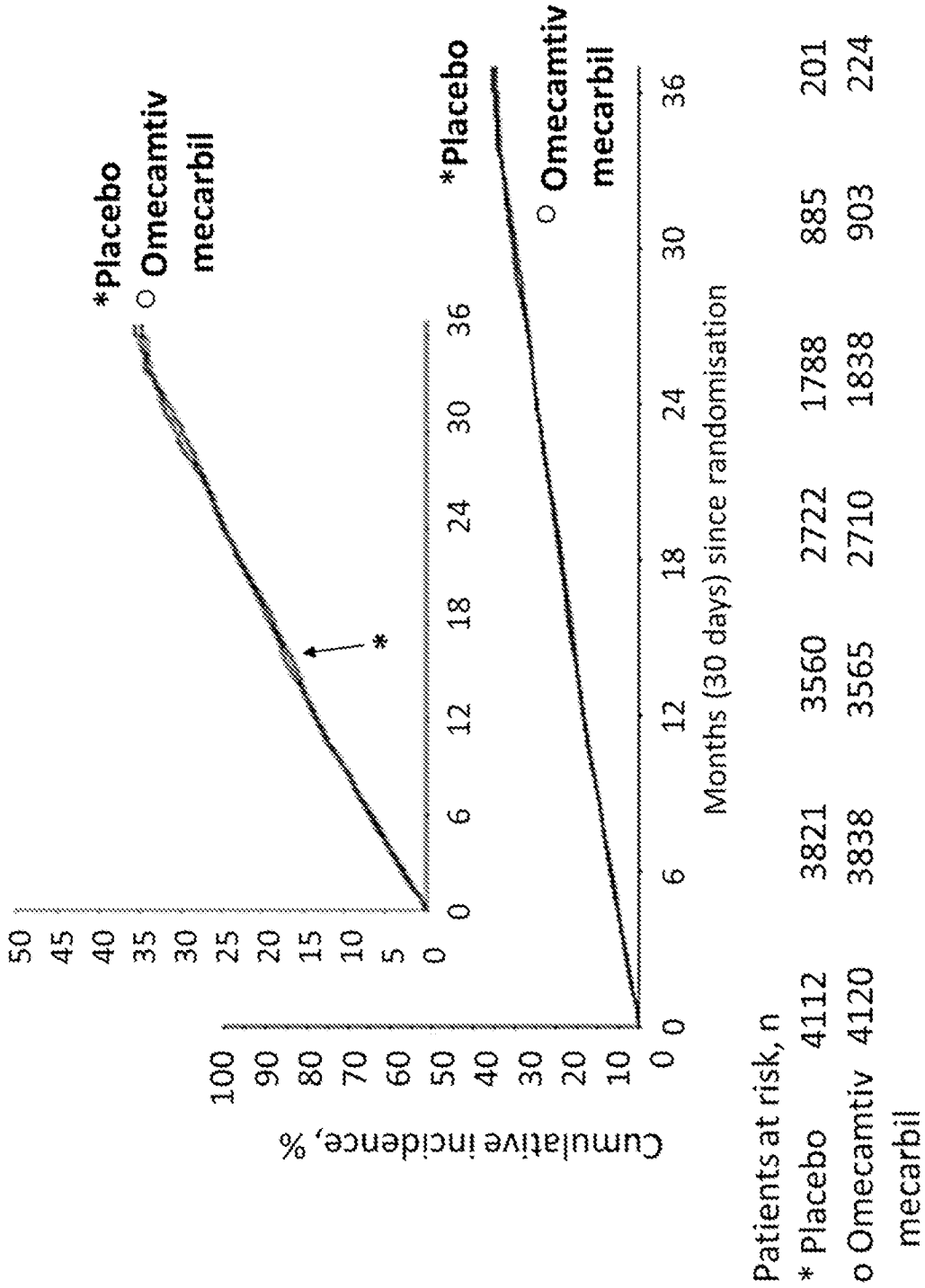


FIGURE ID

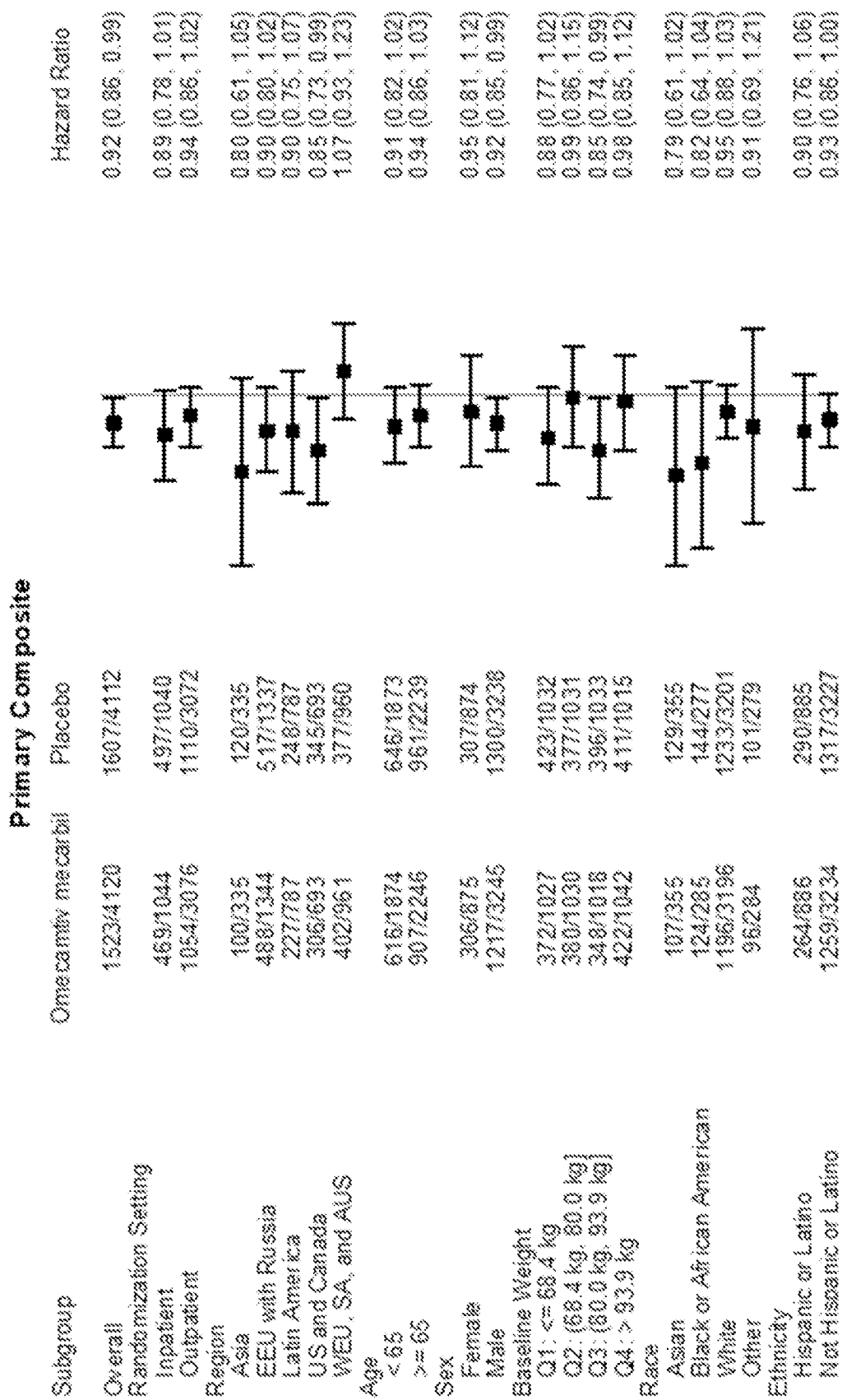


FIGURE 2A

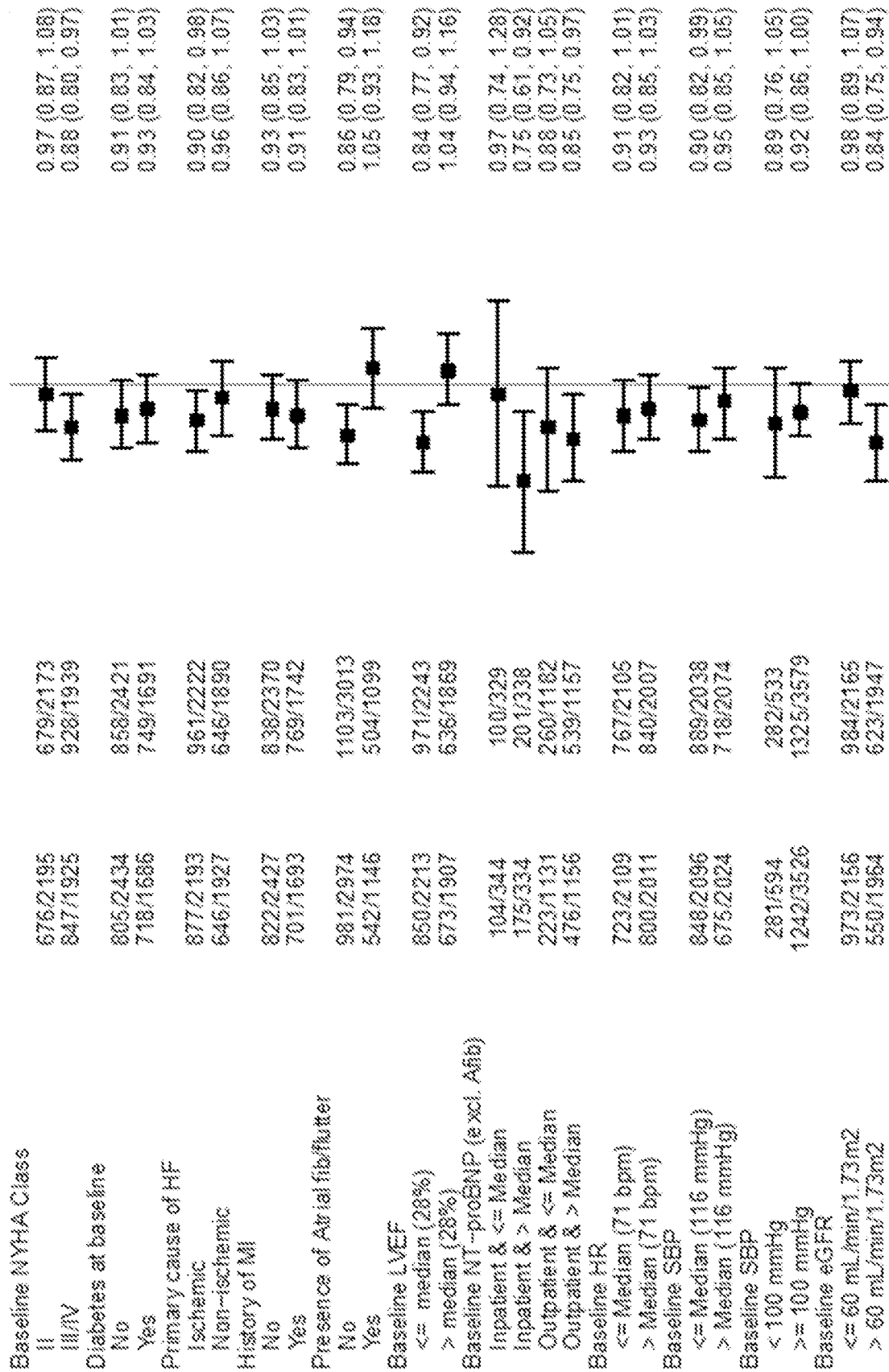


FIGURE 2B

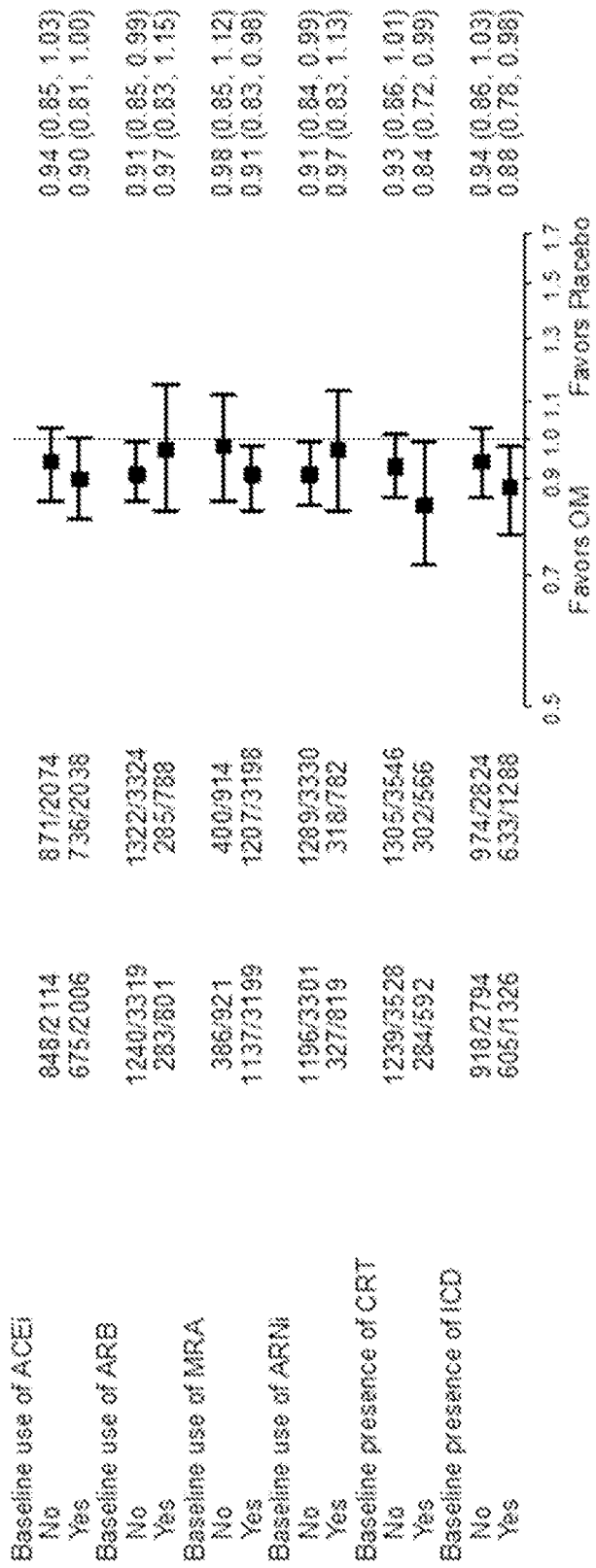
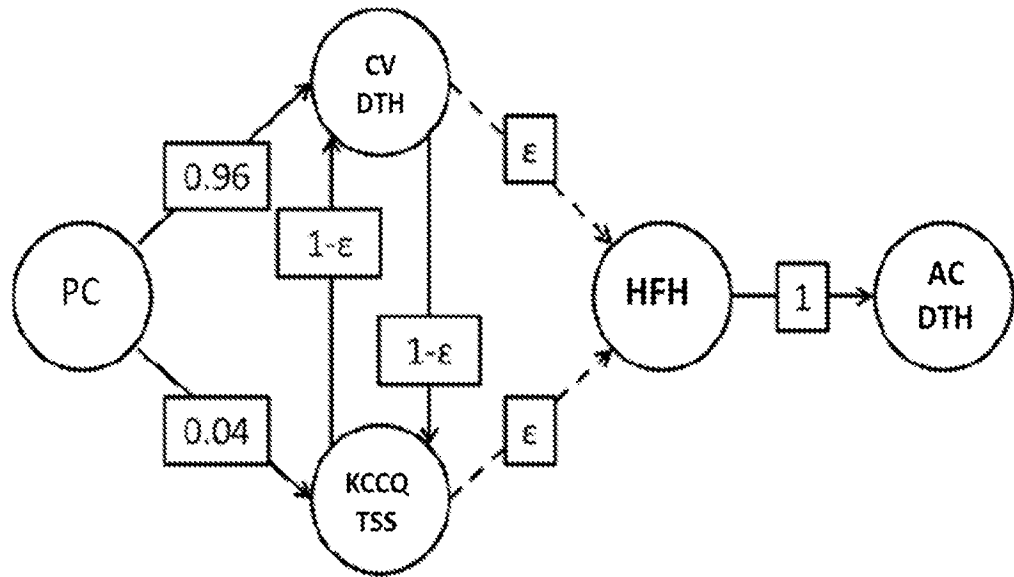


FIGURE 2C

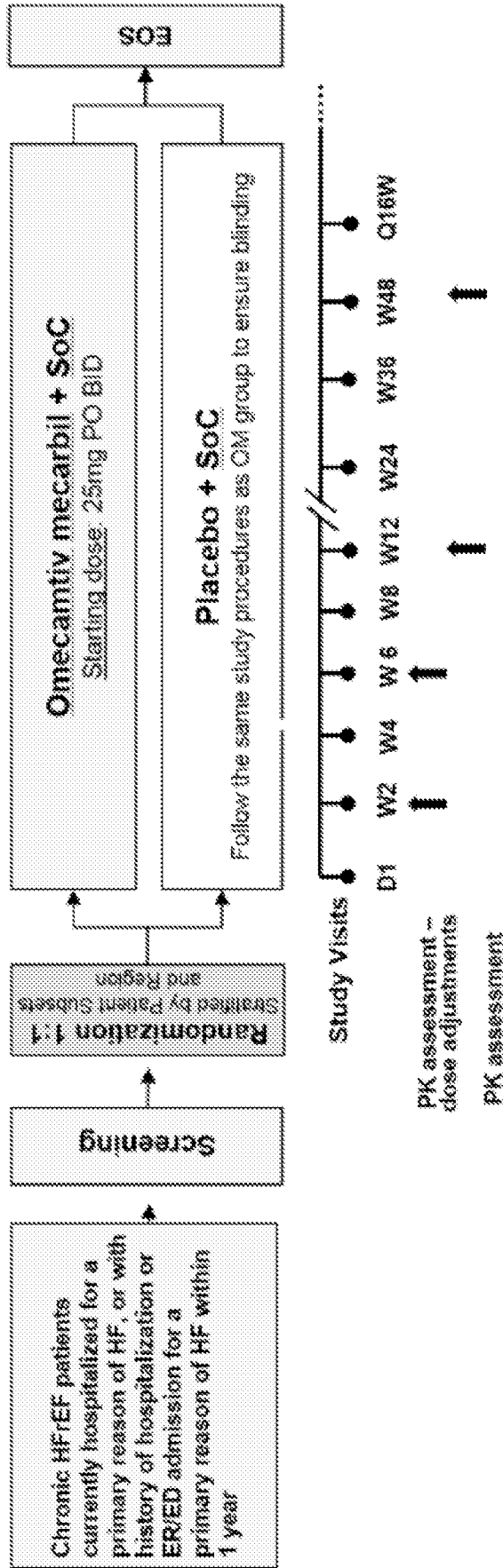


PC = primary composite endpoint; CV DTH = time to CV death; KCCQ TSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score; HFH = time to first heart failure hospitalization; AC DTH = time to all-cause death.

Each circle represents a hypothesis test. The values in boxes on the arrows indicate the fraction of  $\alpha$  propagated in the direction of the arrow to the next hypothesis test(s).  $\epsilon = 0.0001$ , a small value to complete the graph while prioritizing the CV death and KCCQ TSS endpoints over the time to first heart failure hospitalization and all-cause death endpoints. Dashed arrows used to emphasize this prioritization.

No multiplicity adjustment will be made for exploratory or sensitivity analyses.

**FIGURE 3**



BID = twice a day; ED = emergency department; EOS = end of study; ER = emergency room; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; IP = investigational product; PK = pharmacokinetics; PO = by mouth; Q16W = every 16 weeks; SoC = standard of care;

FIGURE 4

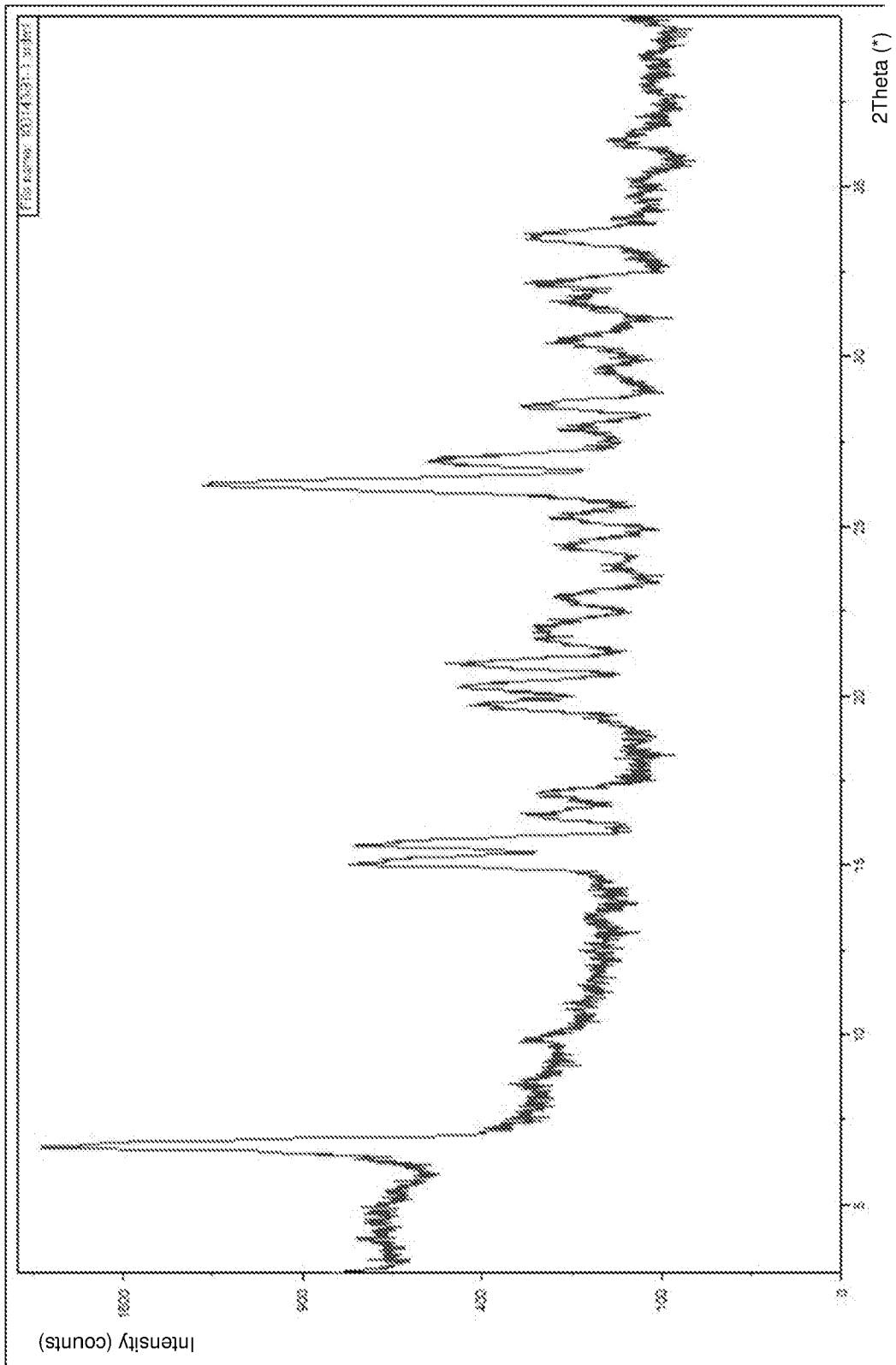


FIGURE 5

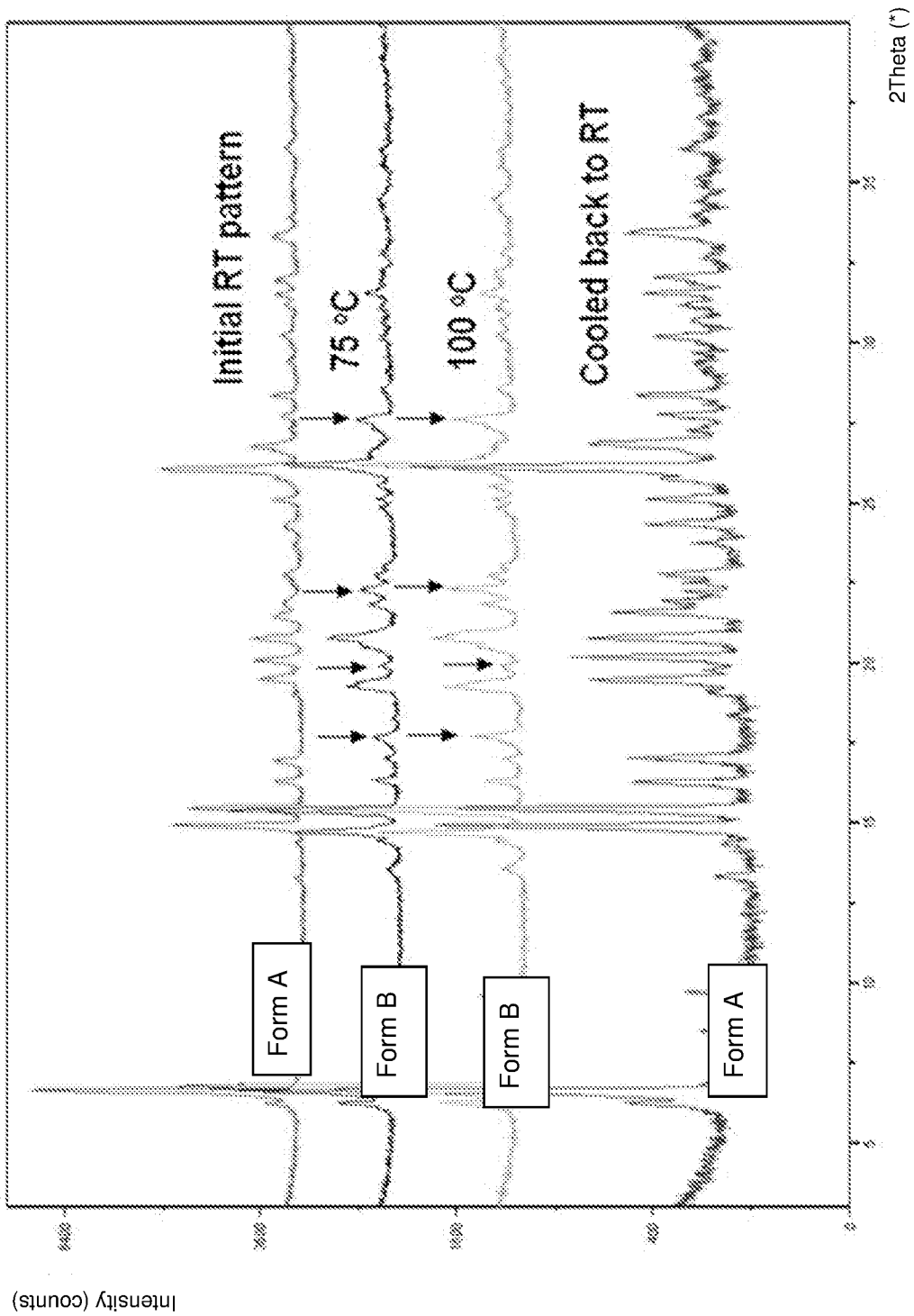


FIGURE 6

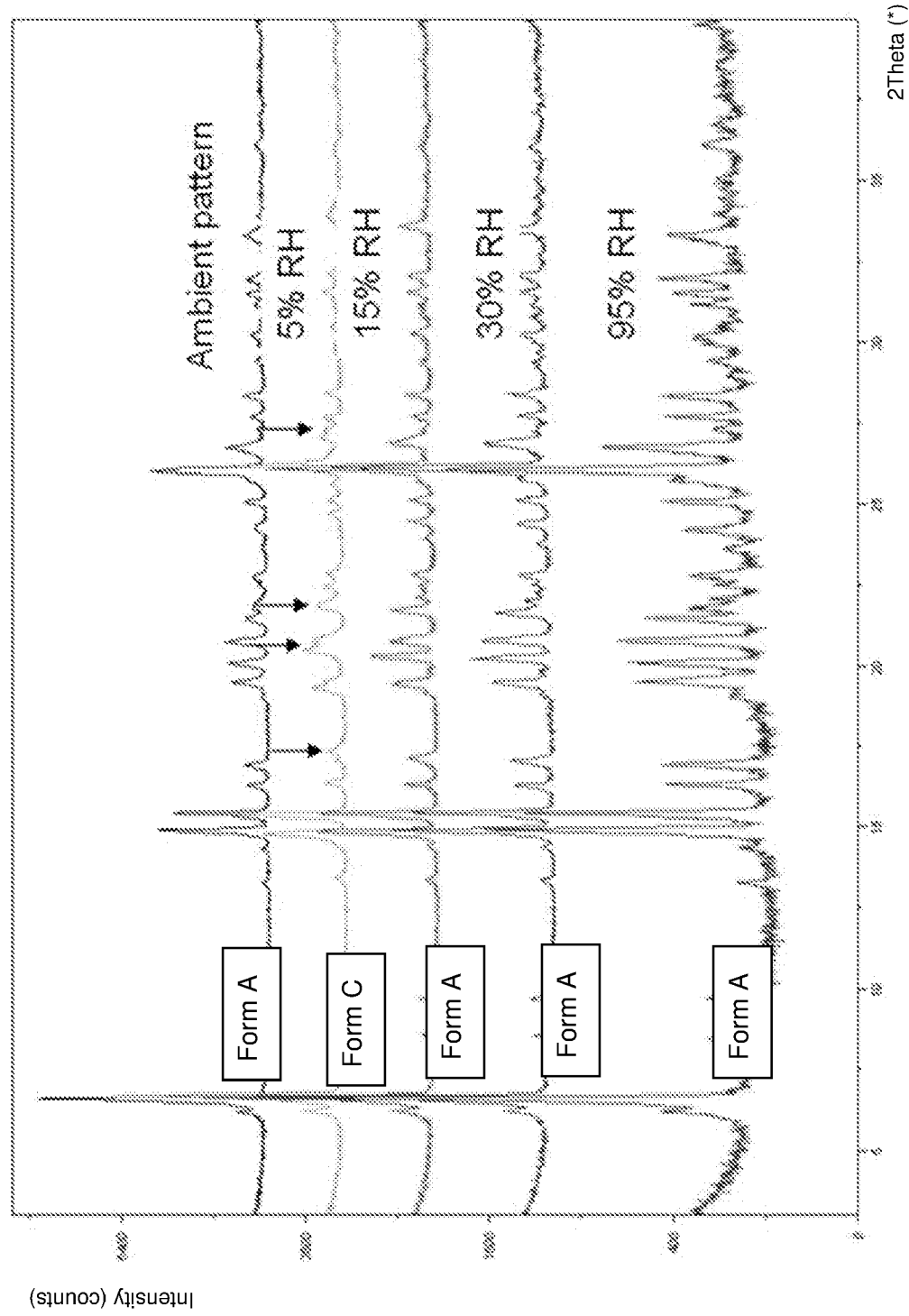


FIGURE 7

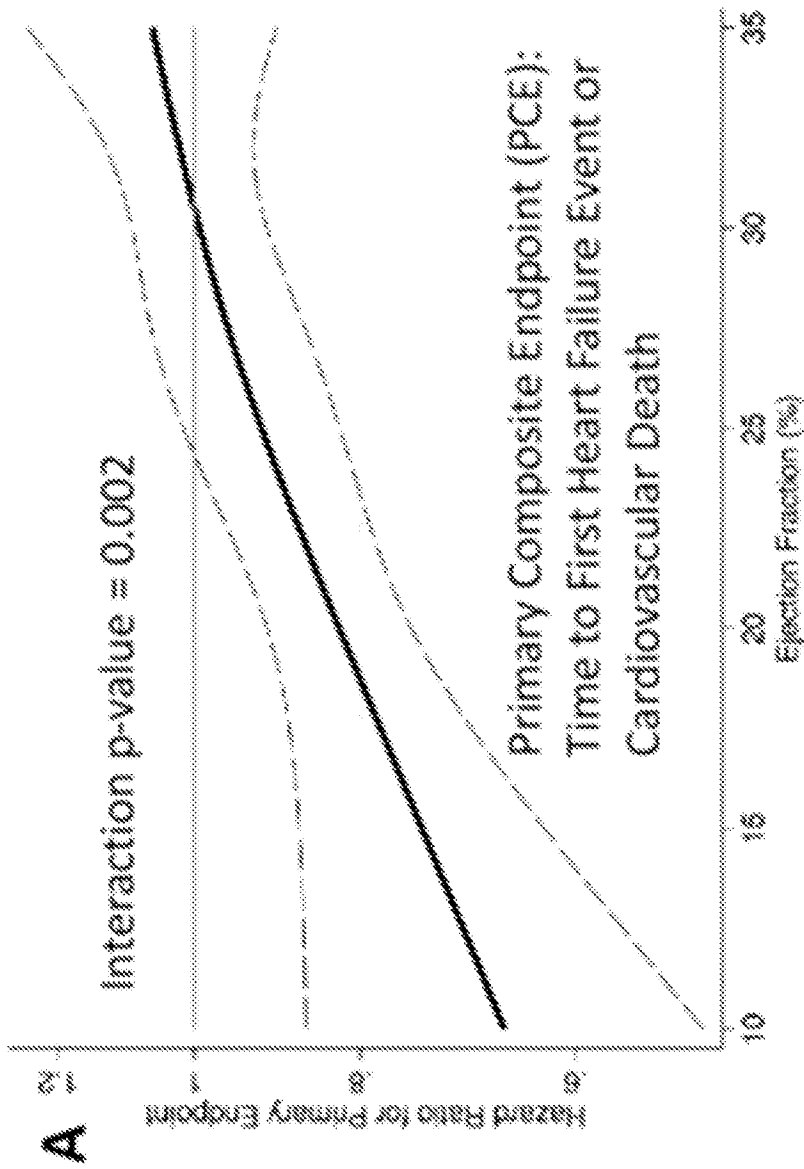


FIGURE 8A

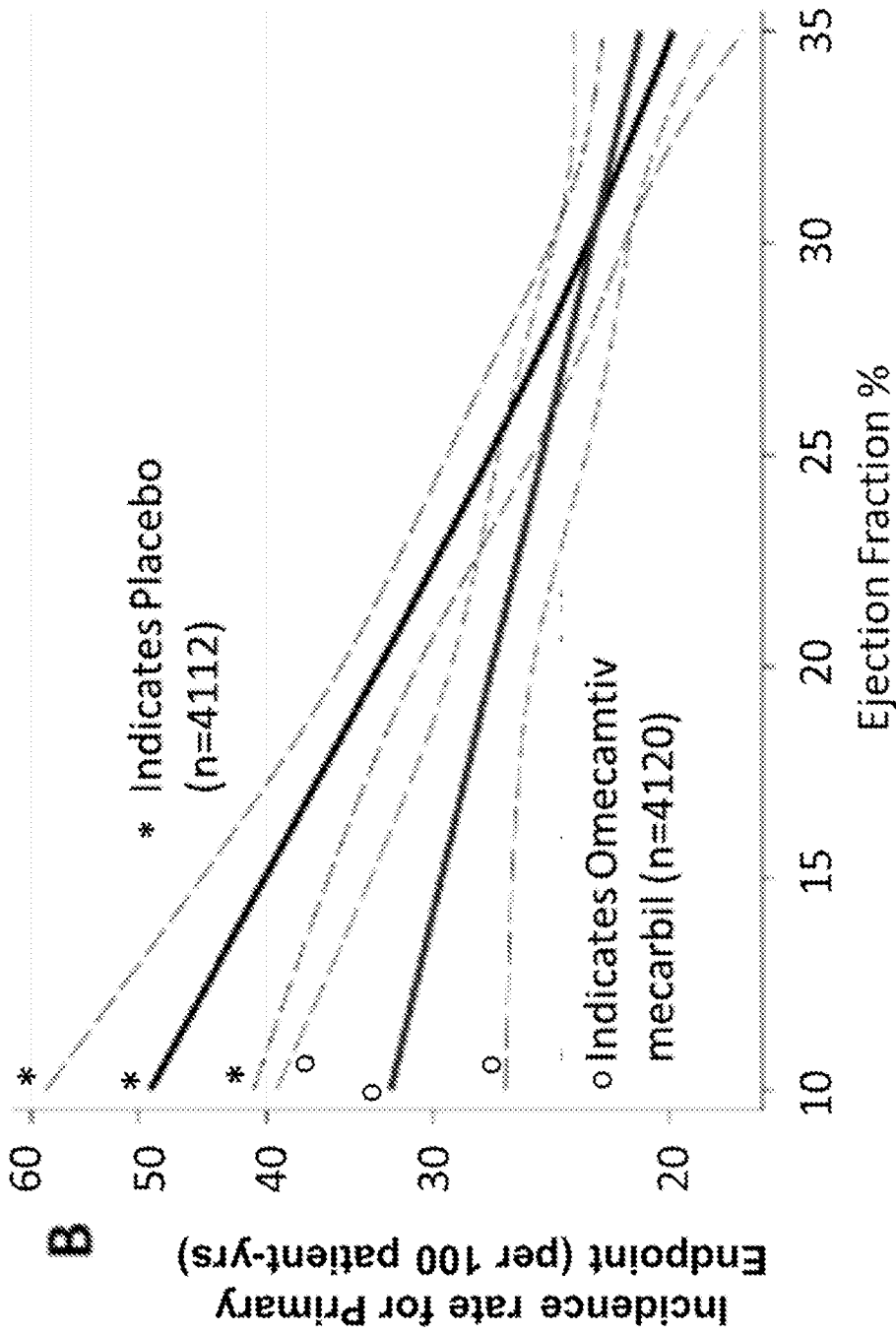


FIGURE 8B

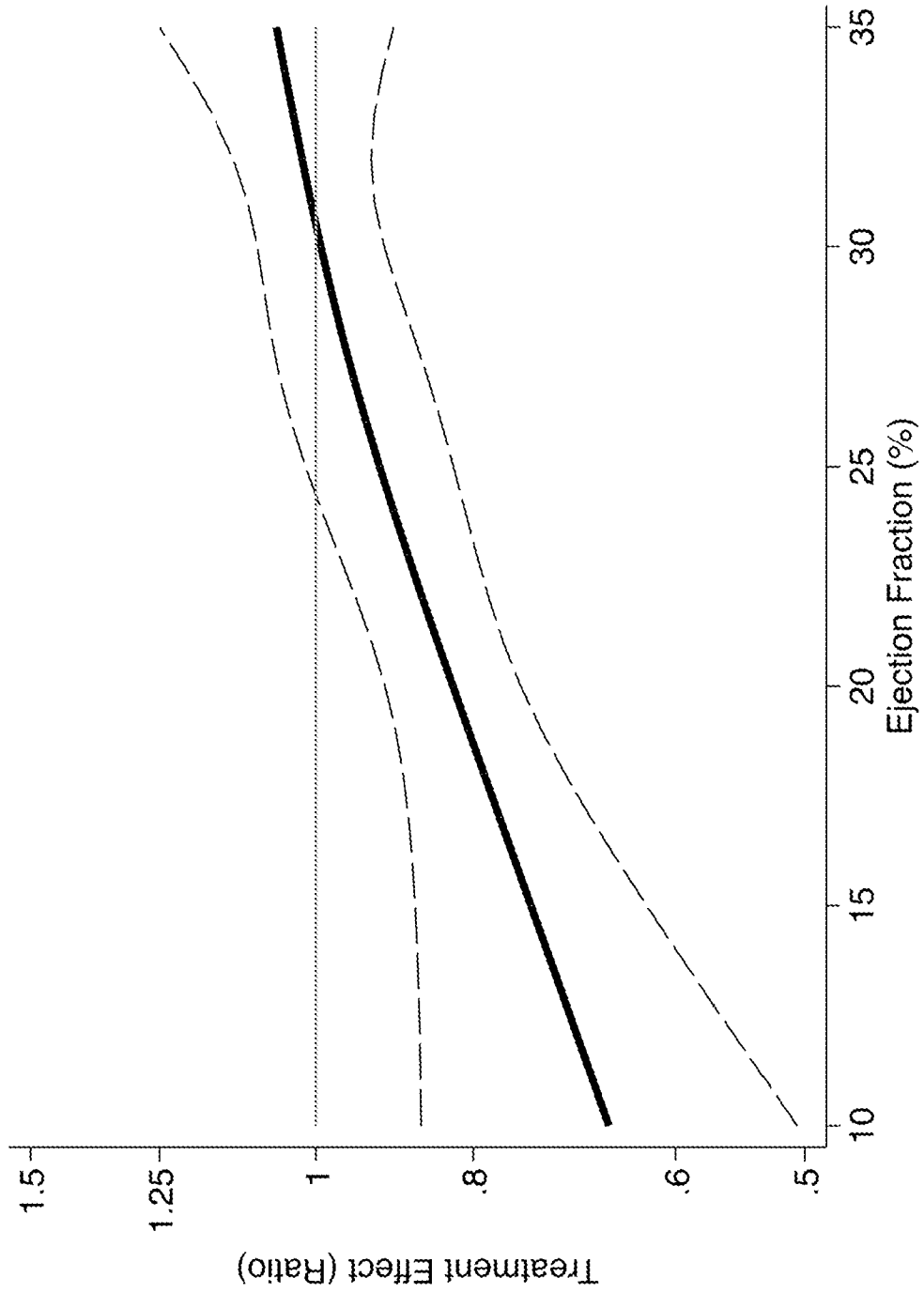
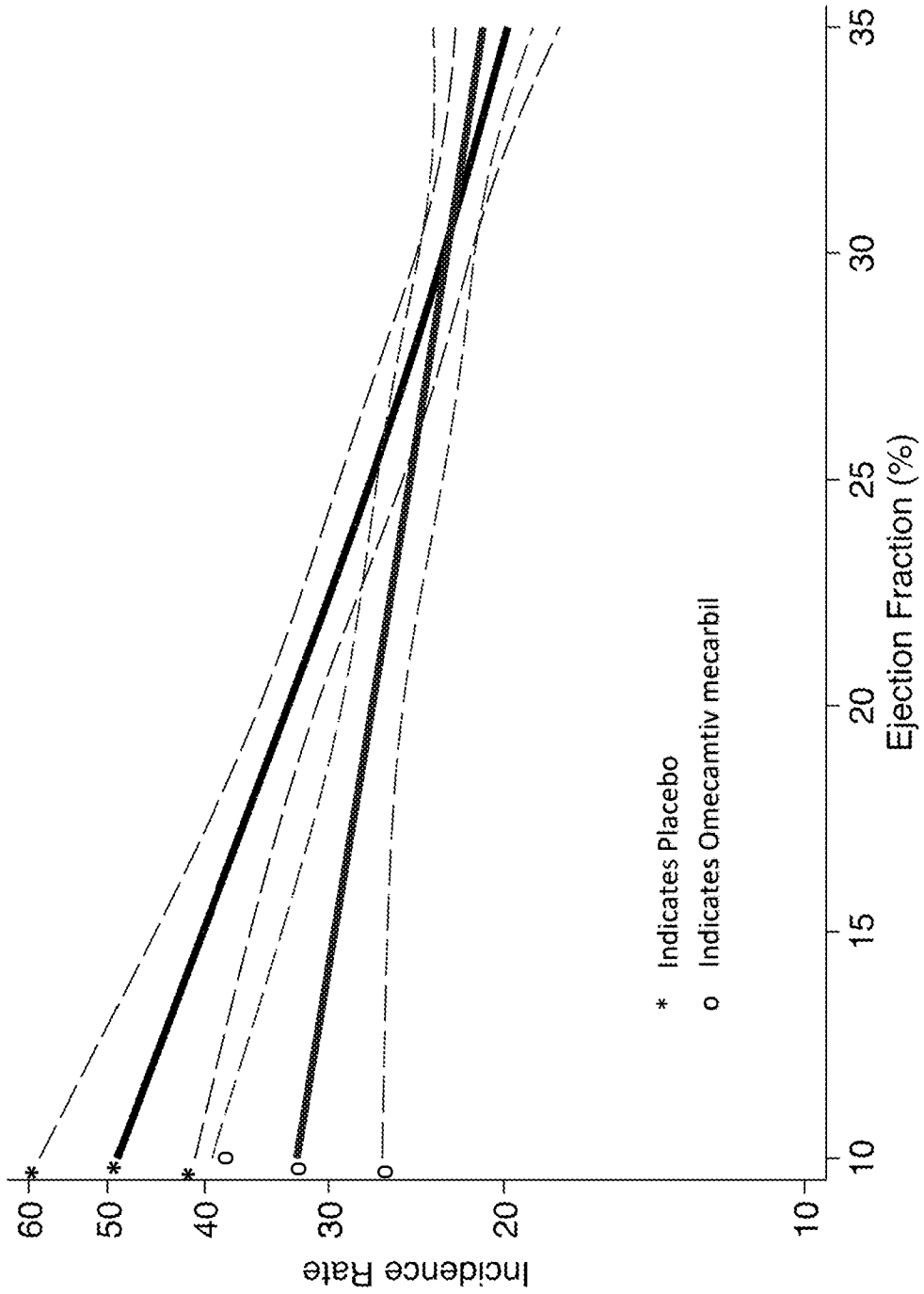


FIGURE 9



\* Indicates Placebo  
o Indicates Omecamtiv mecarbil

FIGURE 10A

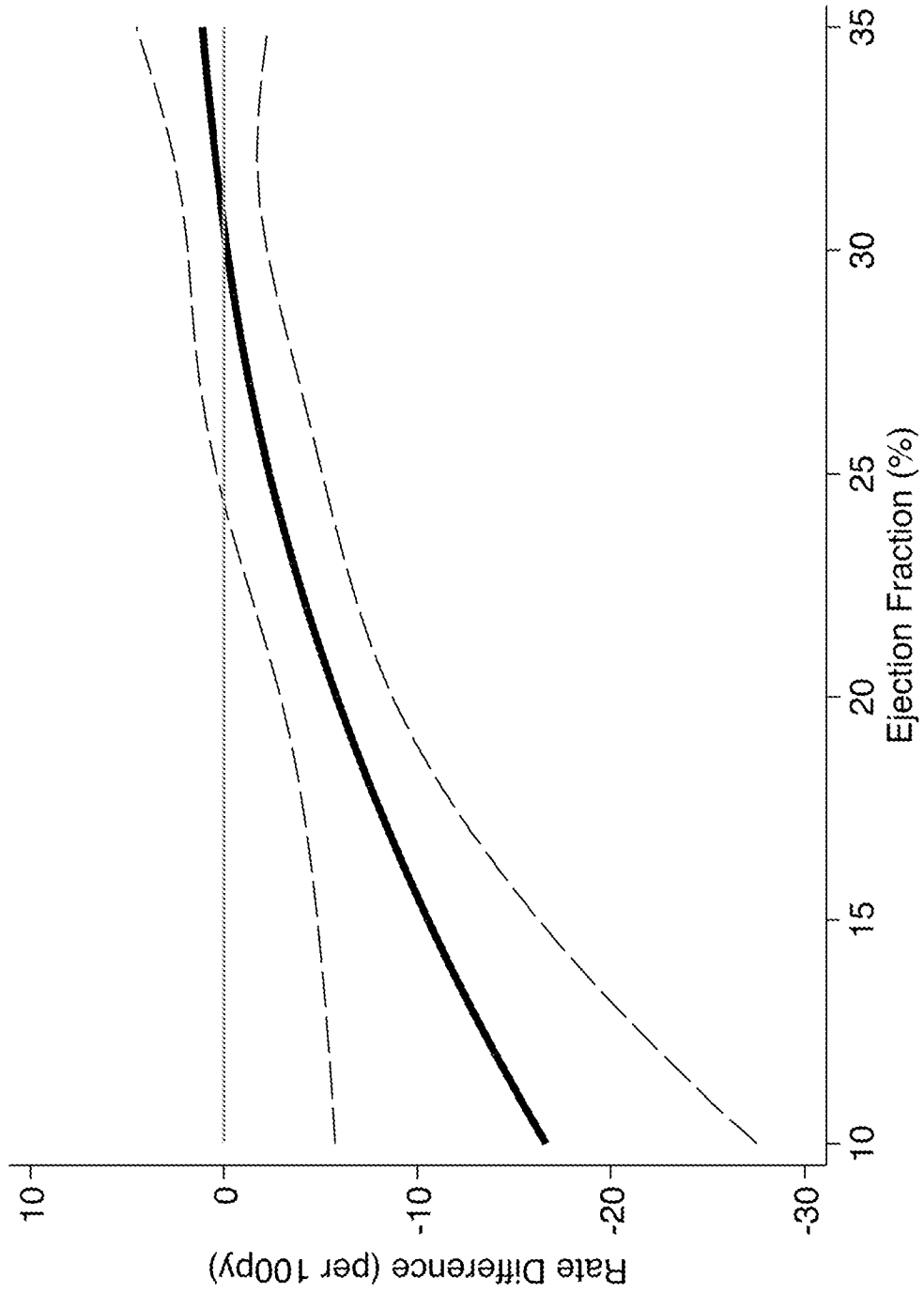


FIGURE 10B

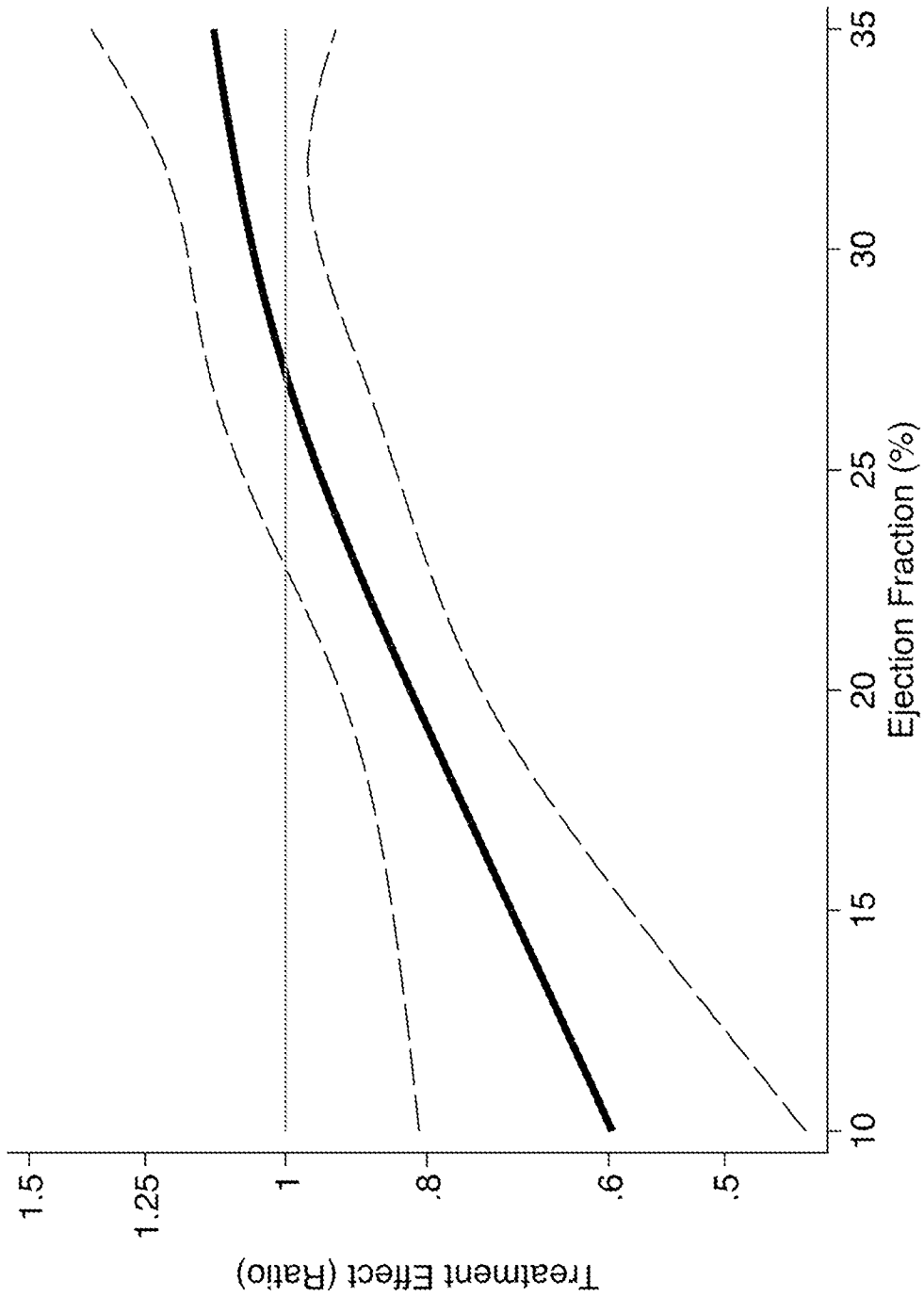


FIGURE 11A

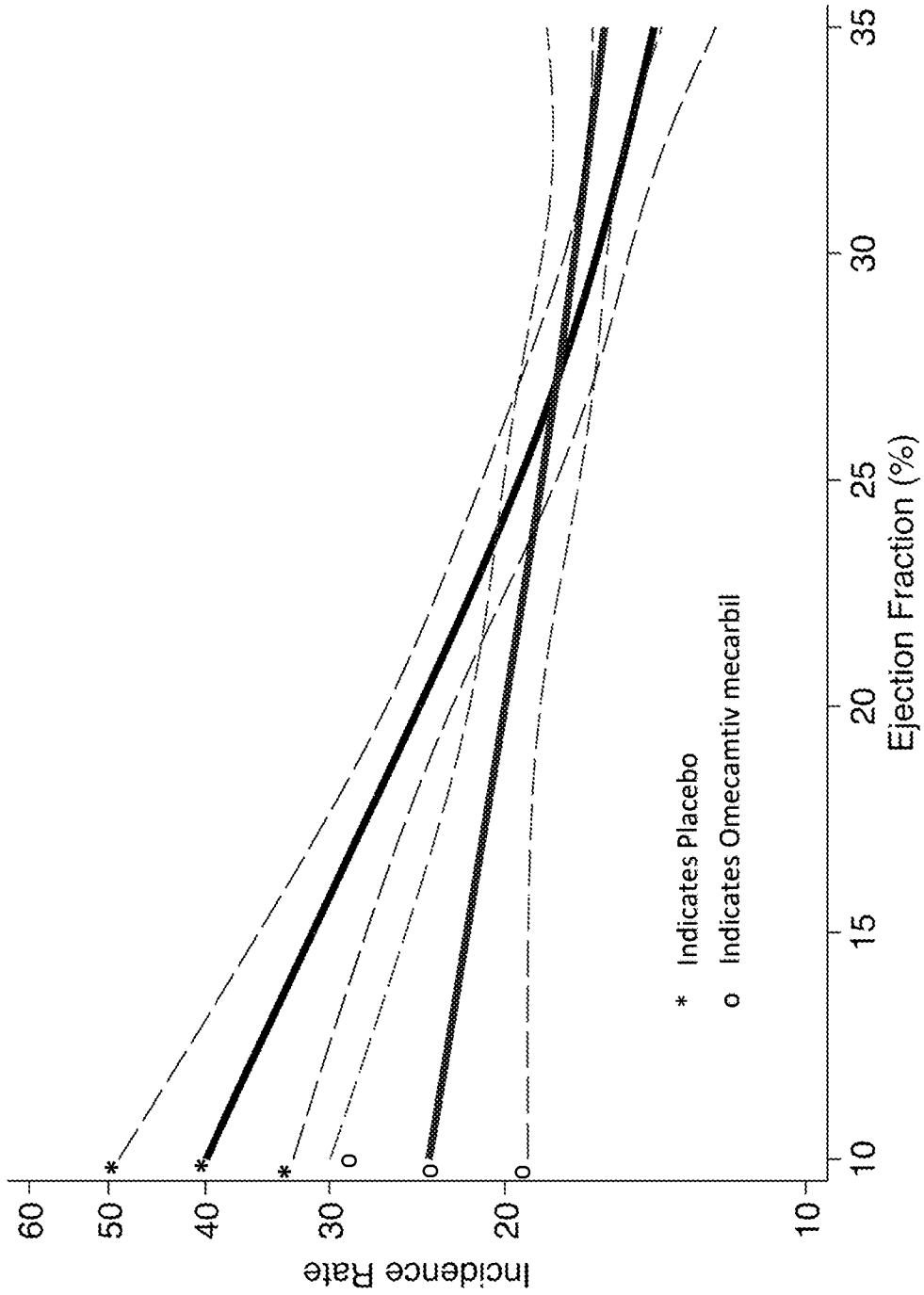


FIGURE 11B

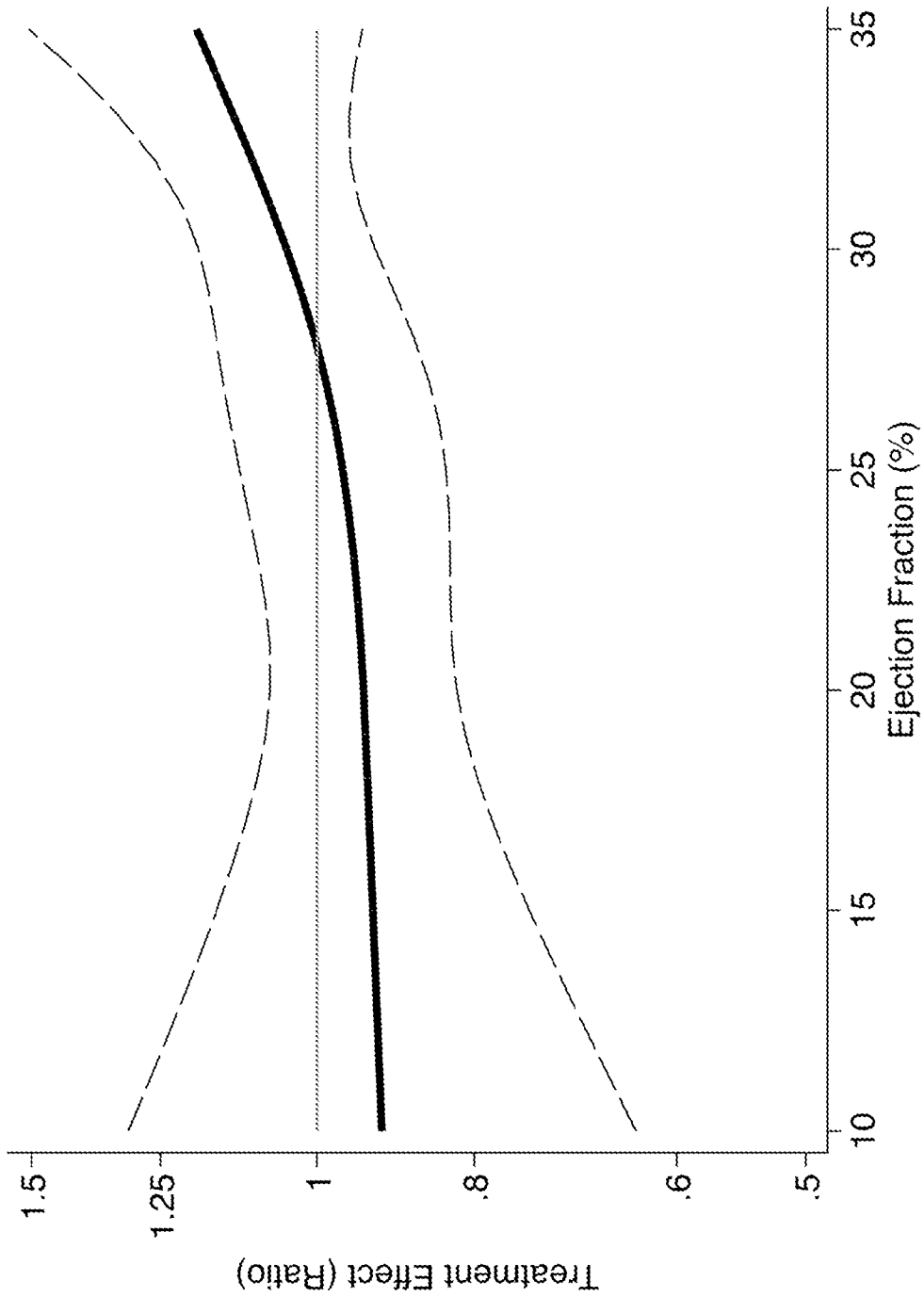


FIGURE 12A

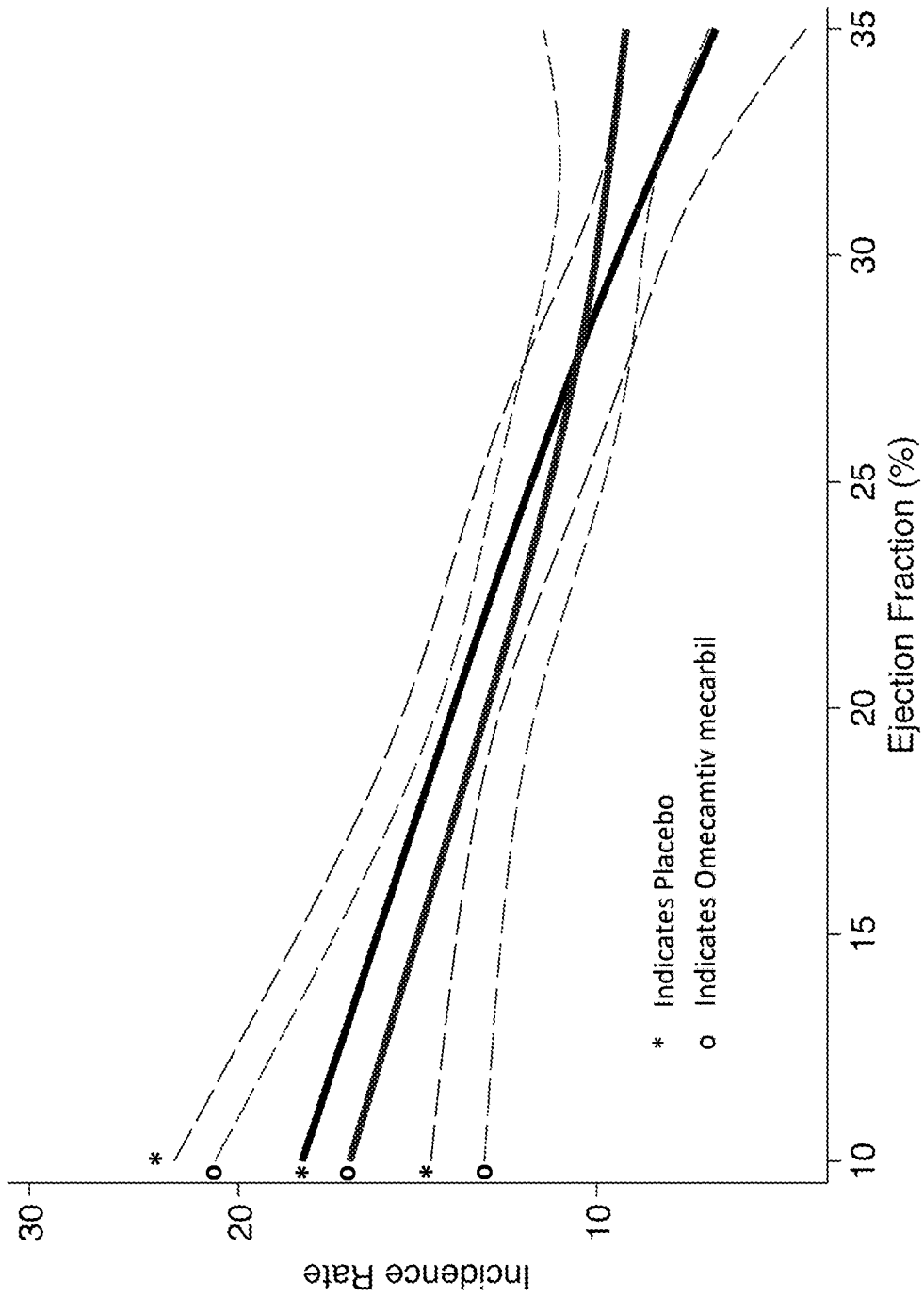


FIGURE 12B

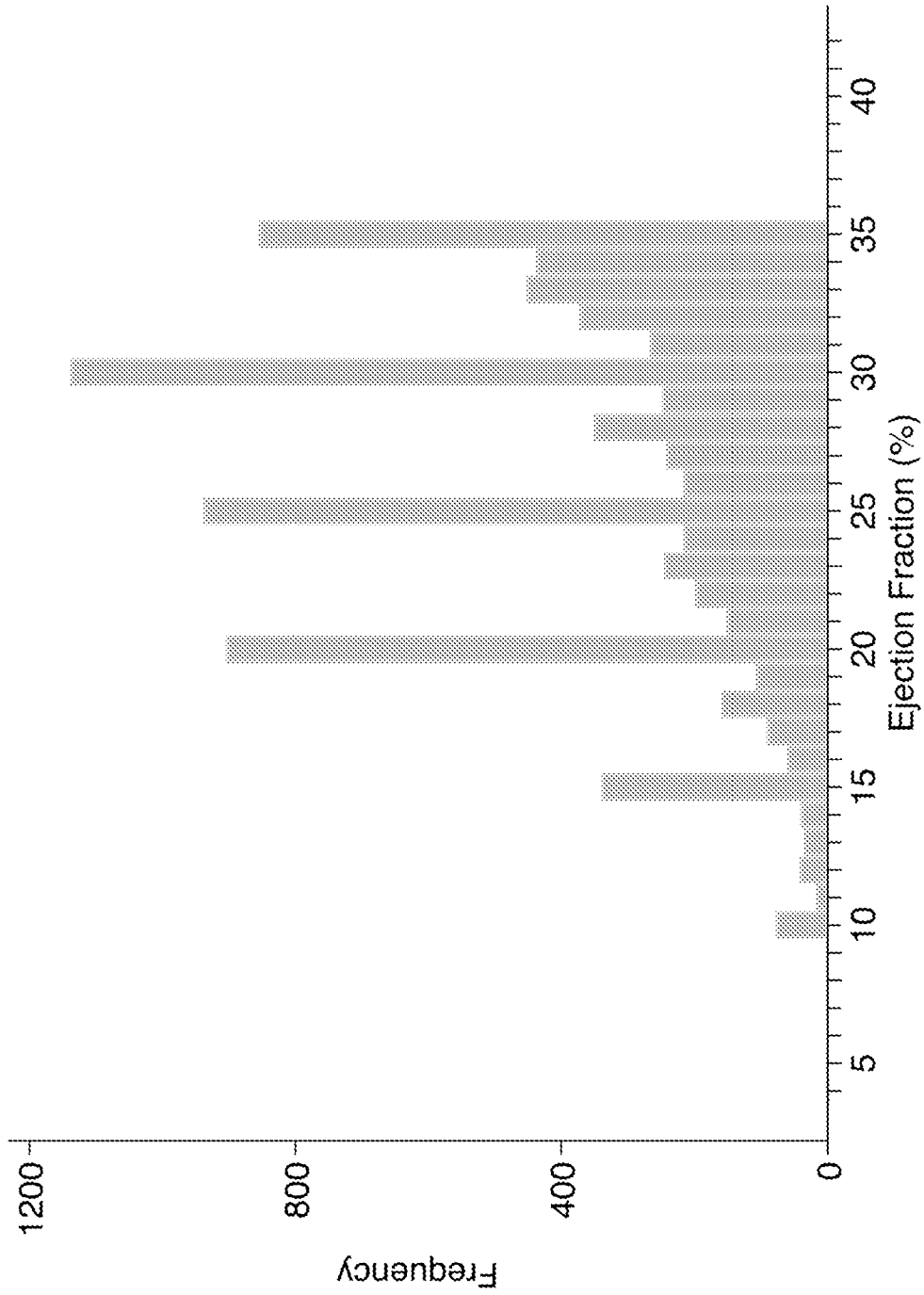


FIGURE 13A

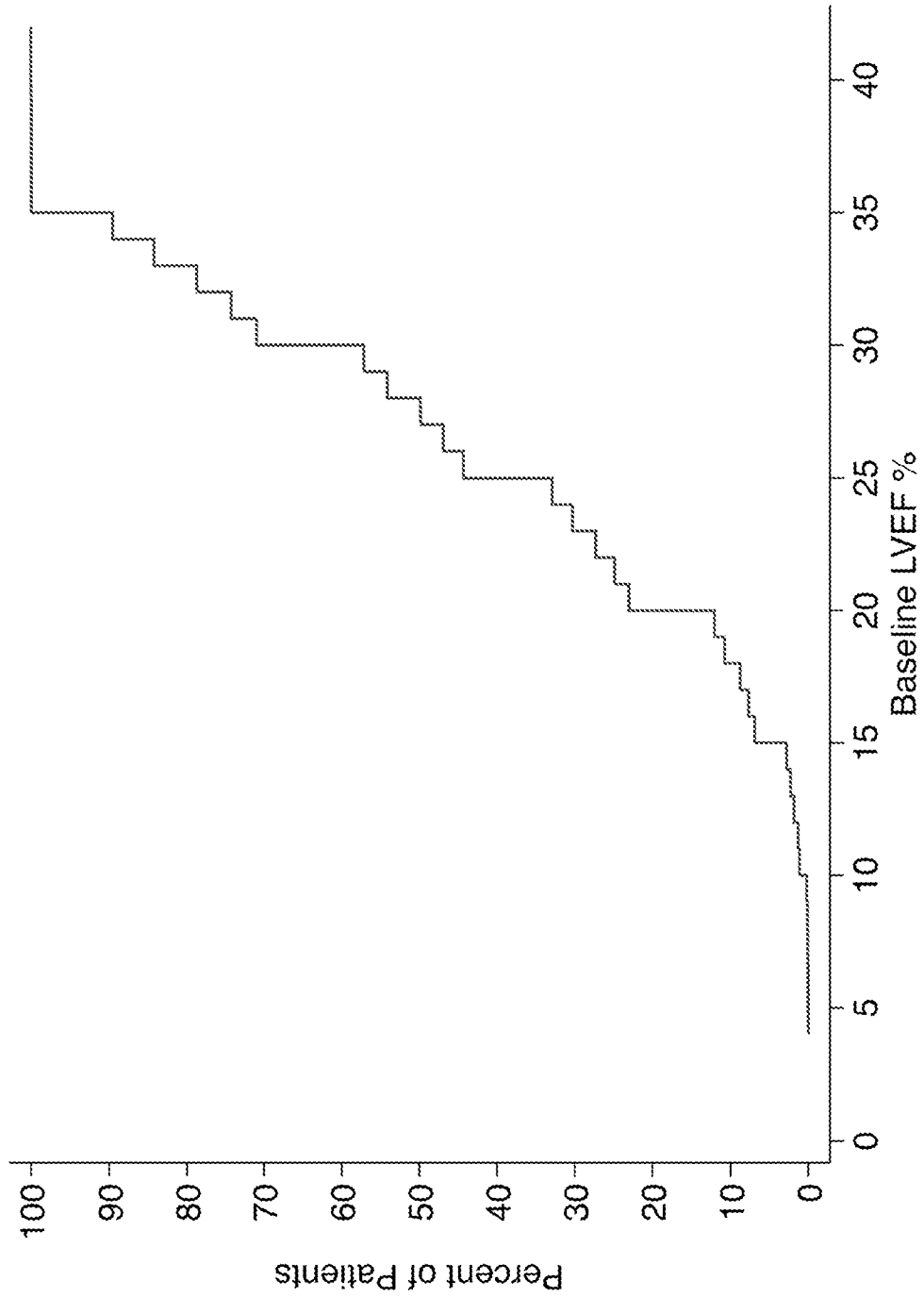


FIGURE 13B

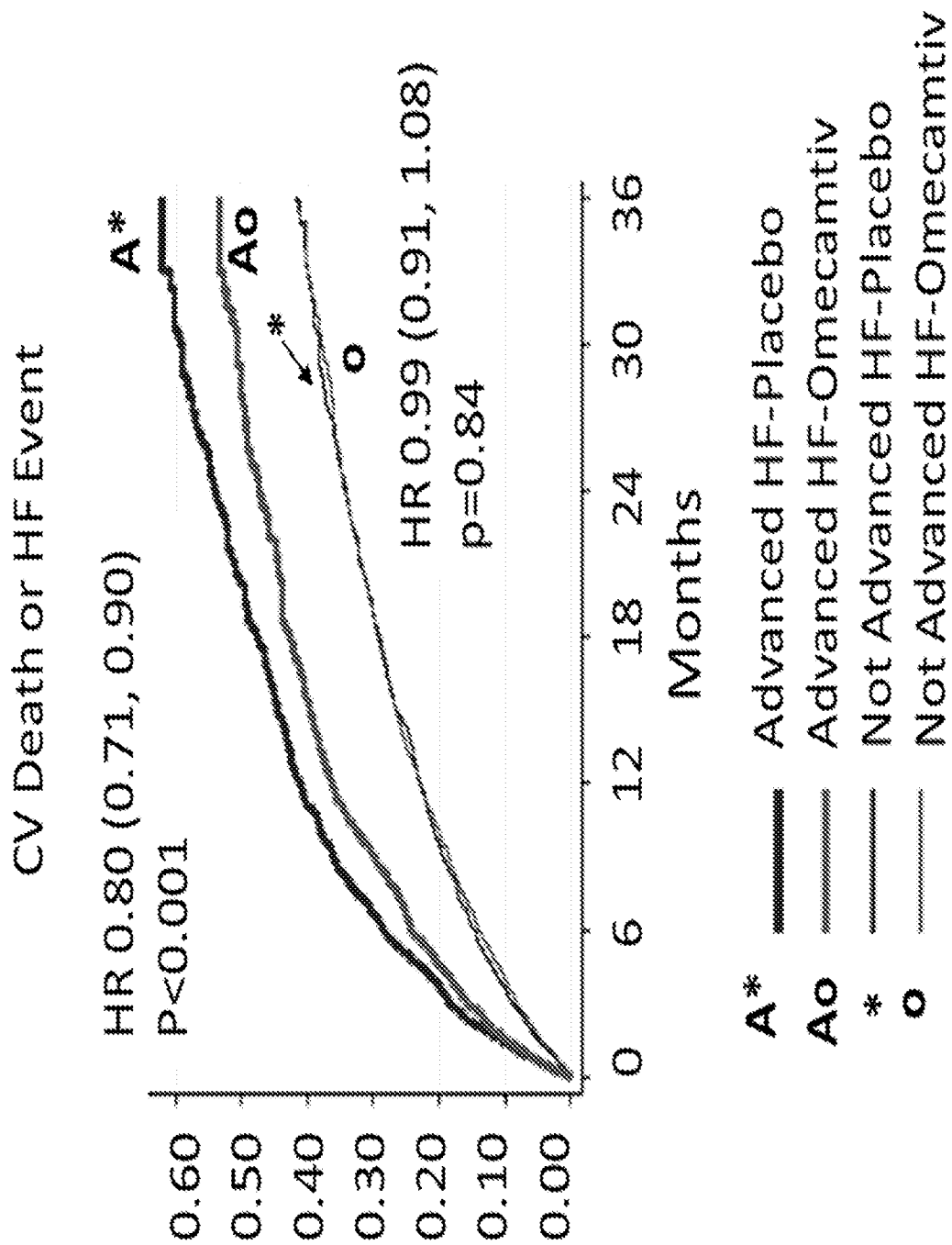


FIGURE 14A

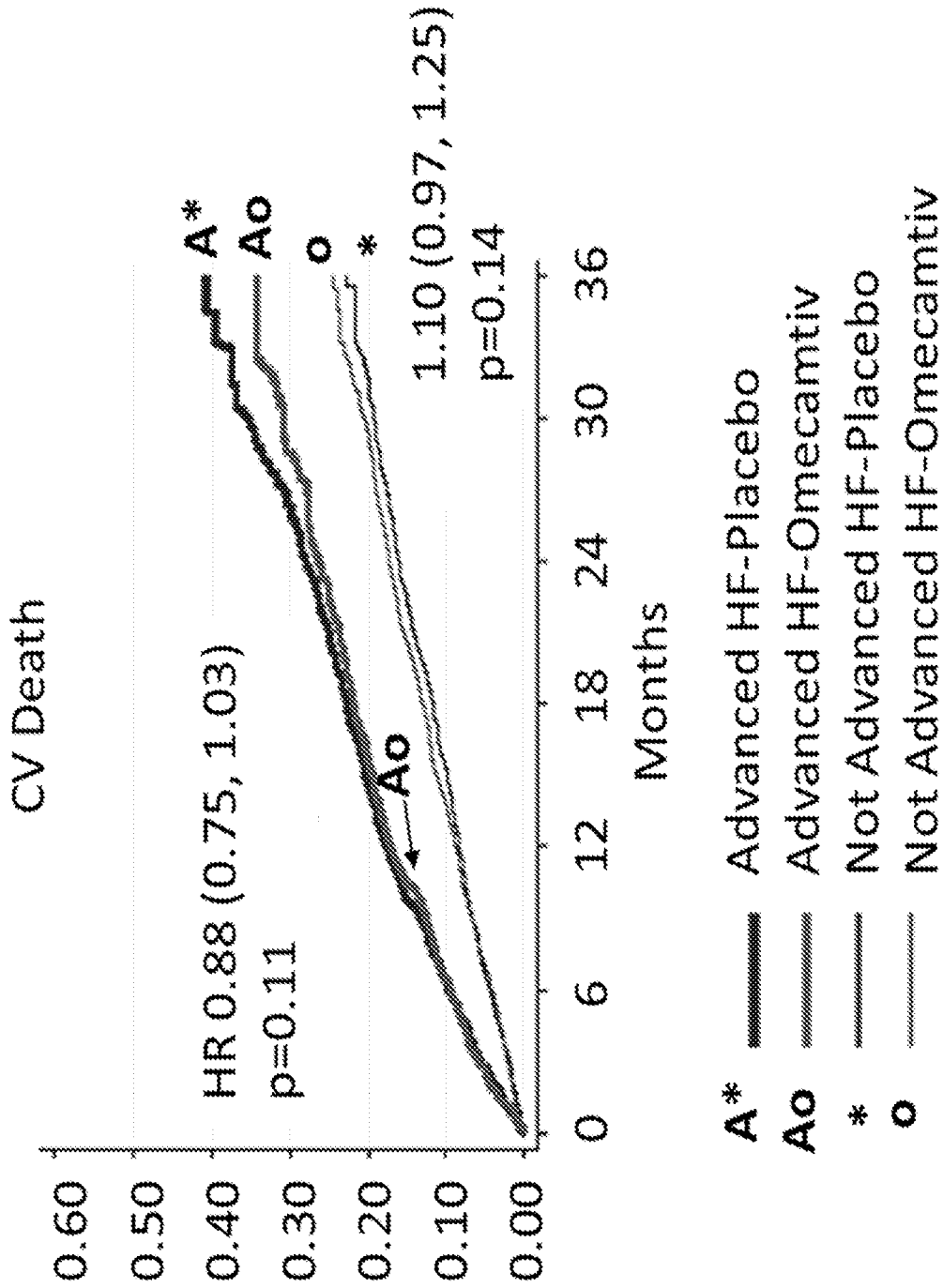


FIGURE 14B

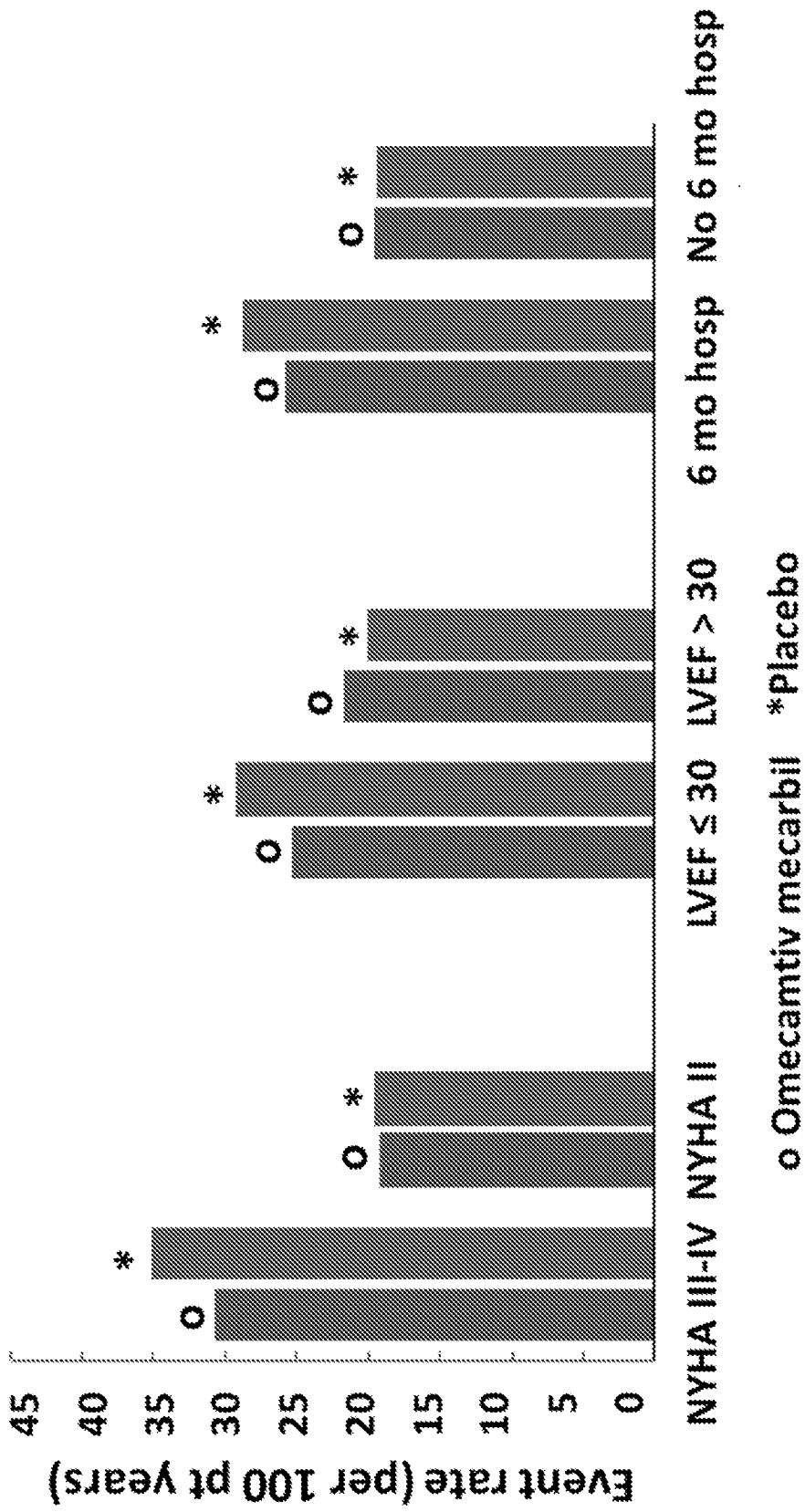


FIGURE 15A

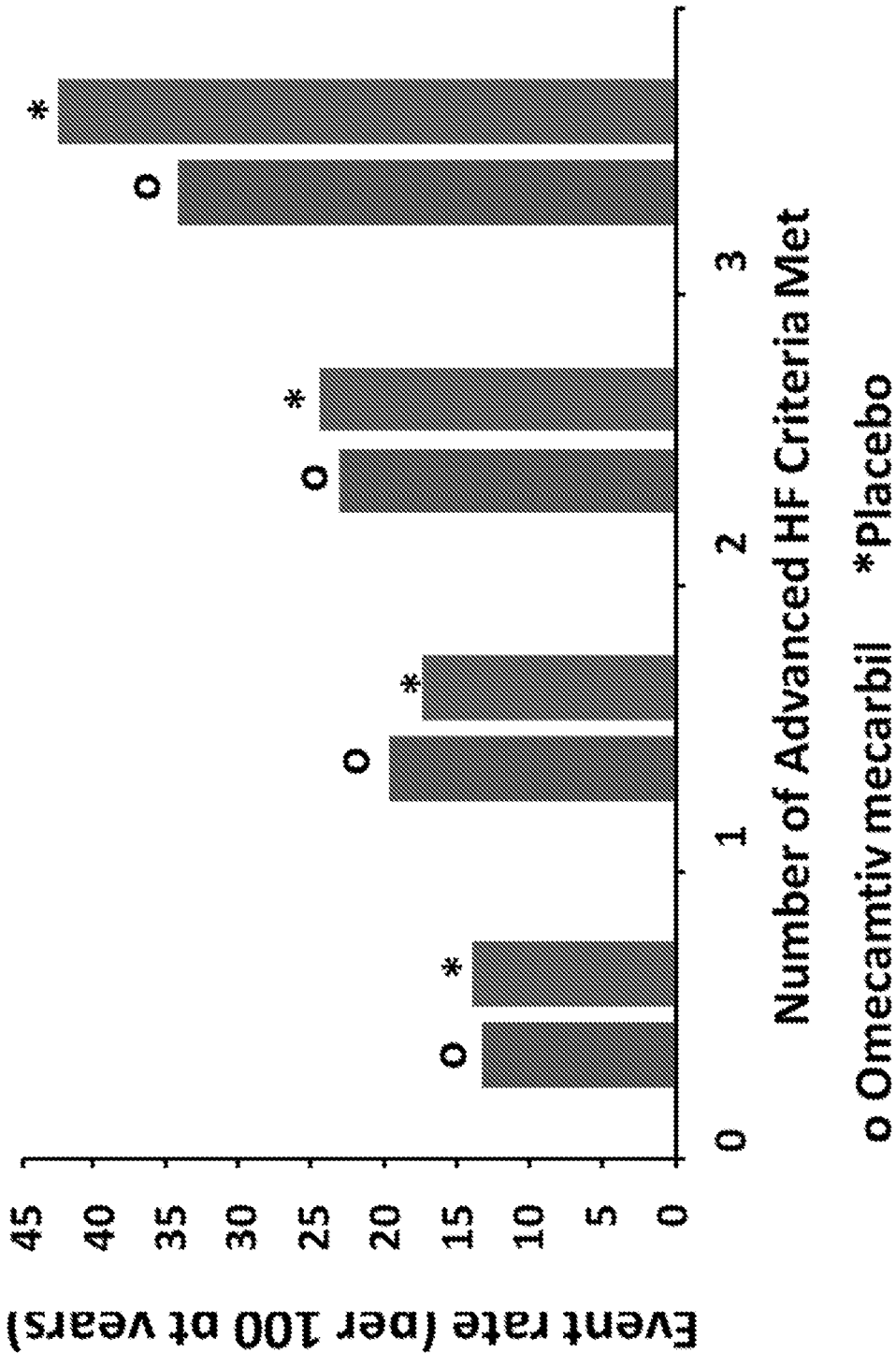


FIGURE 15B

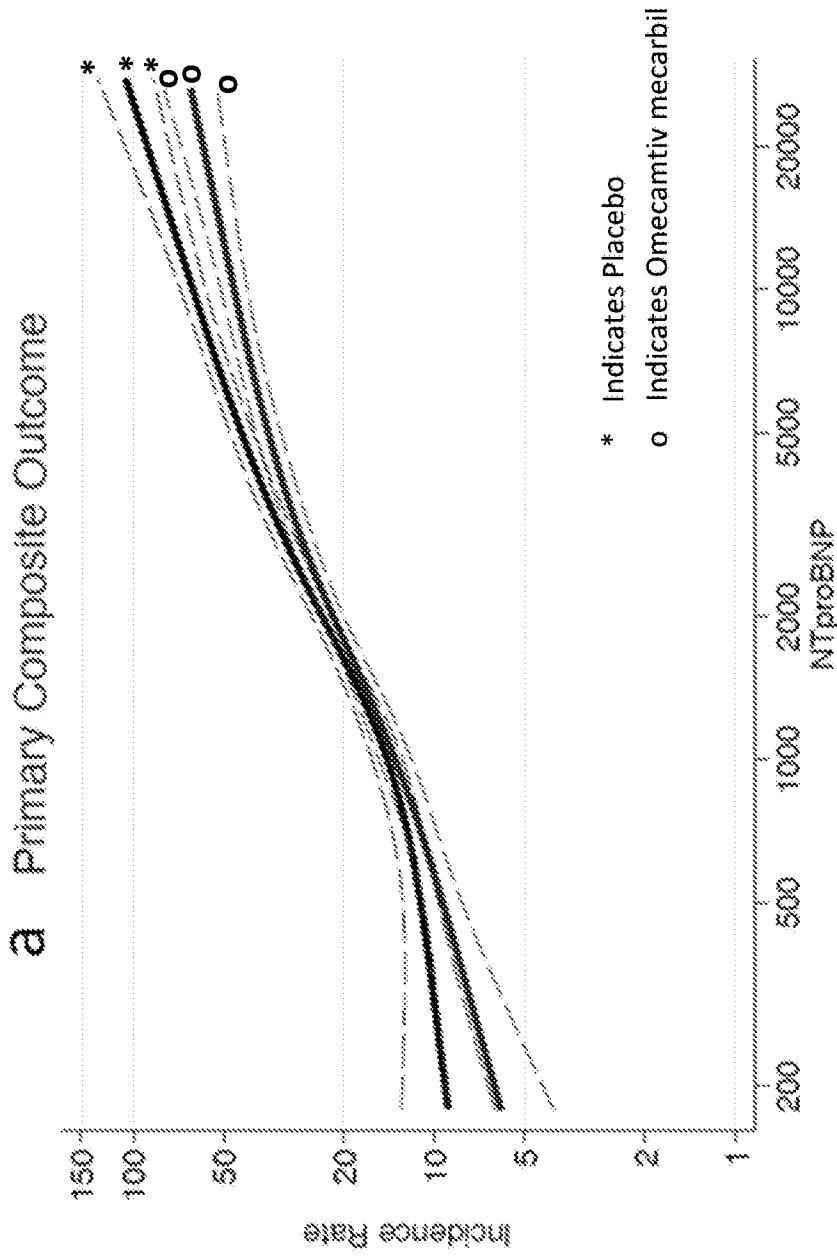


FIGURE 16A

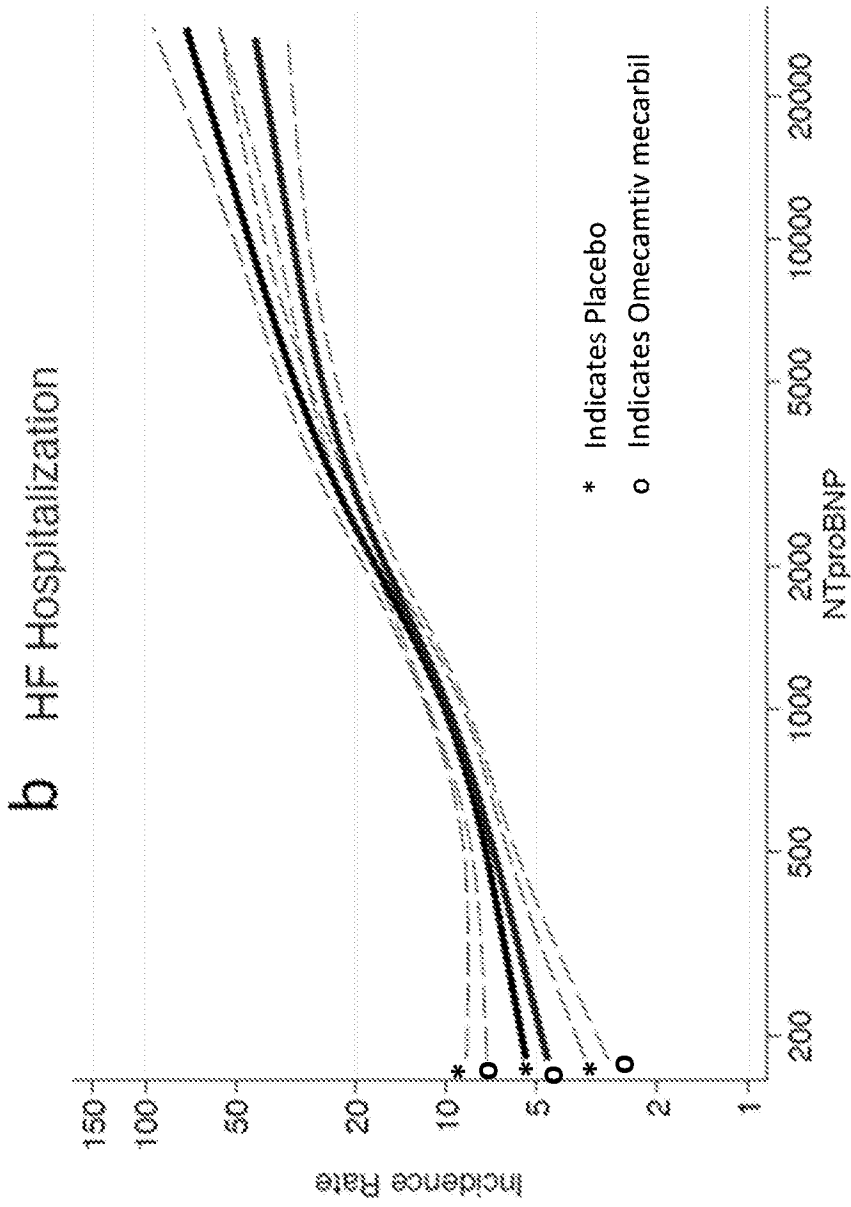


FIGURE 16B

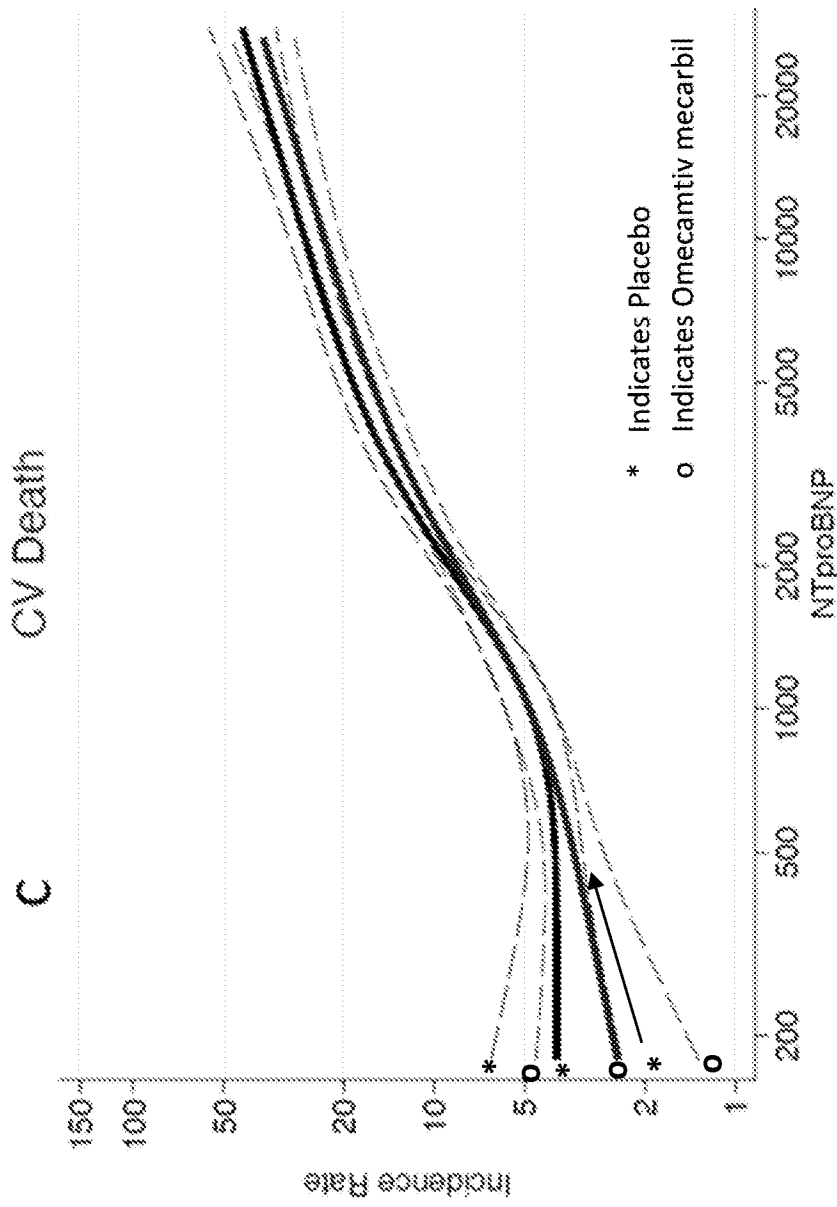


FIGURE 16C

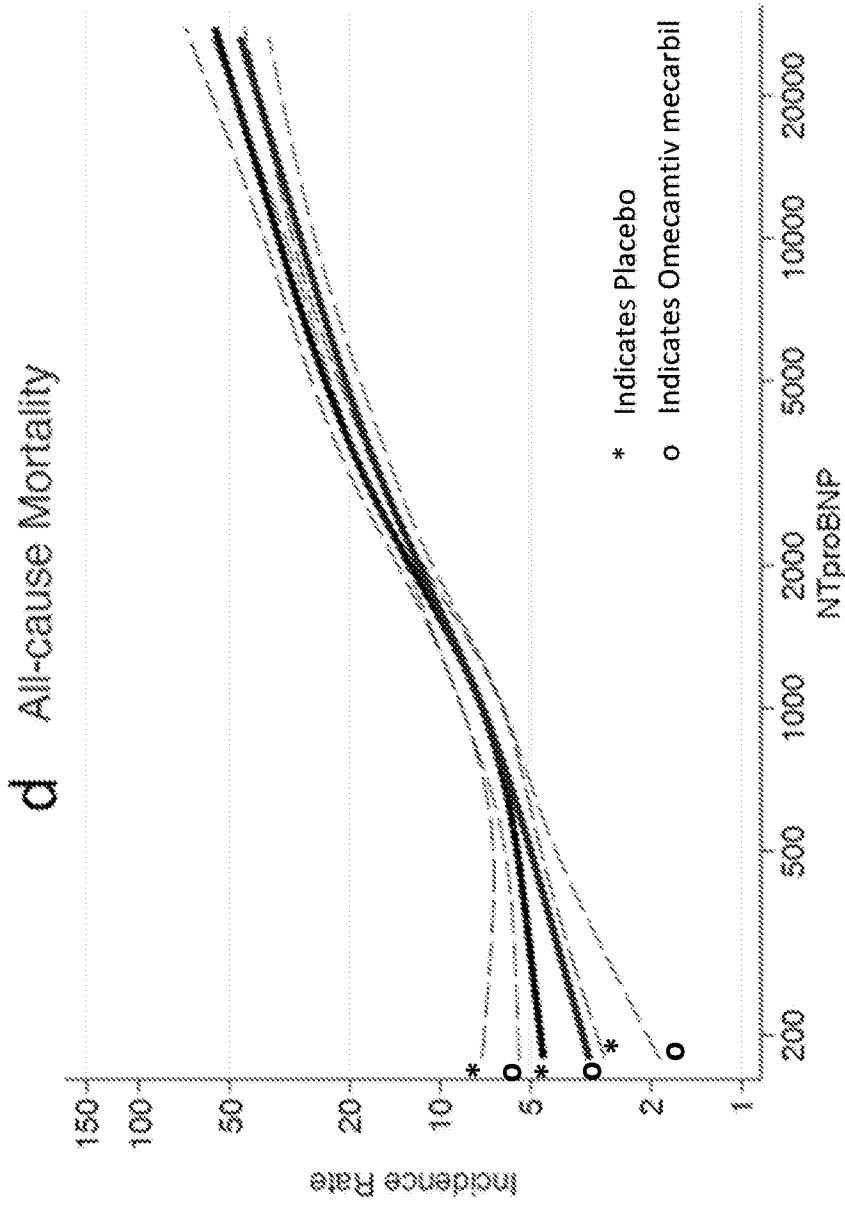


FIGURE 16D

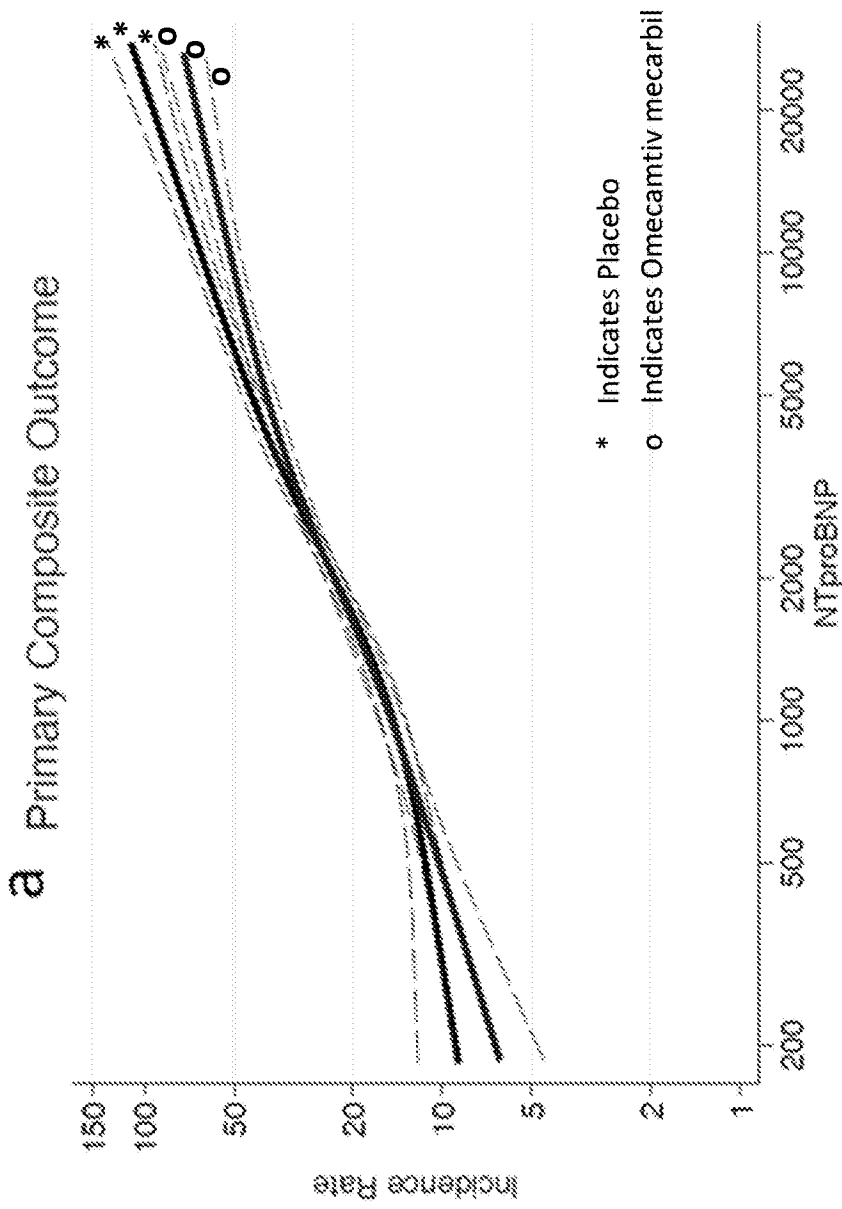


FIGURE 17A

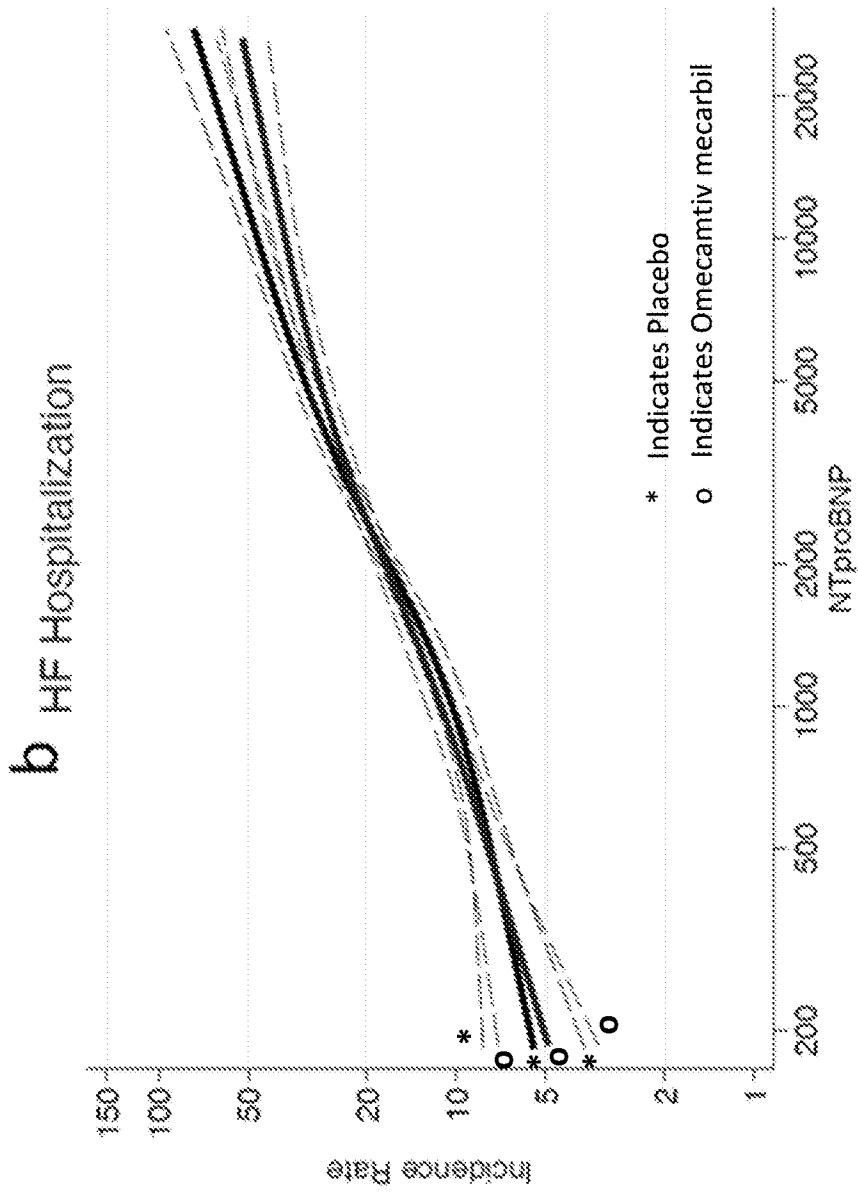


FIGURE 17B

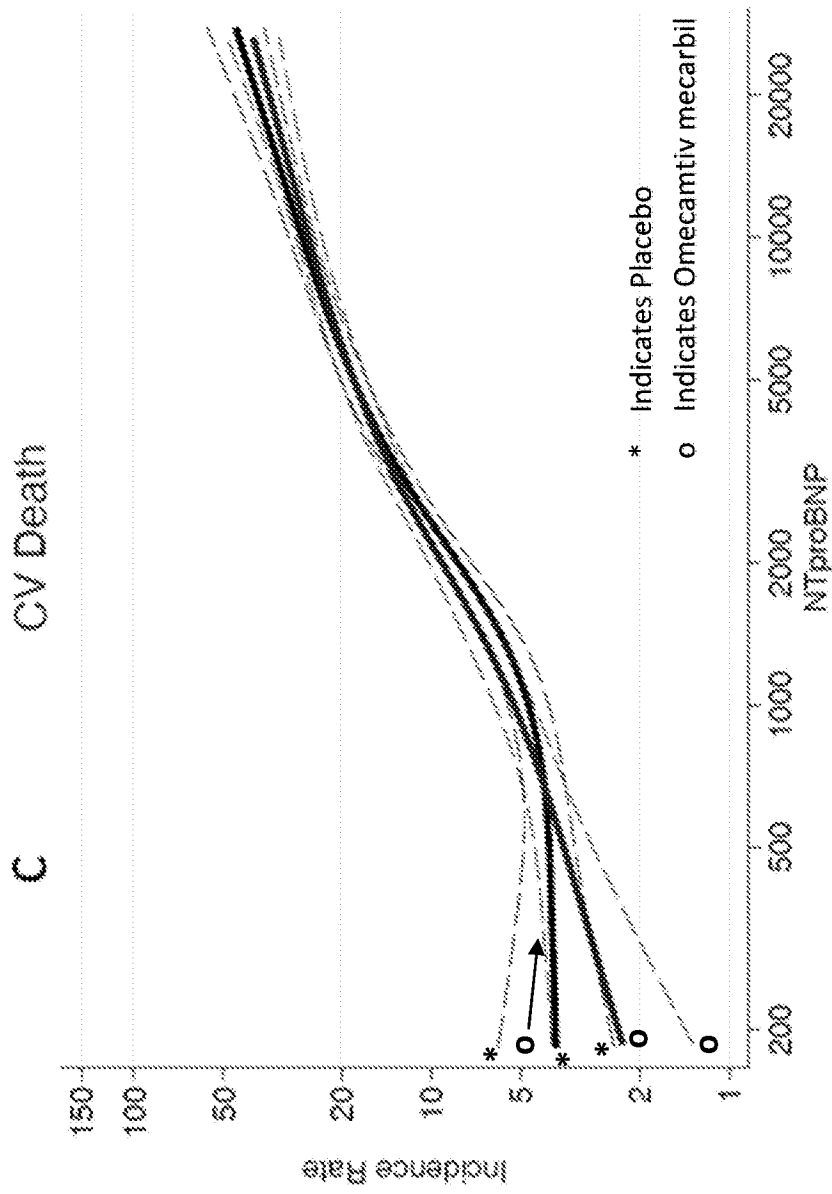


FIGURE 17C

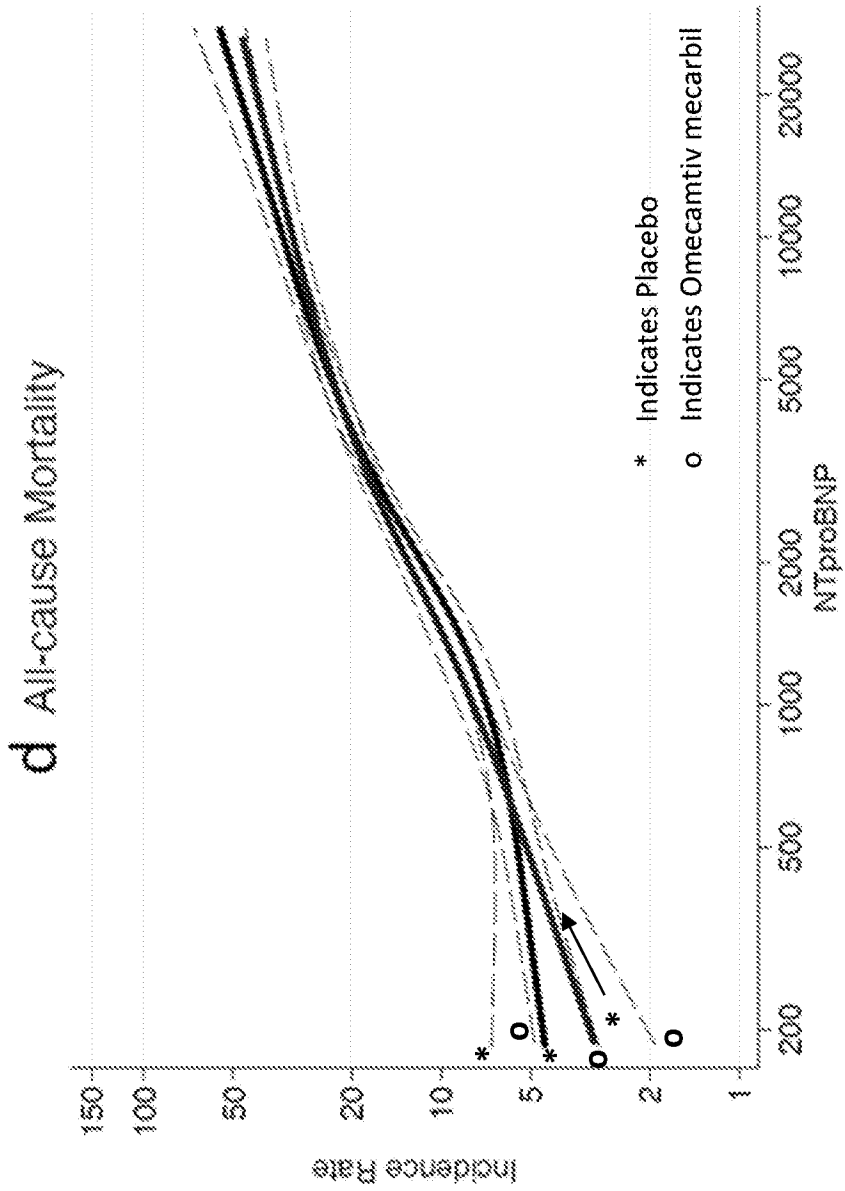


FIGURE 17D

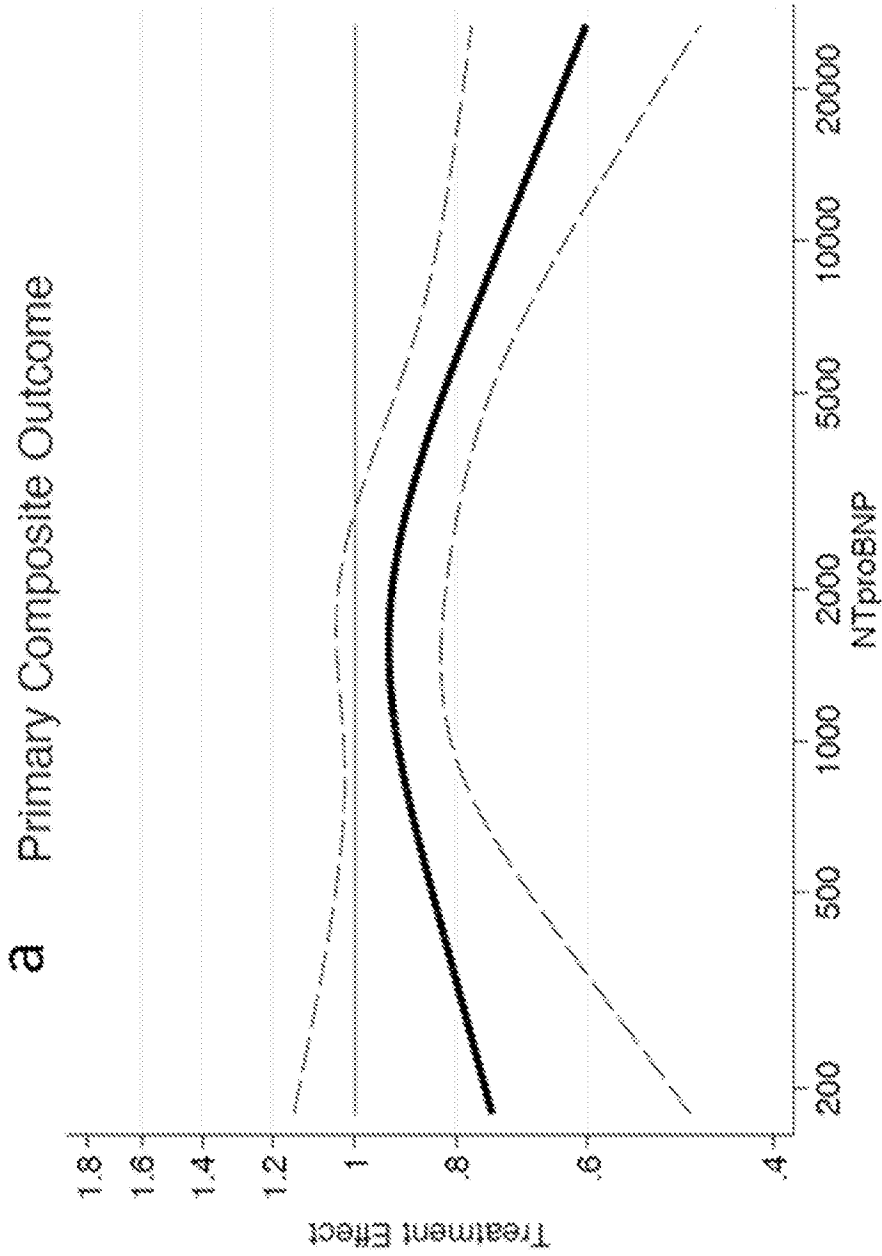


FIGURE 18A

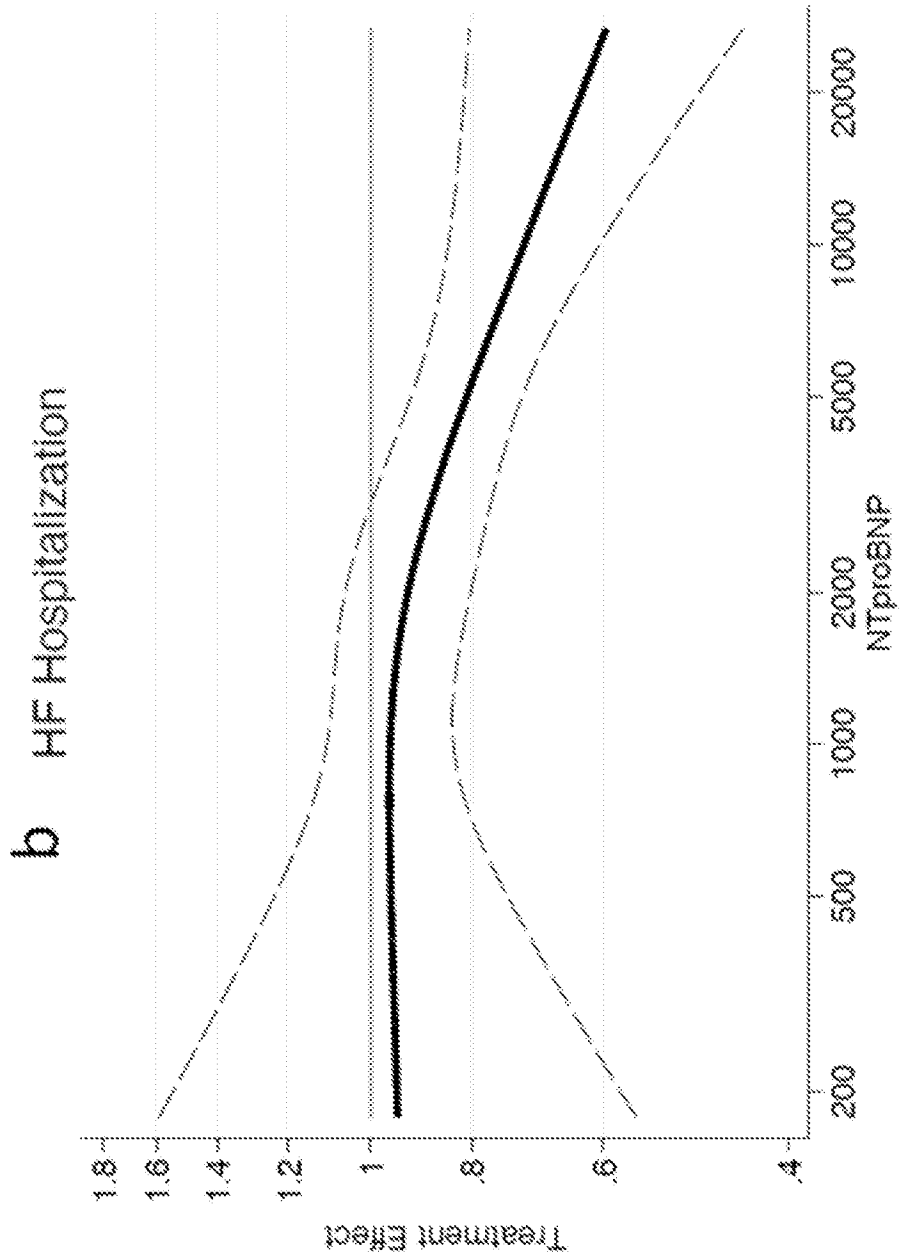


FIGURE 18B

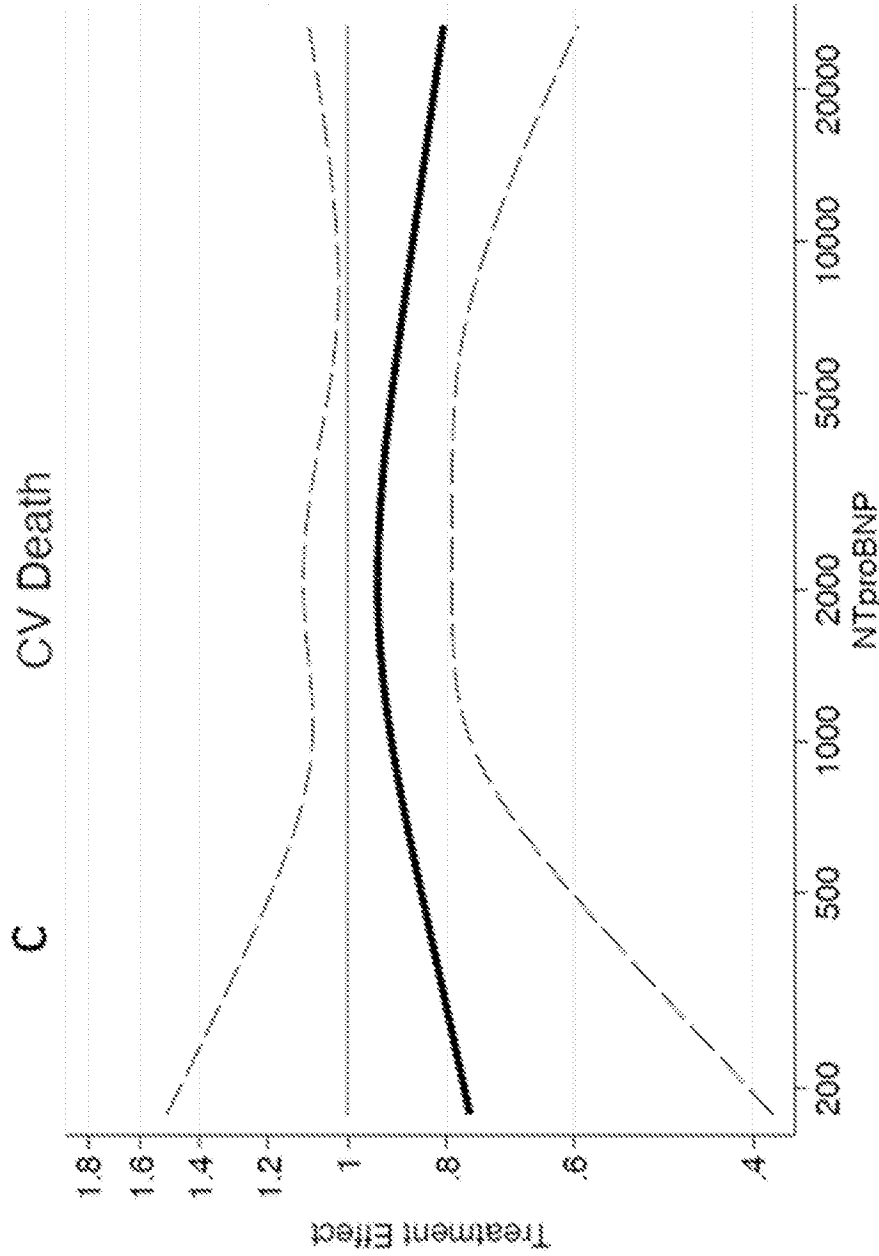


FIGURE 18C

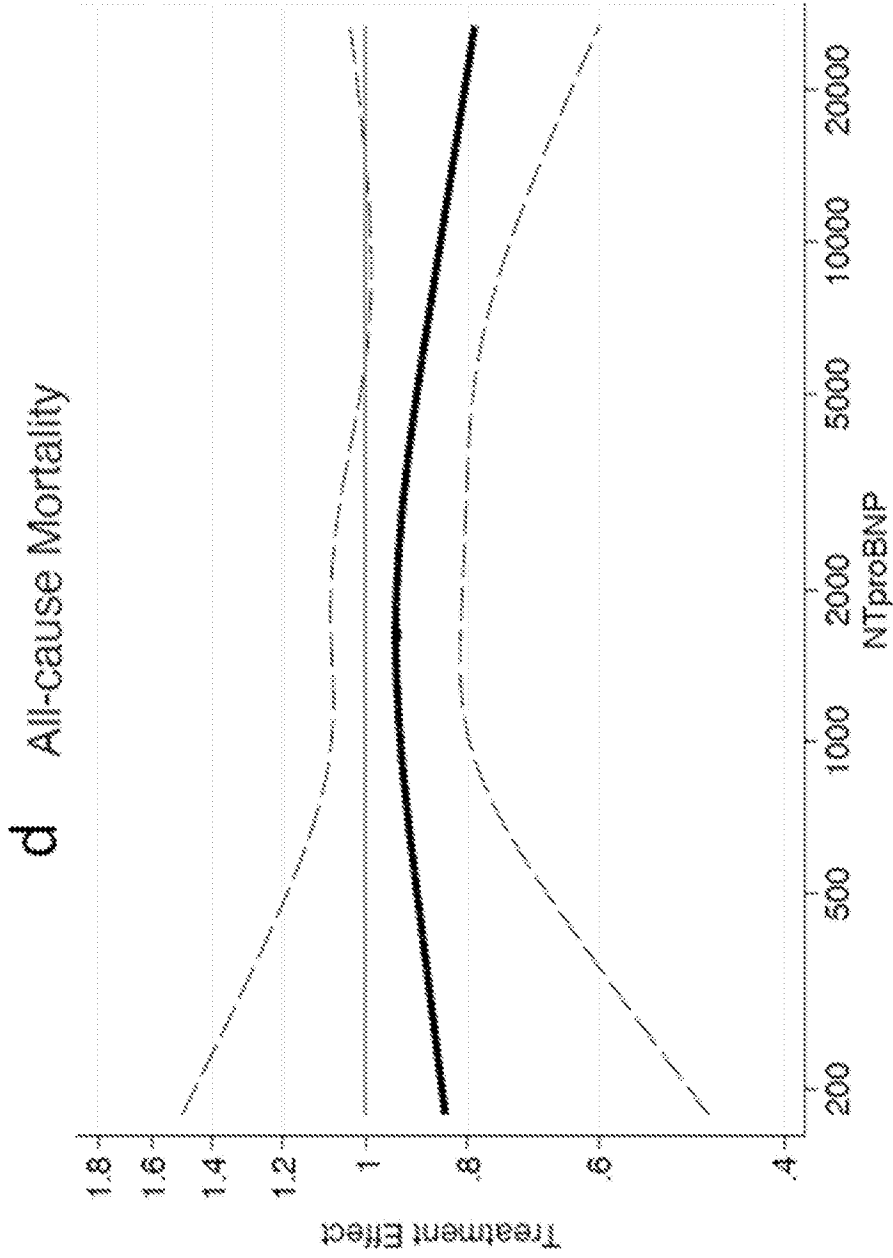


FIGURE 18D

### a Primary Composite Outcome

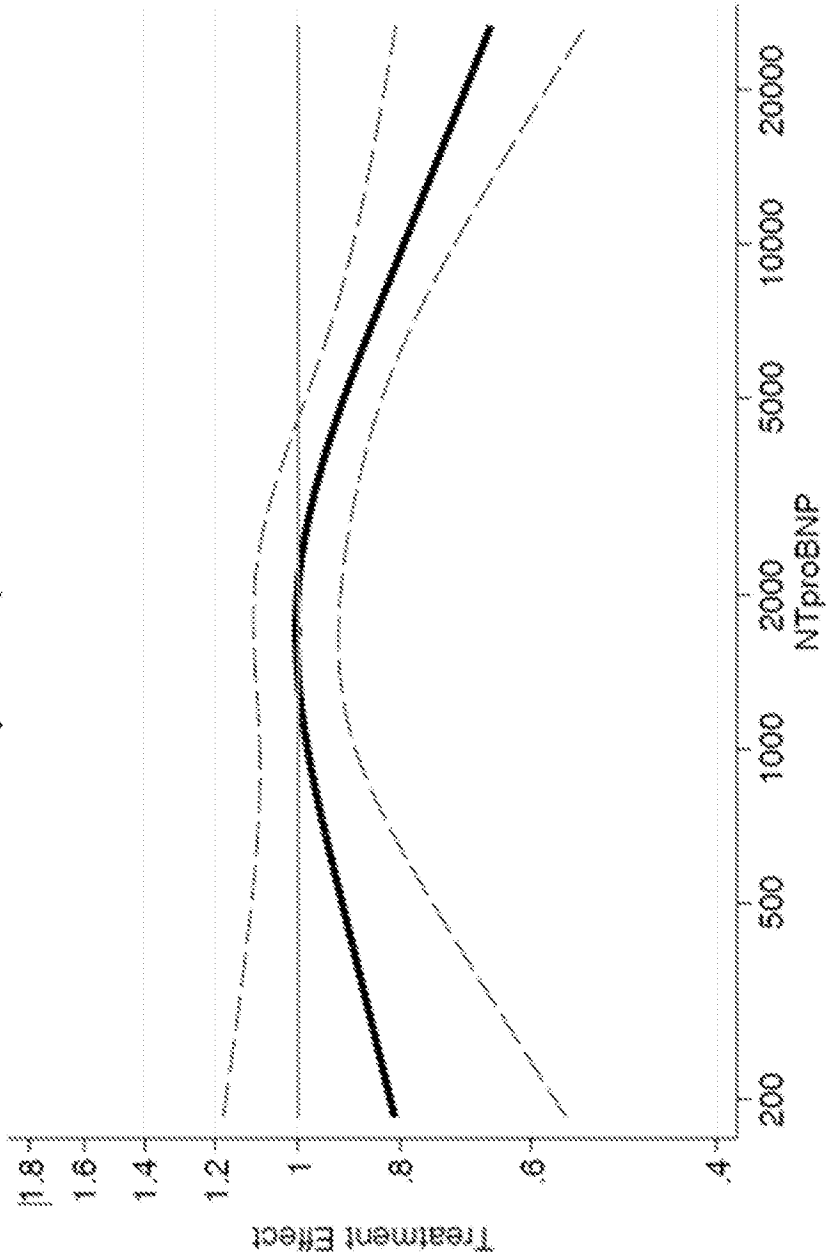


FIGURE 19A

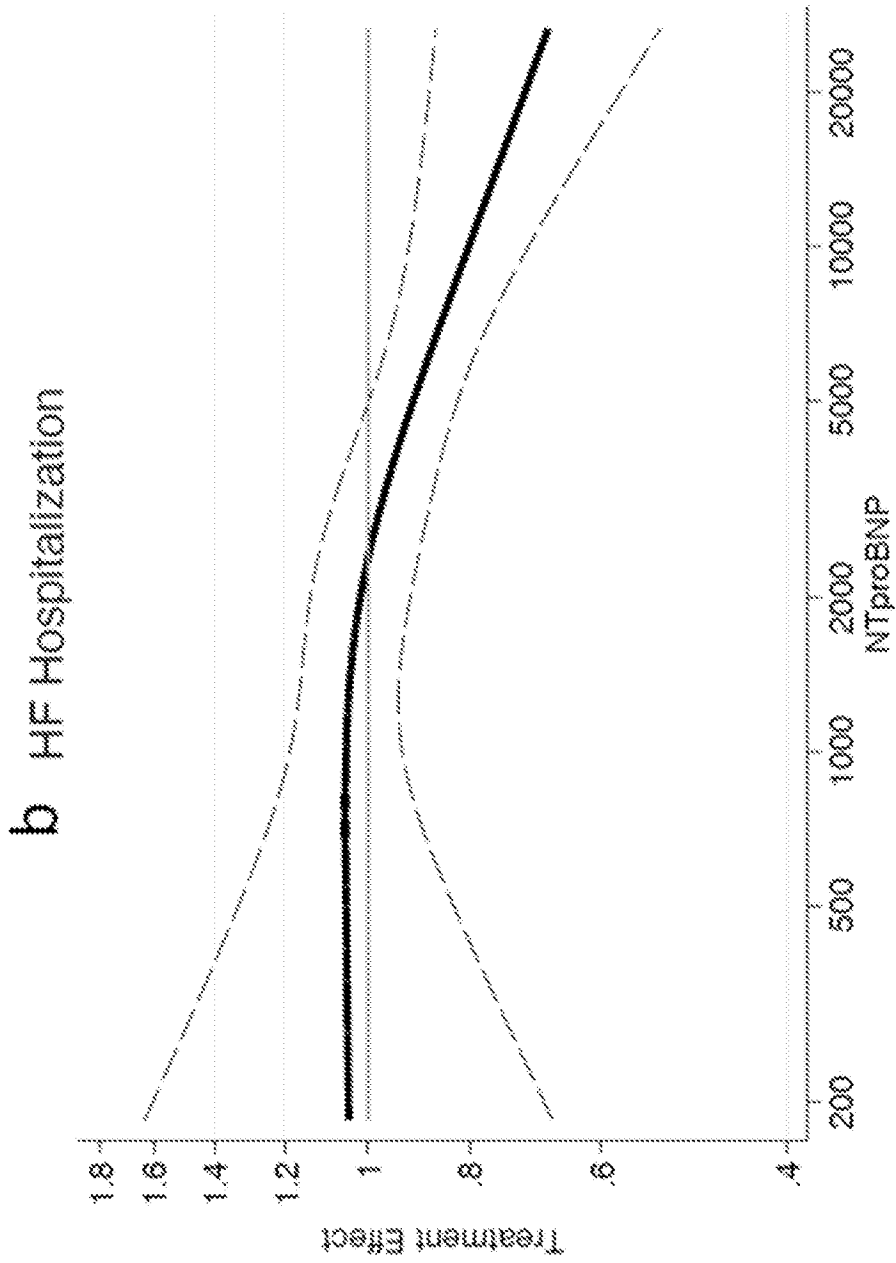


FIGURE 19B

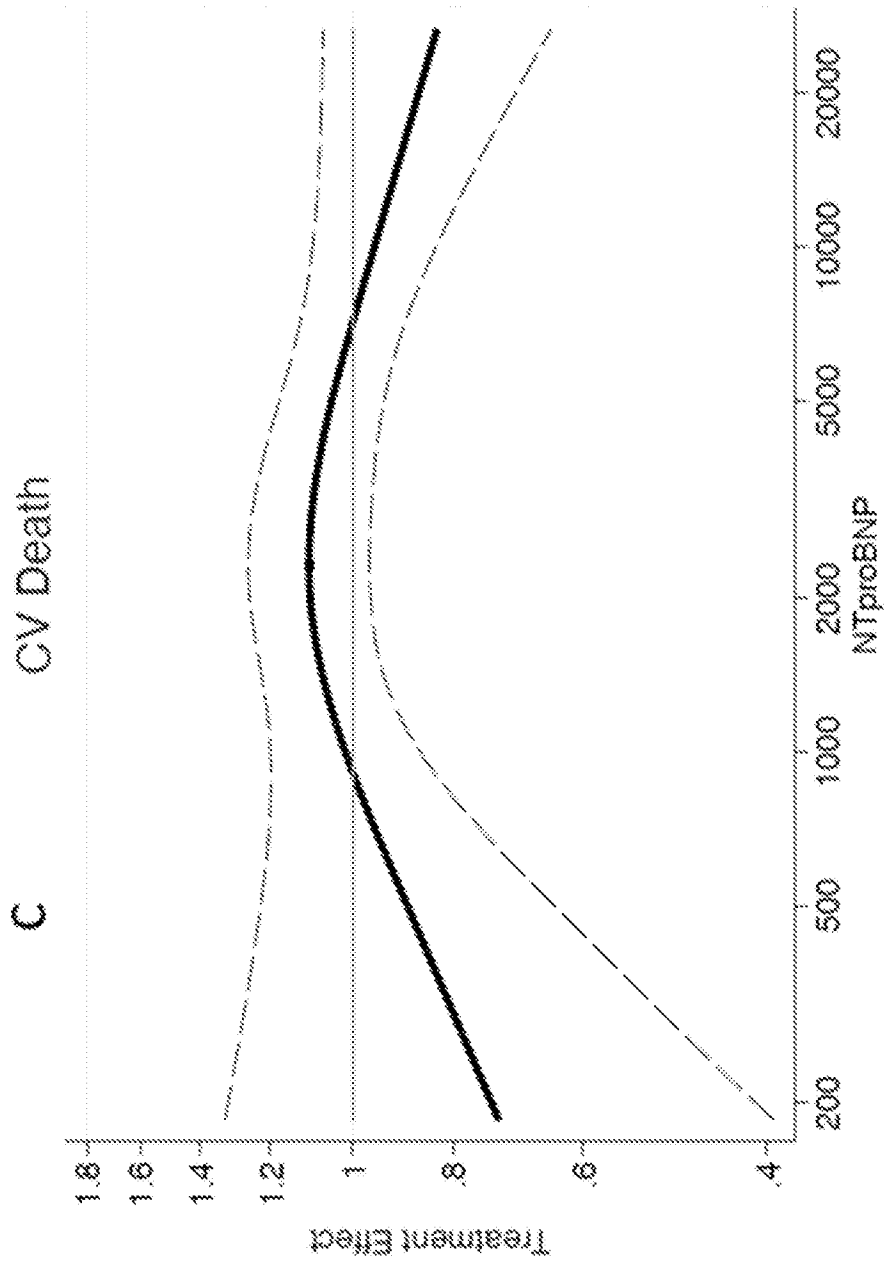


FIGURE 19C

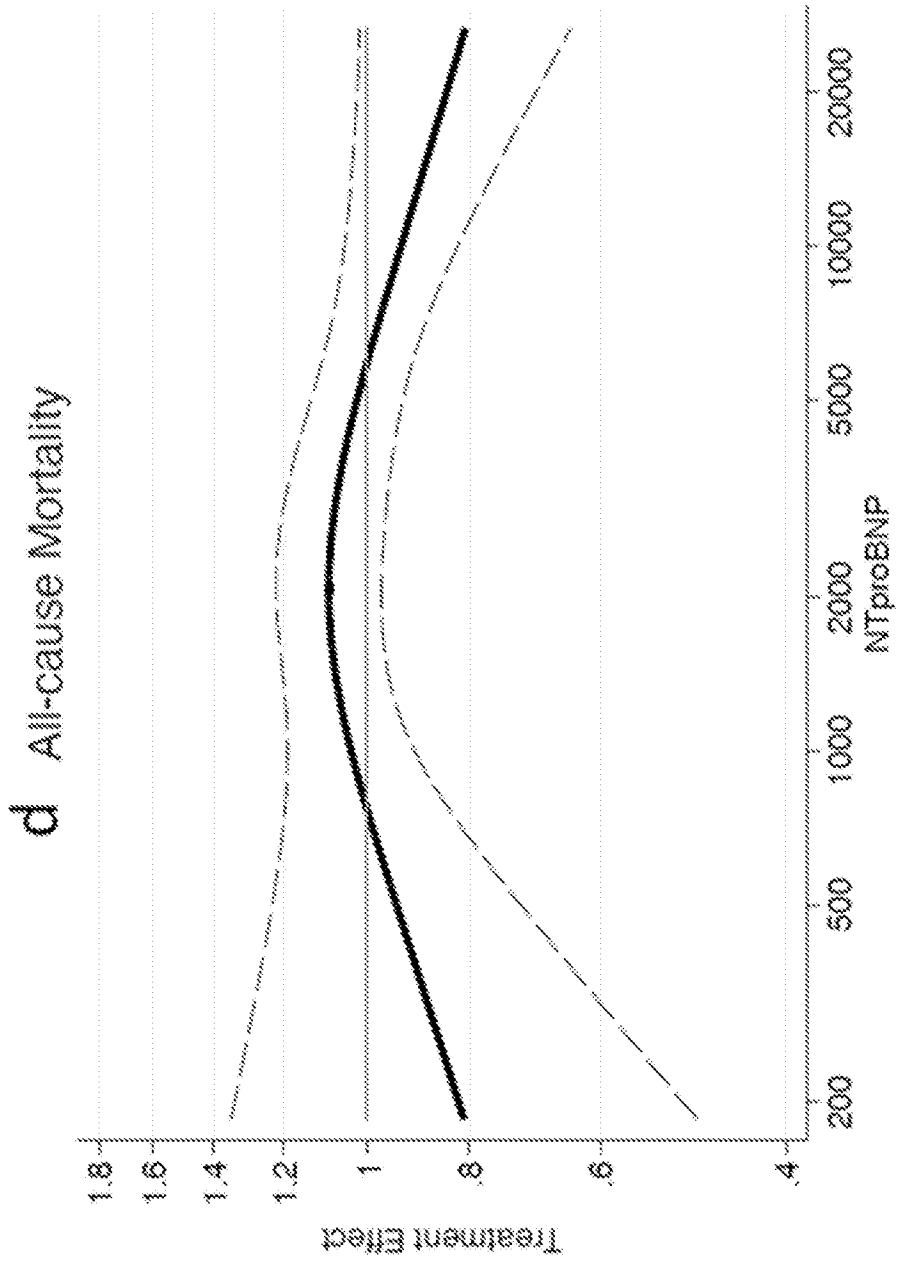


FIGURE 19D

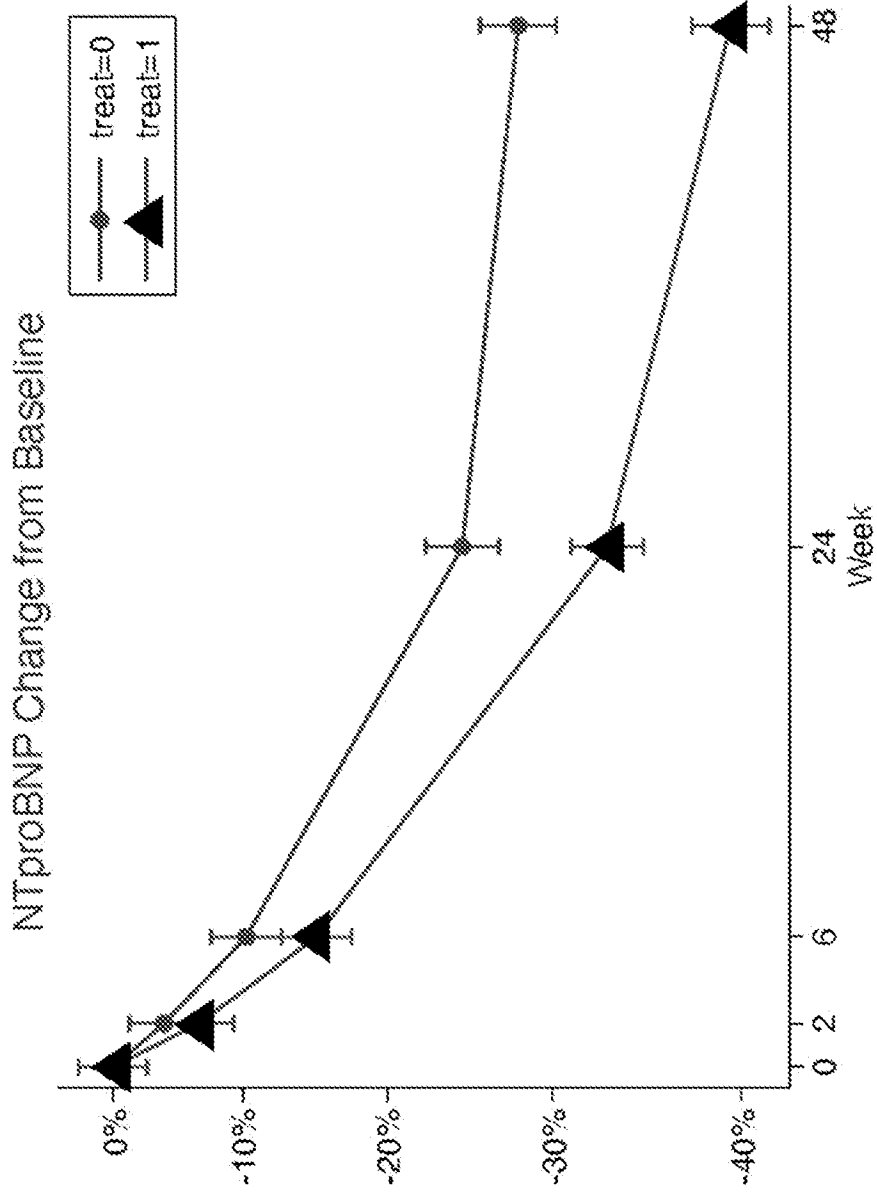


FIGURE 20A

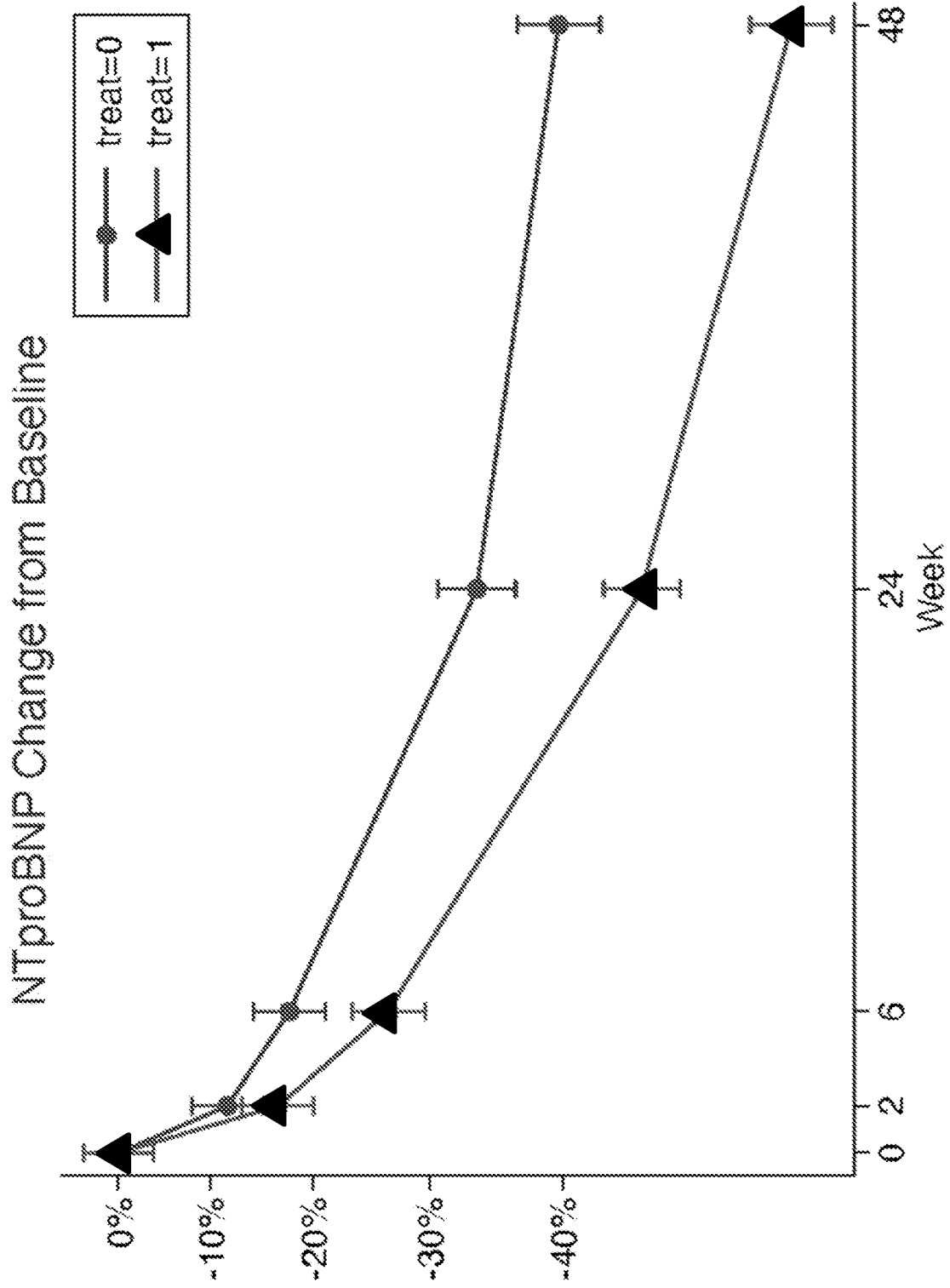


FIGURE 20B

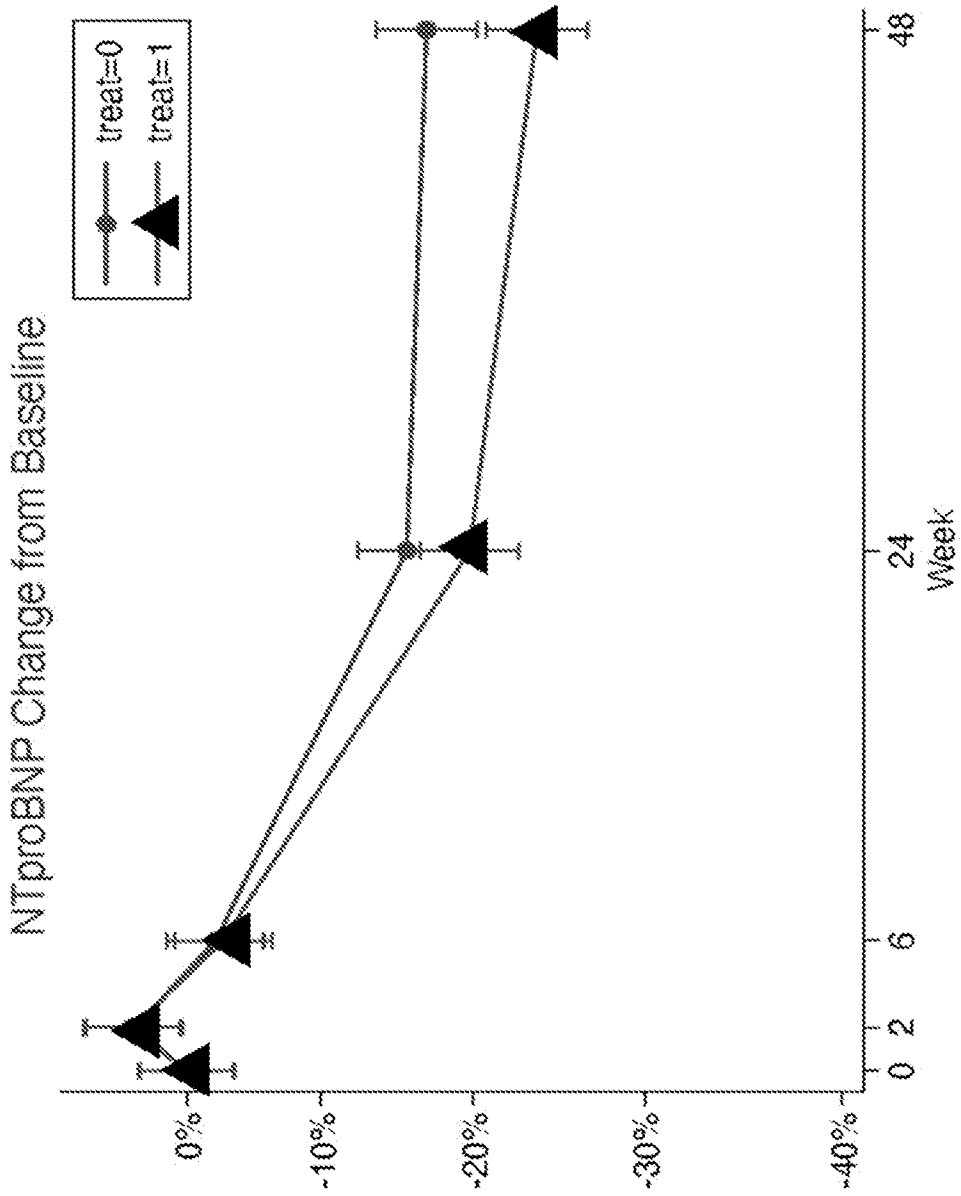


FIGURE 20C

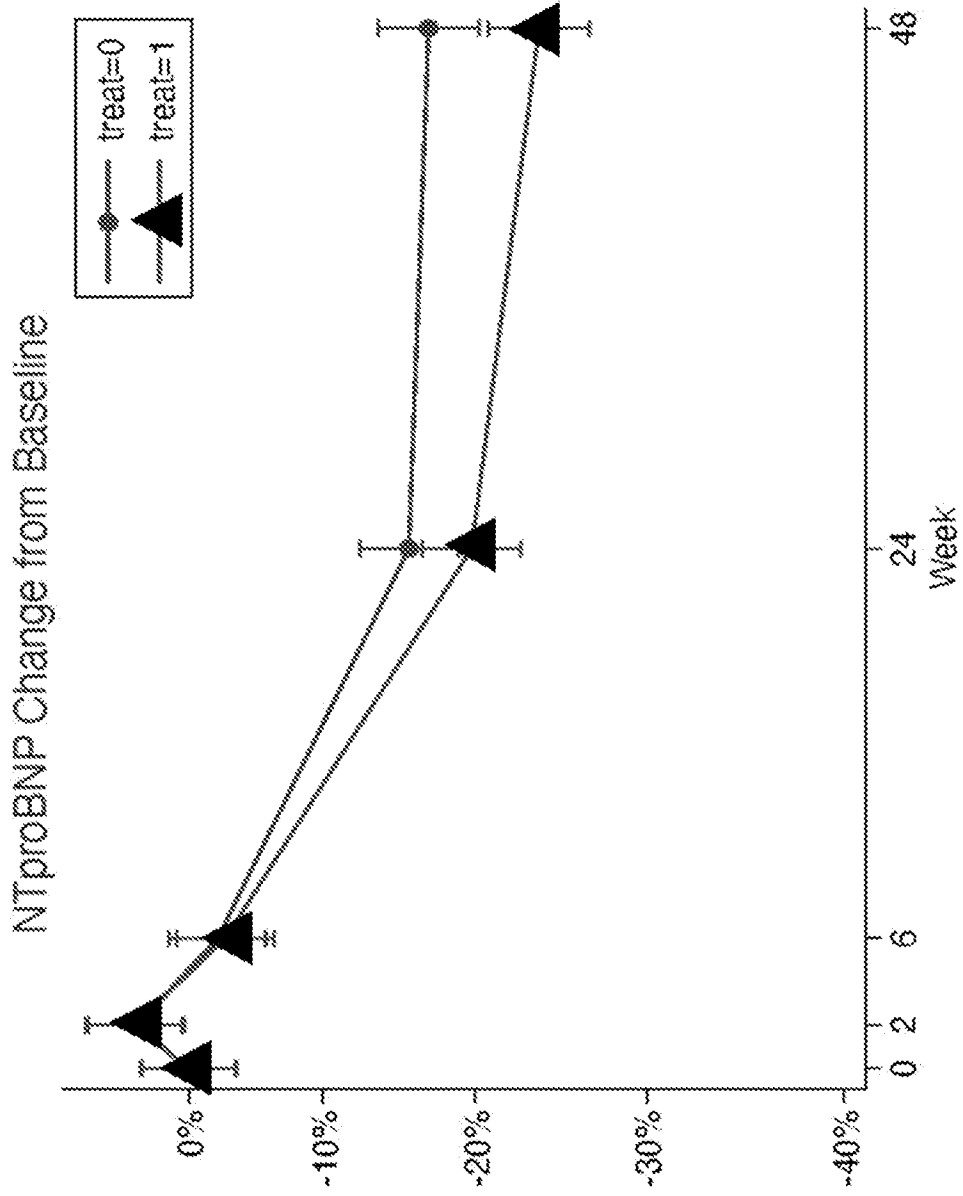


FIGURE 20D

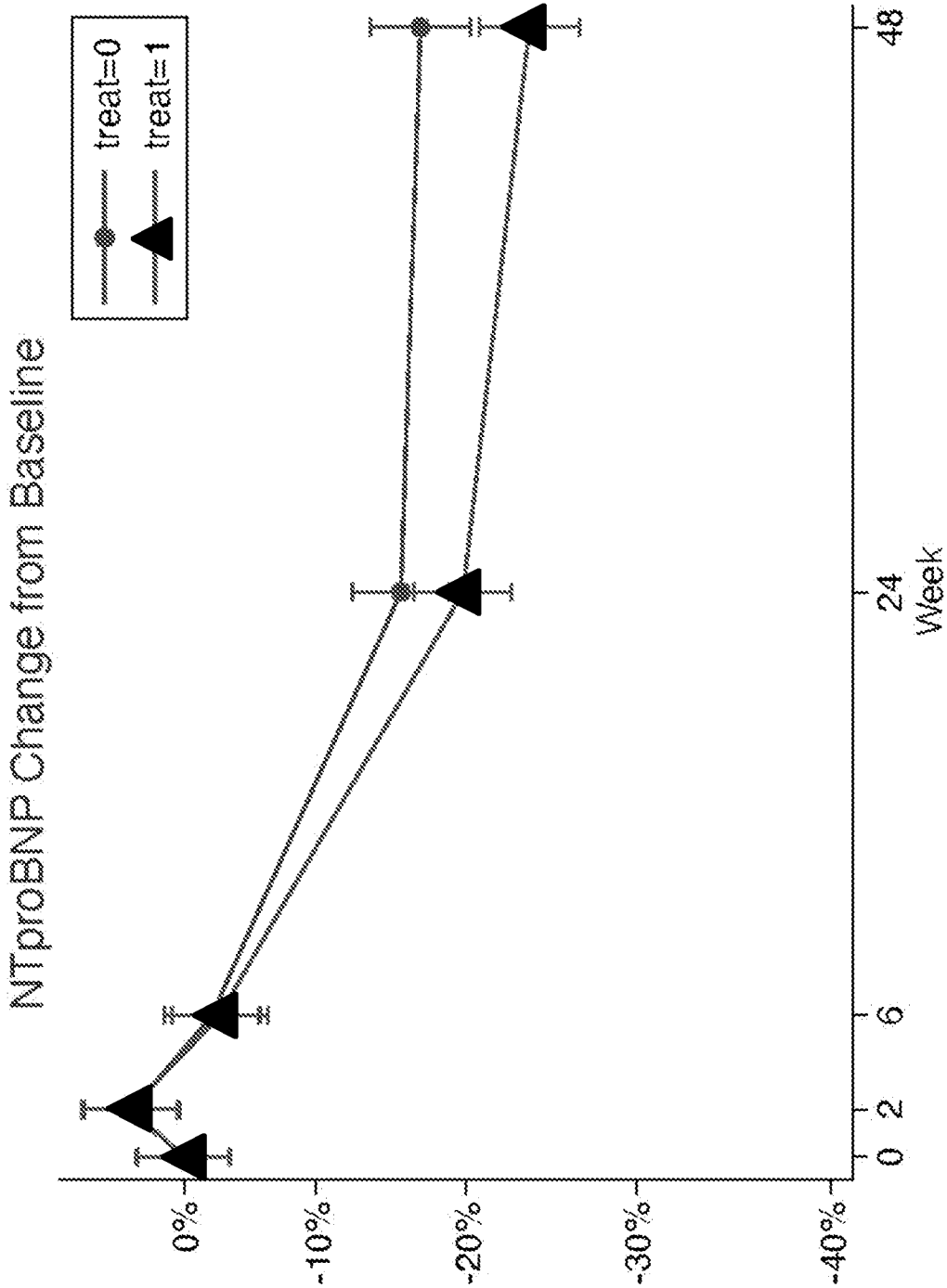


FIGURE 20E

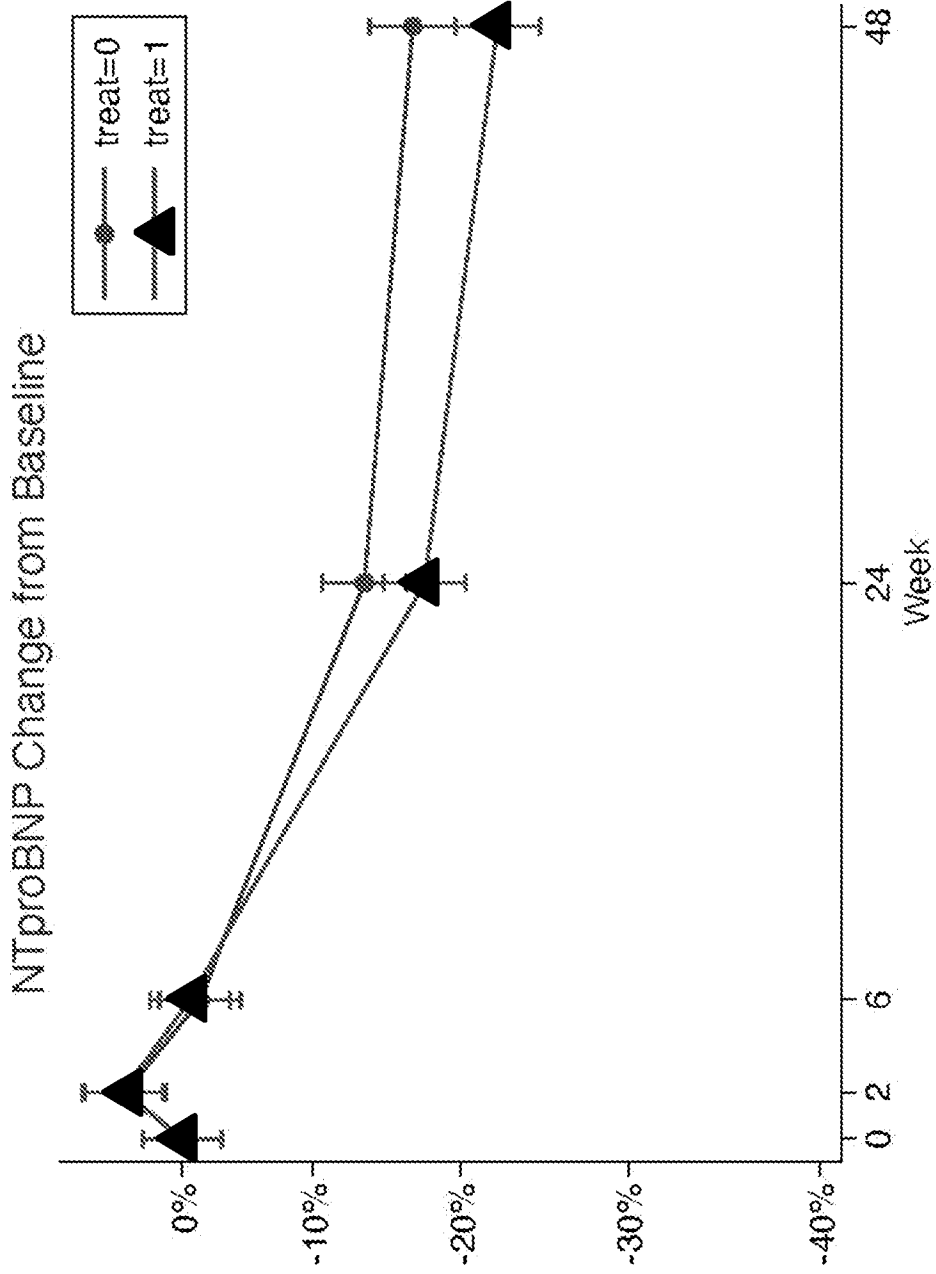


FIGURE 20F

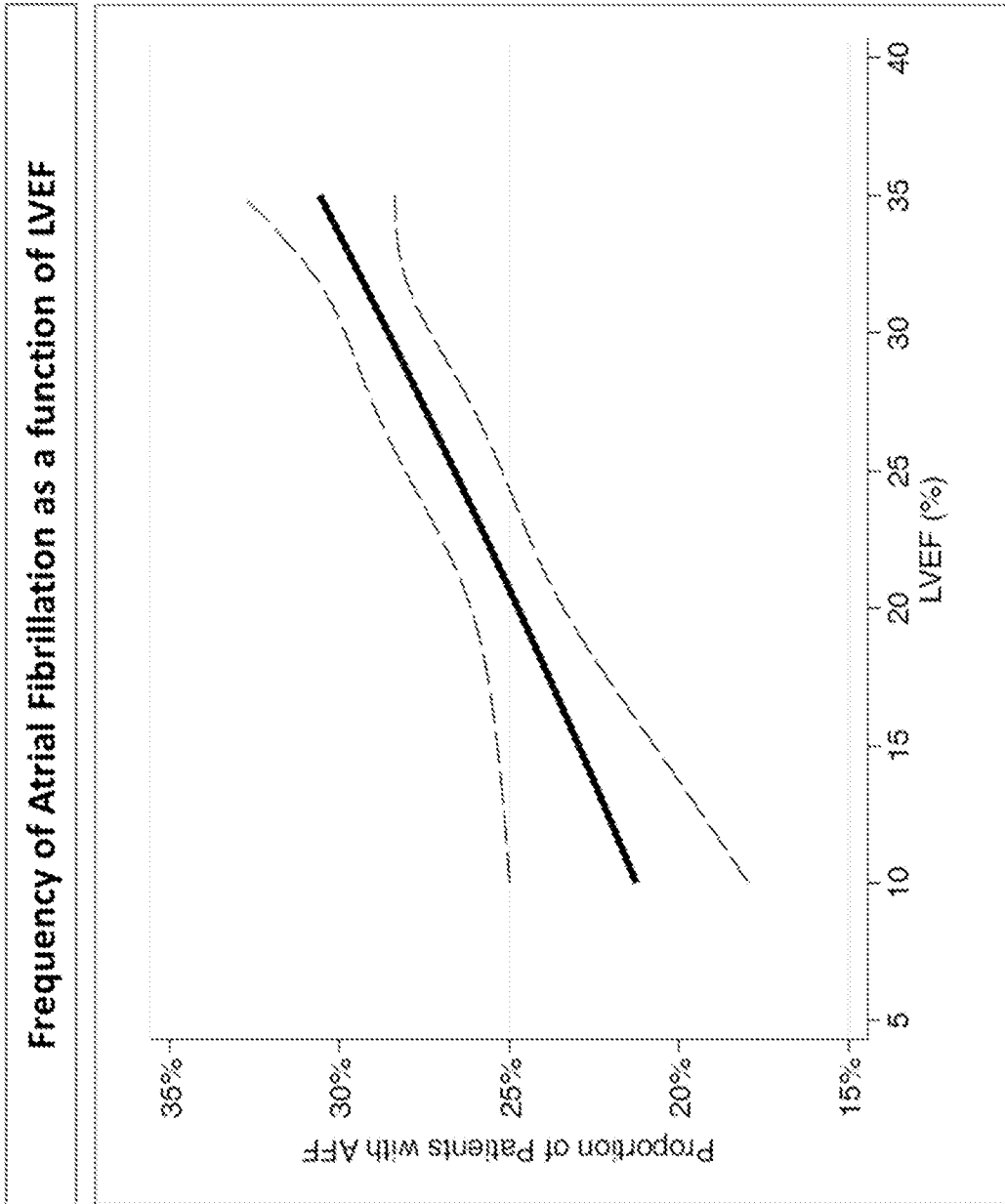


FIGURE 21A

981/2974 1103/3013

542/1146 504/1099

**Primary Endpoint by AFF Status and Digoxin Use**

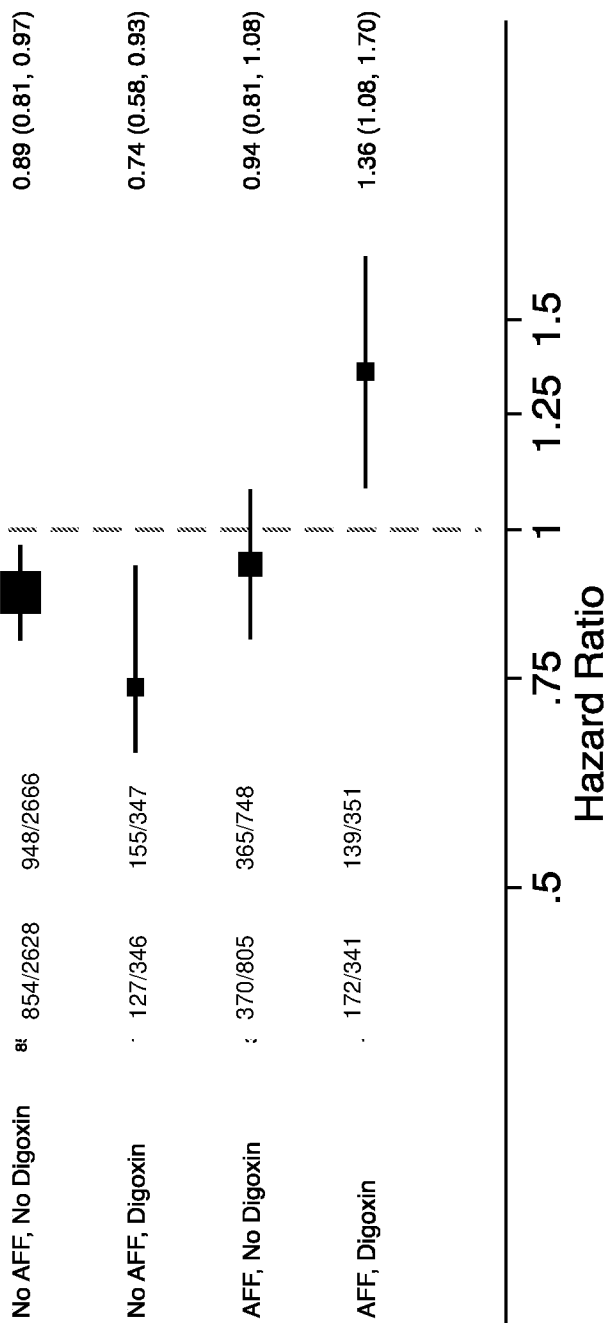


FIGURE 21B

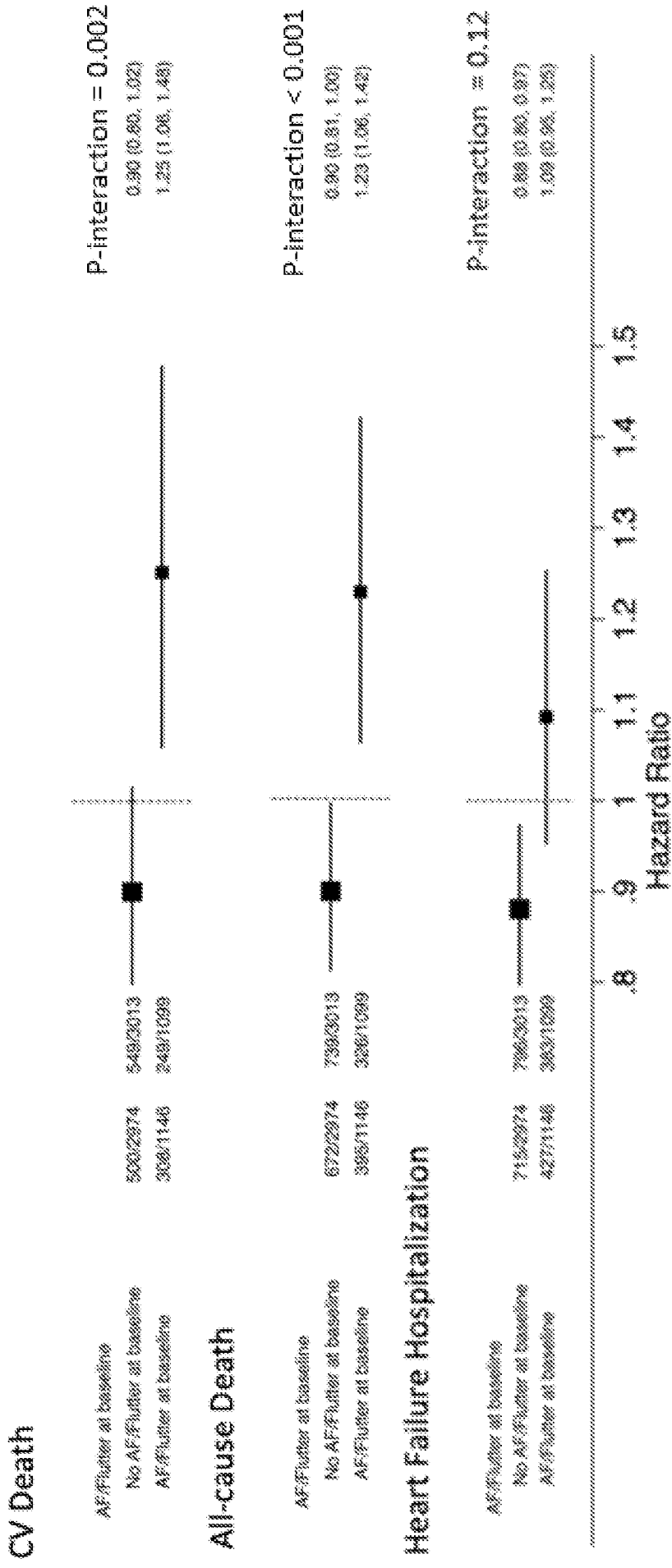
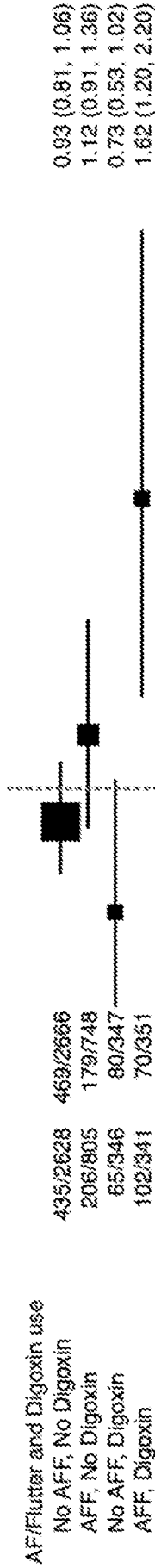
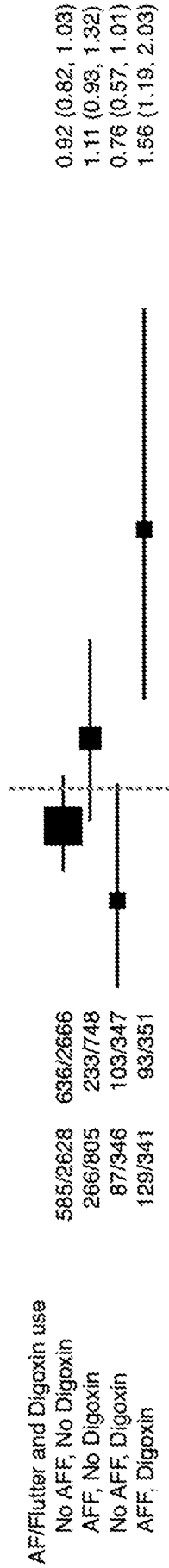


FIGURE 21C

CV Death



All-cause Death



Heart Failure Hospitalization

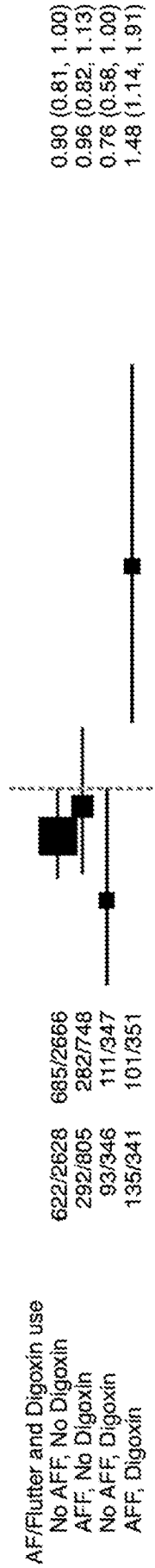


FIGURE 21D

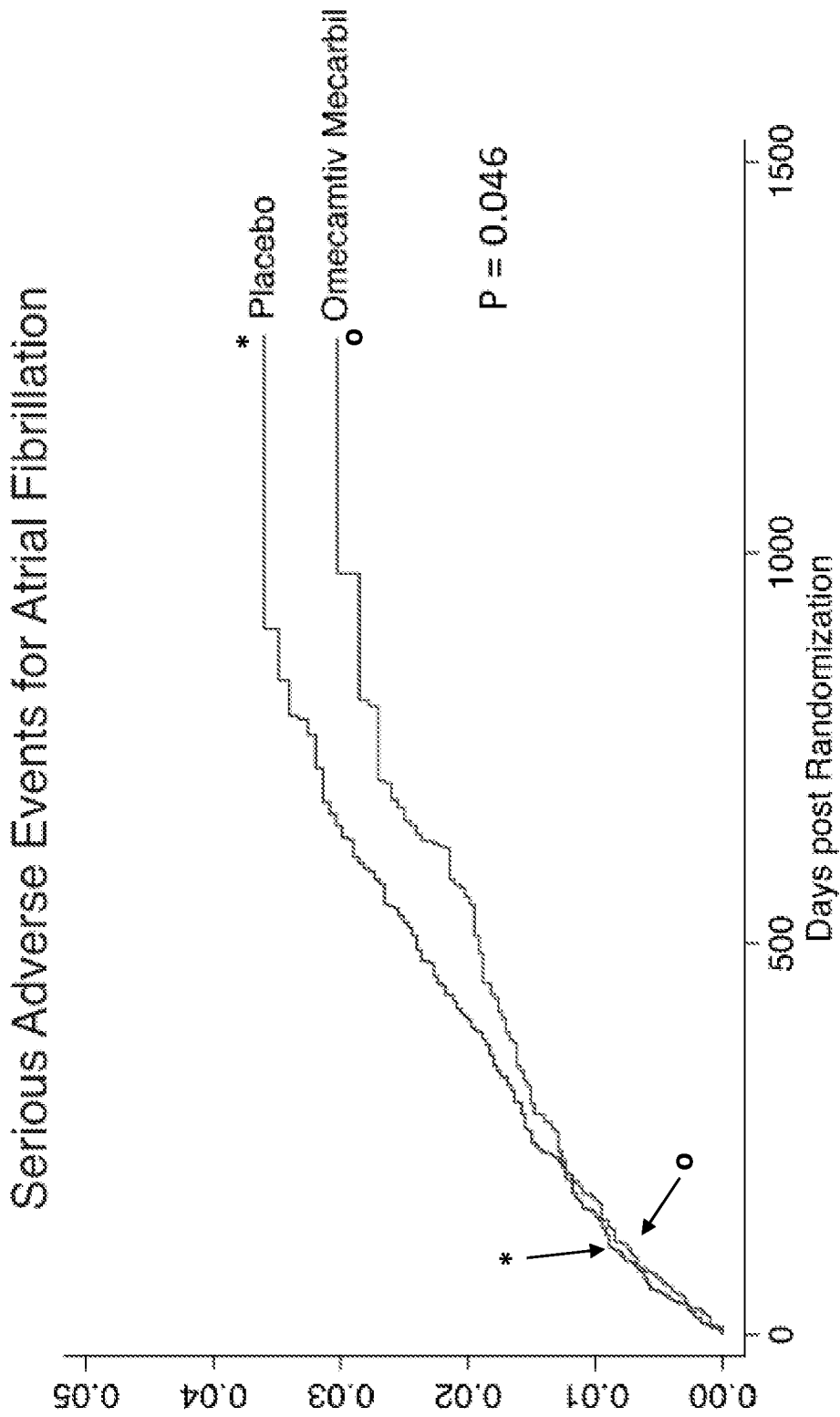


FIGURE 21E

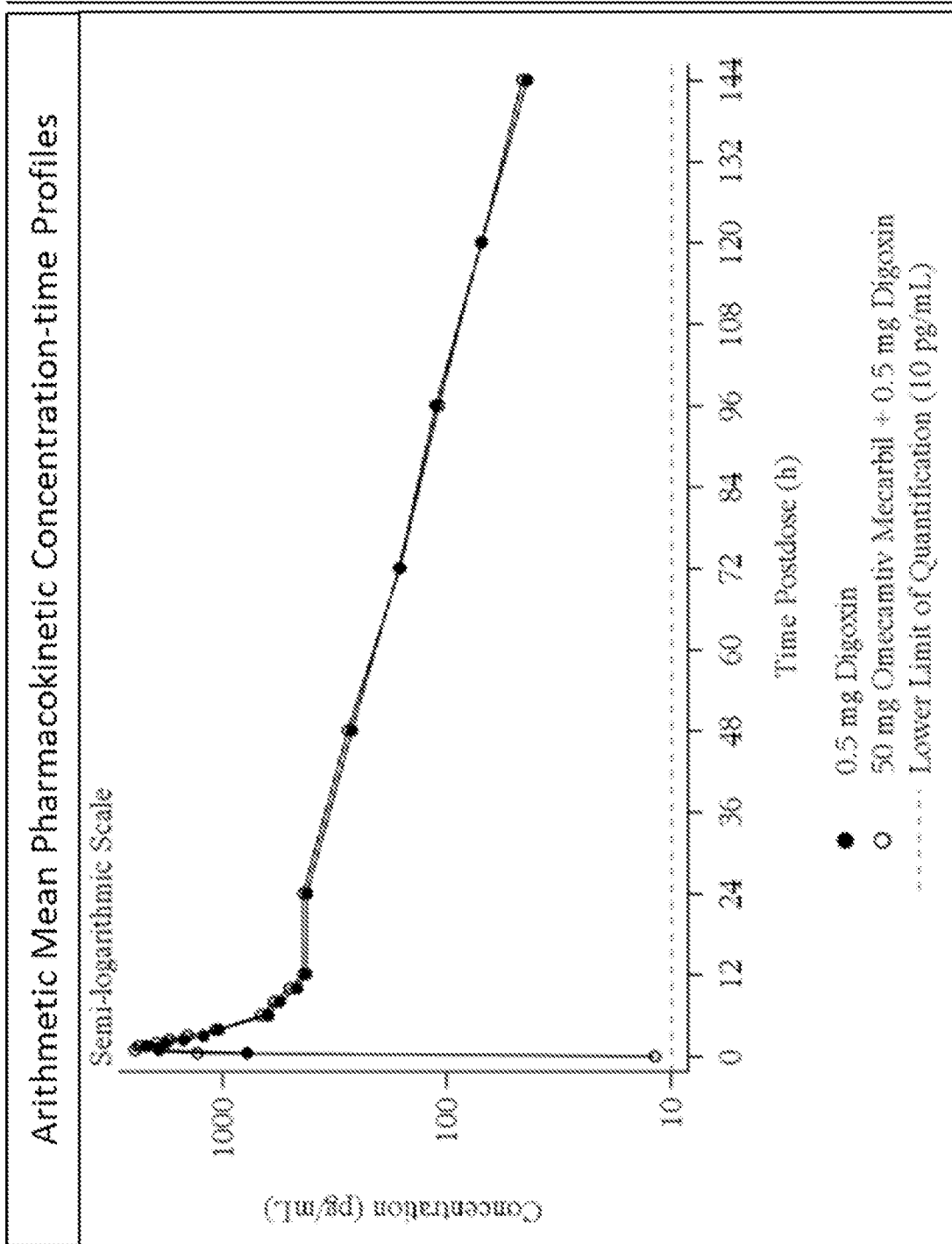


FIGURE 21F

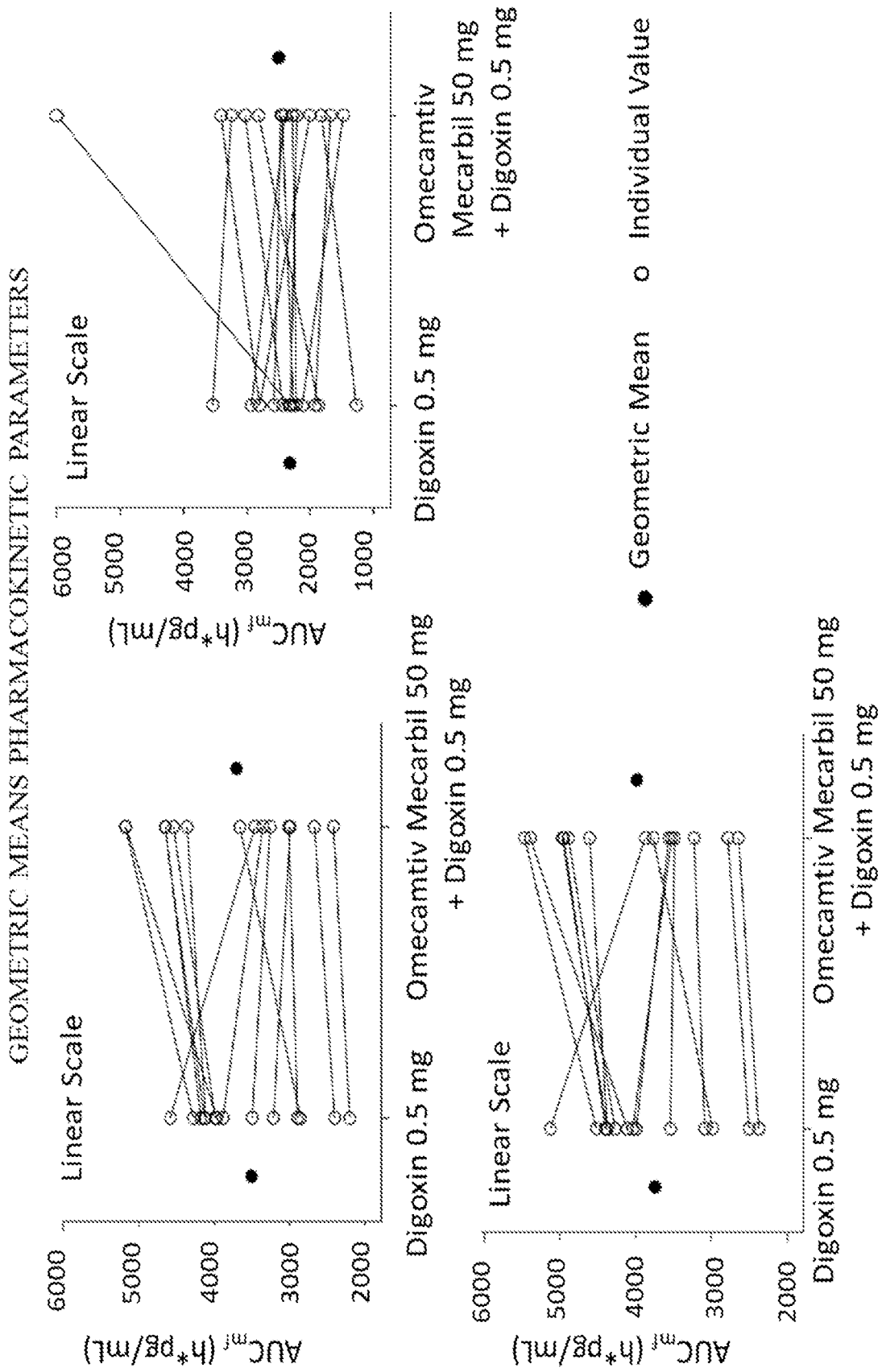


FIGURE 21G

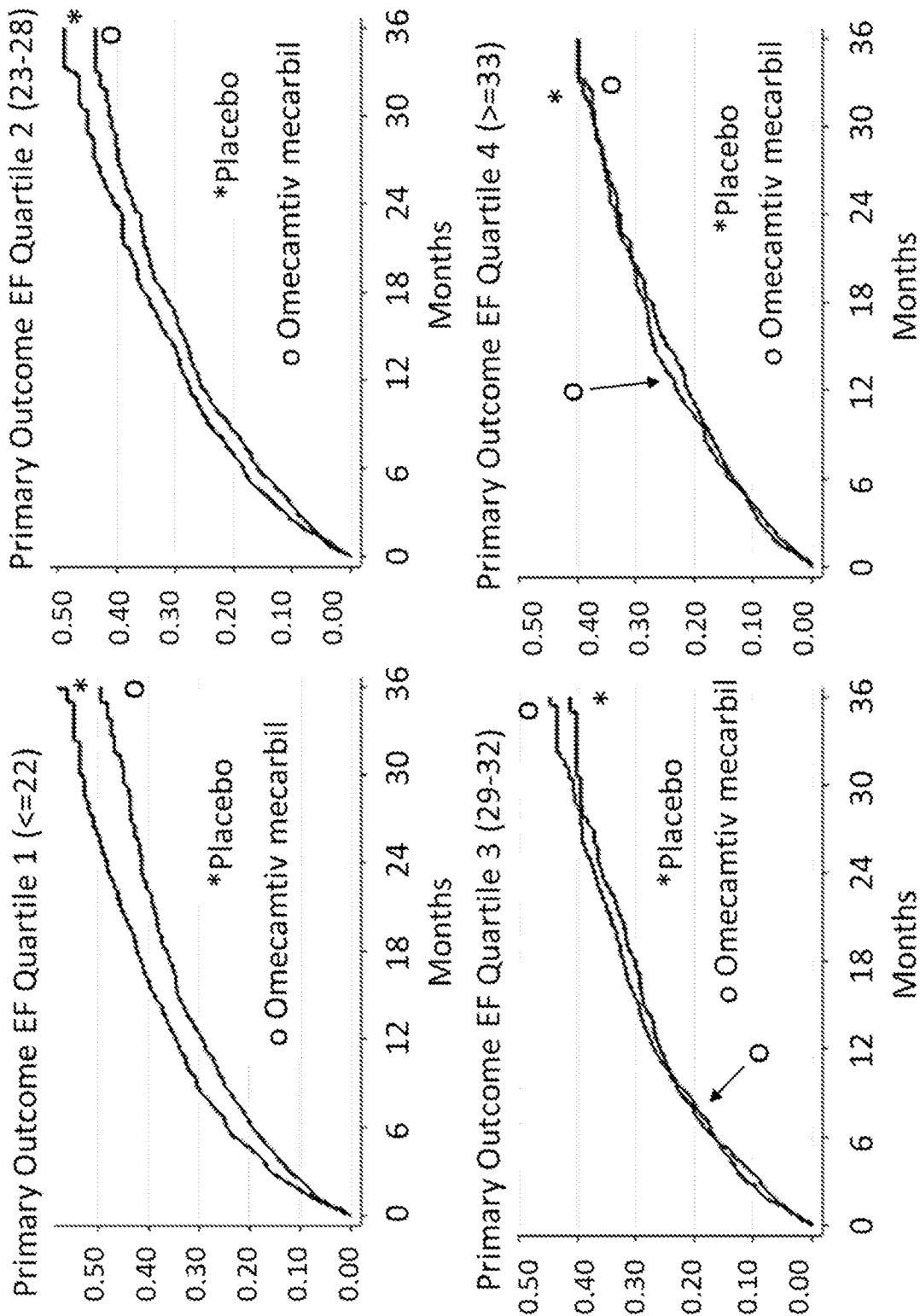


FIGURE 22

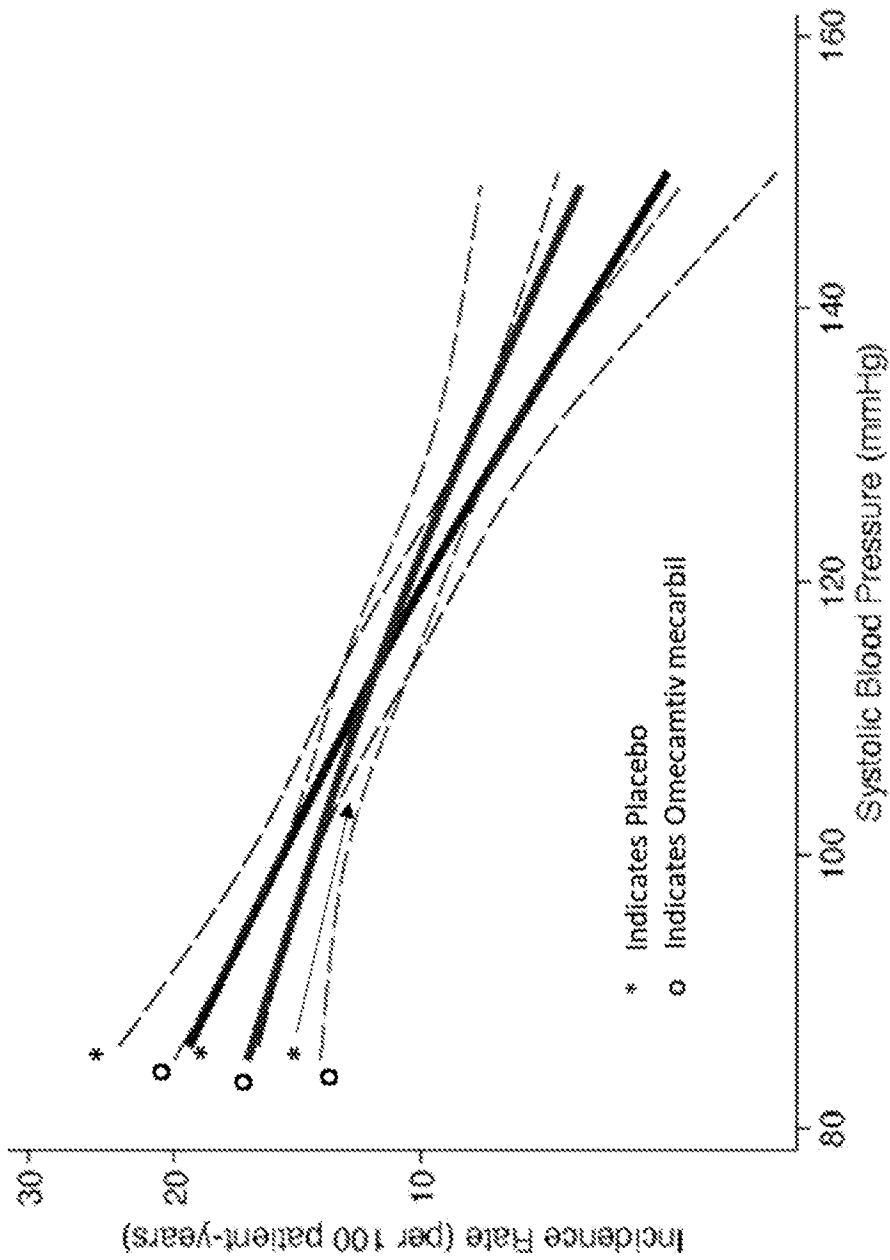


FIGURE 23A

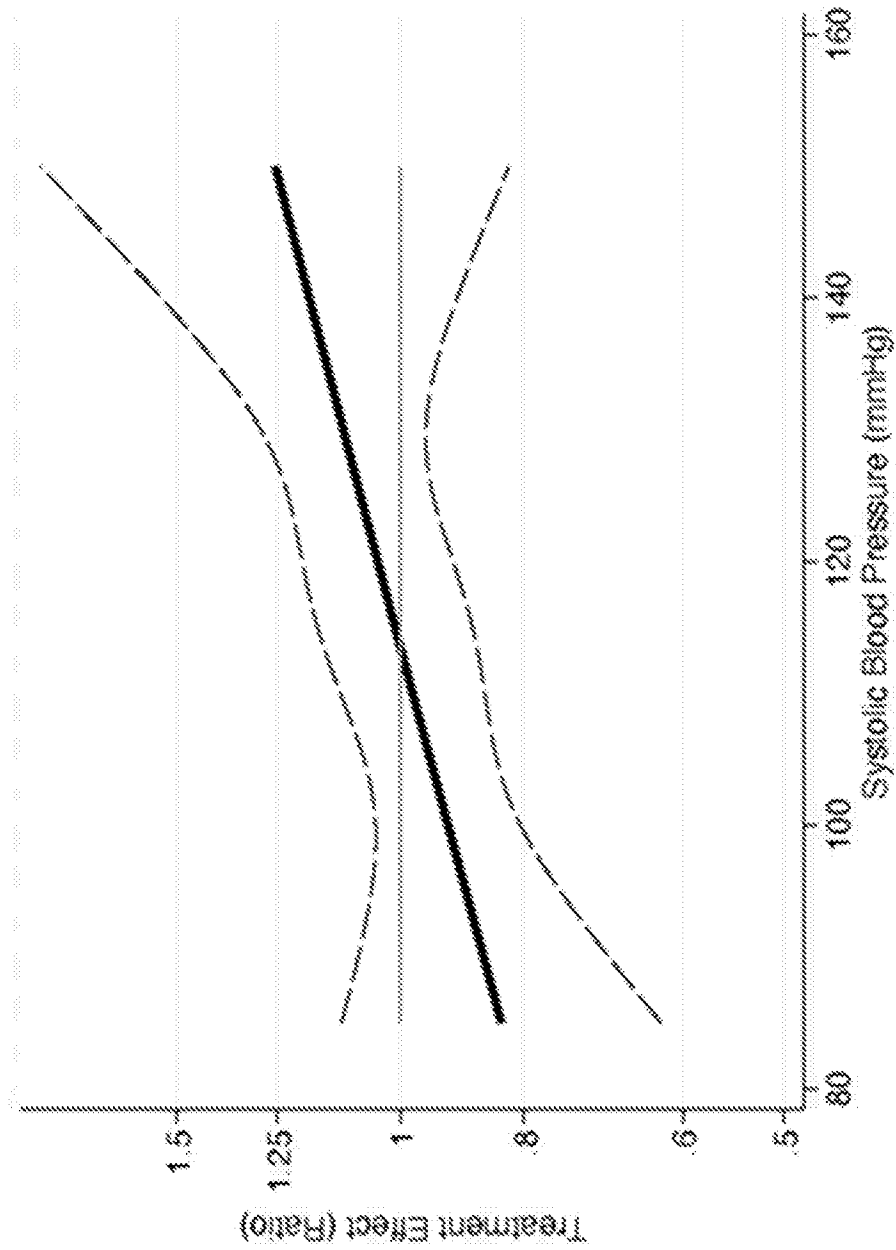


FIGURE 23B

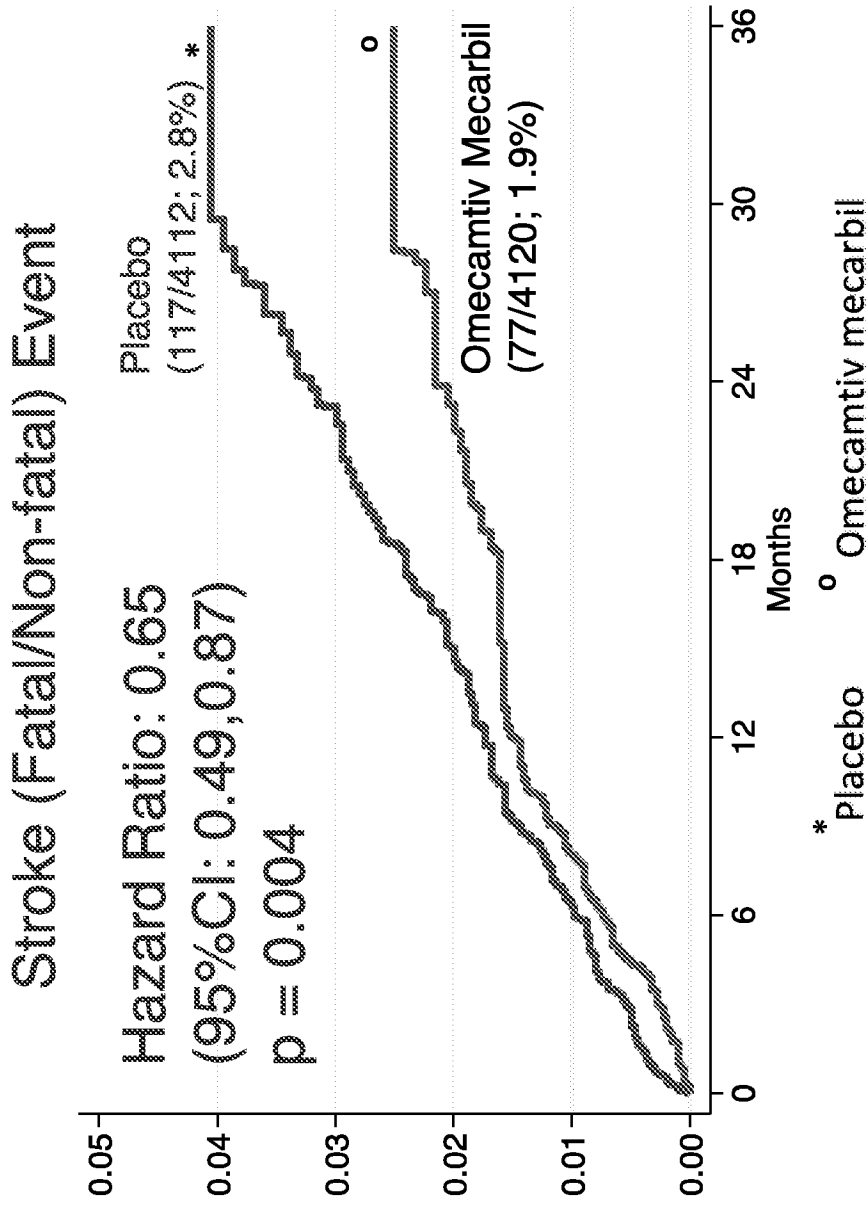


FIGURE 24

Interaction Effect, p= 0.01

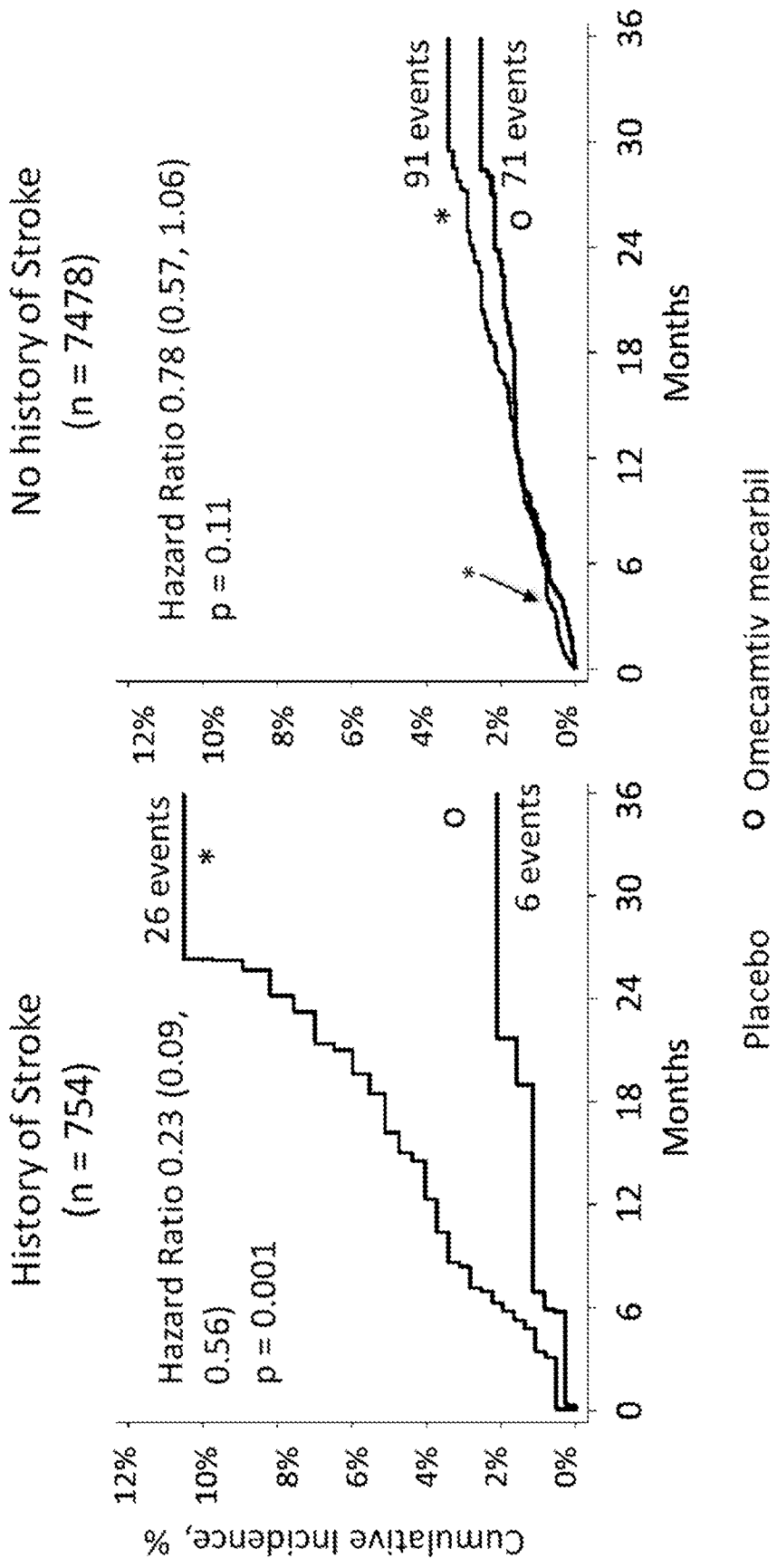


FIGURE 25

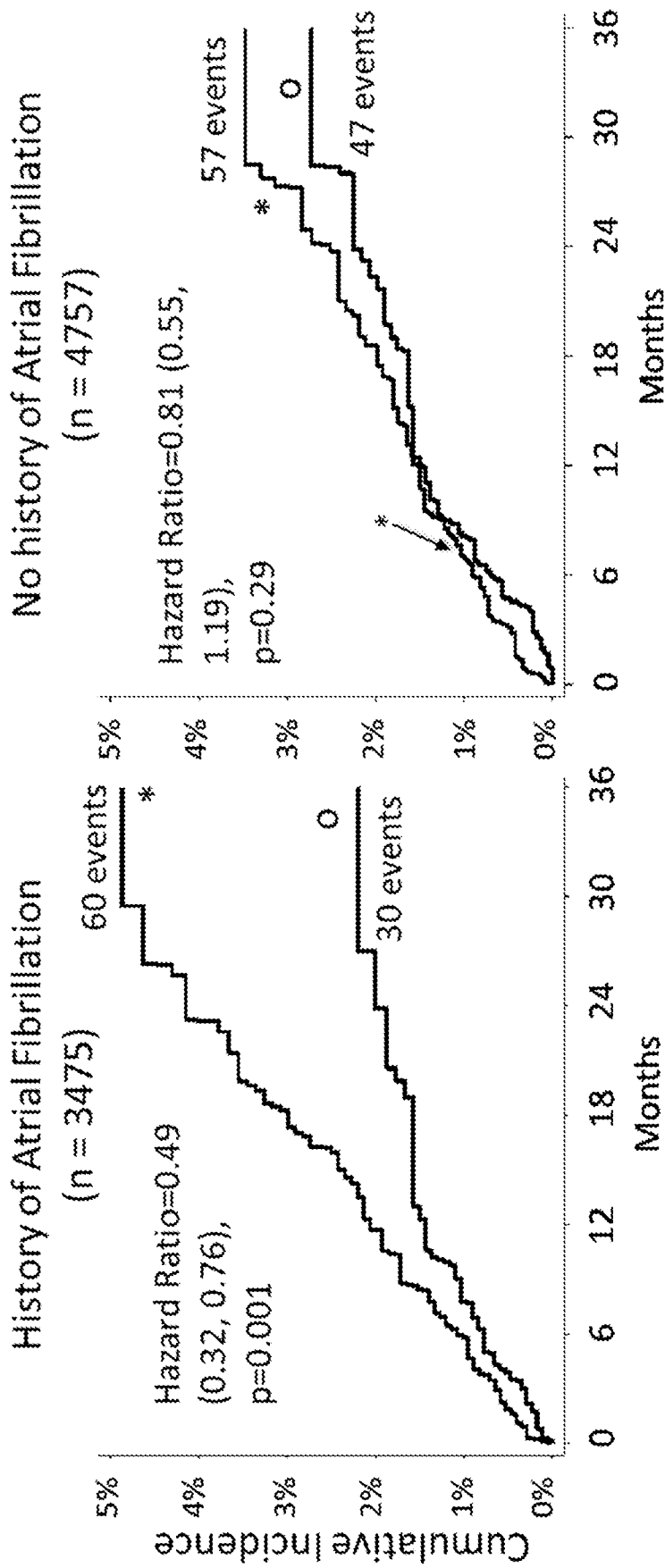


FIGURE 26

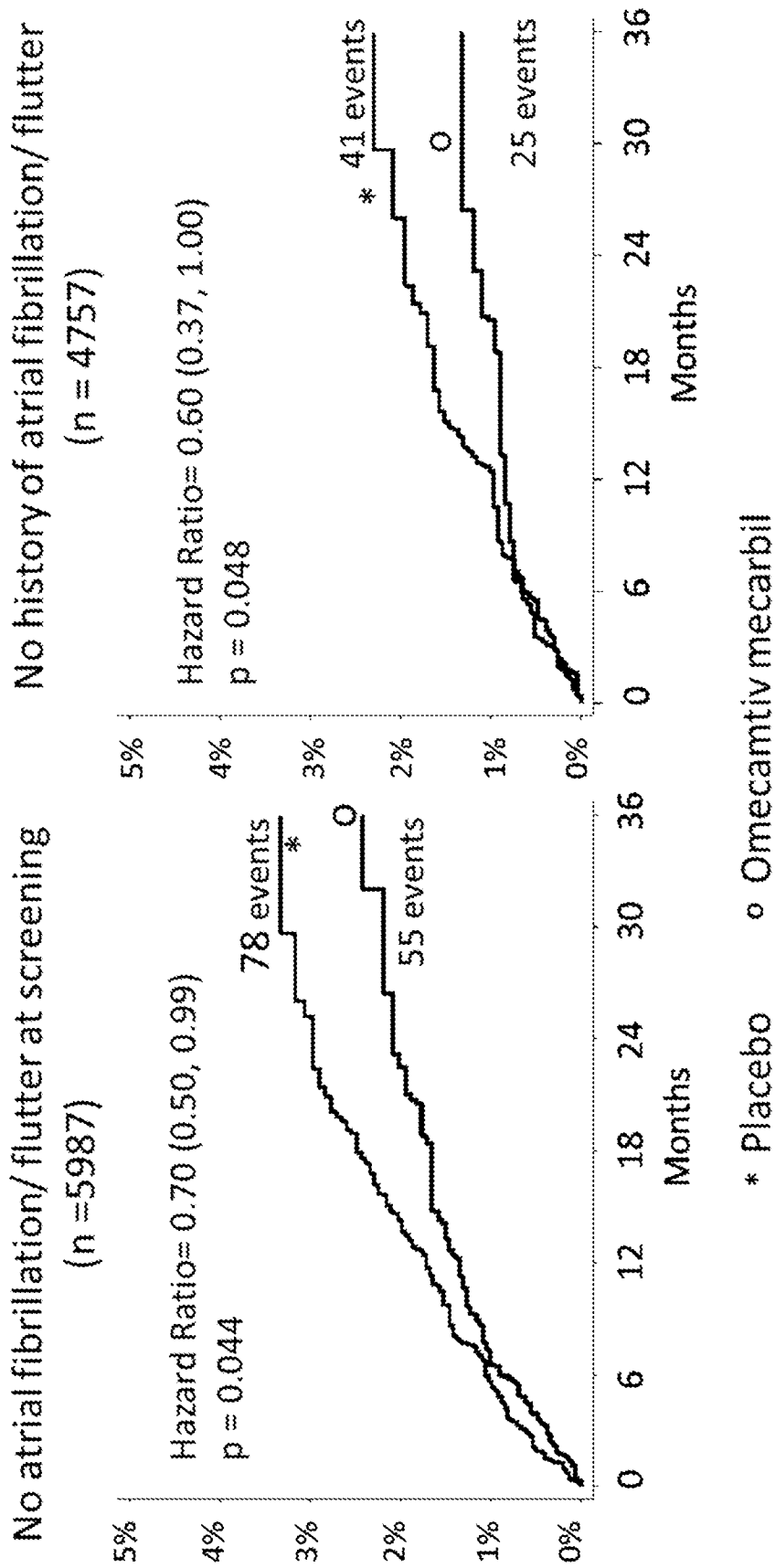


FIGURE 27