

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 402**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

C07K 16/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2015 PCT/US2015/040754**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16011256**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2015 E 15753227 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3169353**

54 Título: **Métodos de tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe)**

30 Prioridad:

16.07.2014 US 201462025362 P

28.08.2014 US 201462043144 P

17.11.2014 US 201462080717 P

23.03.2015 EP 15305419

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.08.2020

73 Titular/es:

SANOBI BIOTECHNOLOGY (50.0%)

54 rue La Boétie

75008 Paris, FR y

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

BACCARA-DINET, MARIE;

HANOTIN, CORINNE;

BESSAC, LAURENCE;

CHAUDHARI, UMESH;

PORDY, ROBERT;

SASIELA, WILLIAM y

SCHWEMMER GIPE, DANIEL A.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 779 402 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos de tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe)

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere al campo de los tratamientos terapéuticos de enfermedades y trastornos que están asociados con niveles elevados de lípidos y lipoproteínas. Más específicamente, la invención se refiere al uso de inhibidores de PCSK9 para tratar pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que no están controlados adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente.

ANTECEDENTES

10 La hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) es un trastorno hereditario del metabolismo de los lípidos que predispone a los individuos afectados a enfermedad cardiovascular (CV). Los pacientes con HFhe tienen normalmente niveles muy altos de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) - frecuentemente >190 mg/dL en el momento del diagnóstico - que están asociados con alto riesgo de enfermedad CV prematura. Los resultados de los estudios de observación han mostrado que el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) se reduce en pacientes con HFhe que reciben terapia con estatinas; sin embargo, incluso con tratamiento, el riesgo de ECC es aún mayor en
15 pacientes con HFhe que en la población general. A pesar de la disponibilidad de terapia hipolipemiente (THL), aproximadamente 80 % de los pacientes con HFhe no llegan a los niveles recomendados de C-LDL. Dado el elevado riesgo CV en la población con HFhe, existe una necesidad de proveer a los pacientes de terapia hipocolesterolemiente más intensa.

20 Las actuales medicaciones reductoras de C-LDL incluyen estatinas, inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo, ezetimiba [EZE]), fibratos, niacina y sequestrantes de ácidos biliares. Las estatinas son las más comúnmente recetadas, ya que han mostrado una mayor capacidad para reducir el C-LDL y reducir los acontecimientos ECC. Sin embargo, muchos pacientes en riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) tienen colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) mal controlado a pesar de la terapia con estatinas. Se han usado los anticuerpos contra PCSK9 alirocumab y evolocumab en ensayos de fase clínica 2 para tratar pacientes con HFhe (Stein et al., N Engl J Med 2012;366:1108-18; Kastelein et al., Cardiovasc Drugs Ther (2014) 28:281-289), pero no se investigaron grupos de
25 pacientes de riesgo más alto con antecedentes de enfermedad cardiovascular documentada. Dichos pacientes han sido tratados con estatinas complementadas con fármacos adicionales tales como ezetimiba (Sniderman et al., JACC Vol. 63, No. 19, 2014:1935-47).

BREVE SUMARIO

30 La presente invención proporciona un inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) para su uso en el tratamiento de hipercolesterolemia en un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) que tiene una concentración de C-LDL en suero superior o igual a 70 mg/dL a pesar de tomar una dosis diaria estable de estatina durante al menos 4 semanas, y antecedentes de enfermedad cardiovascular documentada, en donde el inhibidor de PCSK9 es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a
35 PCSK9 humano y comprende una HCVR y una LCVR que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1 y 6, respectivamente.

40 Según un aspecto, los usos de la presente invención comprenden administrar una o más dosis del inhibidor de PCSK9 al paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que no está controlado adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente (es decir, hipercolesterolemia que no está controlado adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada en ausencia de un inhibidor de PCSK9, con o sin otra terapia modificadora de lípidos). Según ciertas realizaciones de la presente invención, el inhibidor de PCSK9 se administra al paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica como una terapia complementaria a la terapia con estatinas existente del paciente con o sin otra terapia hipolipemiente.

45 Según otro aspecto, los usos de la presente invención comprenden seleccionar un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que no está controlado adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente (por ejemplo, una terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada), y administrar al paciente una o más dosis de un inhibidor de PCSK9 en combinación con (es decir, "además de") la terapia con estatinas.

50 Se desvela además un método de tratamiento de un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) que no está controlado adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente administrando una o más dosis de un inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) al paciente, en donde el paciente presenta control inadecuado de la hipercolesterolemia a pesar del tratamiento con la terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente en ausencia del inhibidor de PCSK9.

5 Se desvela además un método de reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) que no está controlado adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente administrando una o más dosis de un inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) al paciente, en donde el paciente presenta control inadecuado de la hipercolesterolemia a pesar del tratamiento con la terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente en ausencia del inhibidor de PCSK9.

10 Se desvela además un método de tratamiento de hipercolesterolemia en un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) que no está controlado adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente administrando una o más dosis de un inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) al paciente, en donde el paciente presenta control inadecuado de la hipercolesterolemia a pesar del tratamiento con la terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente en ausencia del inhibidor de PCSK9.

15 Se desvela además un método de mejora del nivel en suero de uno o más componentes lipídicos en un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) que no está controlado adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente administrando una o más dosis de un inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) al paciente, en donde el paciente presenta control inadecuado del componente lipídico a pesar del tratamiento con la terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente en ausencia del inhibidor de PCSK9. En ciertos aspectos, existe una disminución en el nivel en suero de un componente lipídico seleccionado del grupo que consiste en C-LDL, Apo B, C no HDL, colesterol total, Lp(a) y triglicéridos. En ciertos aspectos, existe un aumento en el nivel en suero de un componente lipídico seleccionado del grupo que consiste en C-HDL y Apo A1.

20 El diagnóstico de HFhe se puede hacer por o genotipificación o por criterios clínicos. En algunos aspectos, los criterios clínicos es o los Criterios de Diagnóstico del Simon Broome Register para Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica, o los criterios de la OMS/Dutch Lipid Network con una puntuación >8.

25 En ciertos aspectos de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a PCSK9 se administra al paciente a una dosis de aproximadamente 75 mg a una frecuencia de una vez cada dos semanas. En algunos aspectos, la dosis de aproximadamente 75 mg se mantiene si el C-LDL del paciente medido después de cinco o más dosis es <70 mg/dL. En algunos aspectos, la dosis de aproximadamente 75 mg se interrumpe si el C-LDL del paciente medido después de cinco o más dosis sigue siendo ≥ 70 mg/dL, y el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a PCSK9 se administra posteriormente al paciente a una dosis de aproximadamente 150 mg a una frecuencia de una vez cada dos semanas. En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a PCSK9 se administra al paciente a una dosis de aproximadamente 150 mg a una frecuencia de una vez cada dos semanas.

35 En ciertos aspectos de la invención, el inhibidor de PCSK9 se administra al paciente en combinación con la terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada. En algunos aspectos, la terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada comprende una dosis diaria de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg de atorvastatina. En algunos aspectos, la terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada comprende una dosis diaria de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg de rosuvastatina. En algunos aspectos, la terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada comprende una dosis diaria de aproximadamente 80 mg de simvastatina.

40 En ciertos aspectos de la invención, el inhibidor de PCSK9 se administra al paciente en combinación con la otra terapia hipolipemiente.

45 En ciertos aspectos de la invención, el método mejora al menos un parámetro asociado a hipercolesterolemia seleccionado del grupo que consiste en: (a) reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) del paciente en al menos 40 %; (b) reducción de la apolipoproteína B (ApoB) del paciente en al menos 30 %; (c) reducción del colesterol no de las lipoproteínas de alta densidad (C no HDL) del paciente en al menos 40 %; (d) reducción del colesterol total del paciente en al menos 20 %; (e) aumento del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) del paciente en al menos 3 %; (f) reducción de los triglicéridos del paciente en al menos 5 %; (g) reducción de la lipoproteína a (Lp(a)) del paciente en al menos 20 %; y (h) aumento de la apolipoproteína A1 del paciente en al menos 1 %.

50 Otras realizaciones de la presente invención serán evidentes a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La **Figura 1** es una representación gráfica del diseño del estudio para ODYSSEY FH I (Ejemplo 2).

55 La **Figura 2** es un gráfico que muestra el cambio en porcentaje medio de MC de C-LDL calculado desde el nivel inicial con el tiempo para el tratamiento con alirocumab o placebo en la población IDT en el estudio ODYSSEY

FH I (Ejemplo 2). Se toman las medias de mínimos cuadrados (MC) y los errores estándar (DE) del análisis MMRM (modelo de efectos mixtos con medidas repetidas).

La **Figura 3** es una representación gráfica del diseño del estudio para ODYSSEY FH II (Ejemplo 3).

5 La **Figura 4** es un gráfico que muestra el cambio en porcentaje medio de MC (+/- EE) de C-LDL desde el nivel inicial con el tiempo para la población IDT en el estudio ODYSSEY FH II (Ejemplo 3). Se toman las medias de mínimos cuadrados (MC) y los errores estándar (EE) del análisis MMRM (modelo de efectos mixtos con medidas repetidas).

10 La **Figura 5** es un gráfico que muestra el cambio en porcentaje medio de MC (+/- EE) de C-LDL desde el nivel inicial durante el periodo de tratamiento de eficacia con el tiempo para la población IDTm en el estudio ODYSSEY FH II (Ejemplo 3).

La **Figura 6** es una representación gráfica del diseño del estudio para ODYSSEY HIGH FH (Ejemplo 4). Los marcadores en el diseño del estudio se definen como sigue: FU: seguimiento; HFhe, hipercolesterolemia familiar heterocigótica; THL, terapia hipolipemiante; OLE, extensión de etiqueta abierta.

15 La **Figura 7** es un gráfico que muestra el cambio en porcentaje medio de MC de C-LDL calculado desde el nivel inicial con el tiempo para el tratamiento con alirocumab o placebo en la población IDT en el estudio ODYSSEY HIGH FH (Ejemplo 4). Se toman las medias de mínimos cuadrados (MC) y los errores estándar (EE) del análisis MMRM (modelo de efectos mixtos con medidas repetidas).

20 La **Figura 8** es un gráfico que muestra los valores de C-LDL calculado medio de MC (EE) frente al tiempo para los estudios ODYSSEY FH I y FH II. Los valores indicados en el gráfico son el cambio en % medio de MC desde el nivel inicial hasta la Semana 24 y Semana 52.

La **Figura 9** es un gráfico que muestra los valores de C-LDL calculado medio de MC (EE) frente al tiempo para los estudios ODYSSEY FH I y FH II. Los valores indicados debajo del gráfico son los números de pacientes analizados en los diversos momentos de tiempos.

25 La **Figura 10** es un gráfico que muestra los niveles de C-LDL con el tiempo en pacientes con alirocumab según si la dosis aumentó hasta 150 mg Q2W o se mantuvo a 75 mg Q2W (análisis IDT).

30 La **Figura 11** representa gráficos que muestran los análisis de subgrupos de reducciones de C-LDL desde el nivel inicial hasta la Semana 24 (alirocumab frente a placebo) según las características demográficas y las características de nivel inicial (A), uso de estatina/THL (B), y lípidos en el nivel inicial (C) (análisis IDT; datos agrupados de FH I y FH II). La enfermedad renal crónica (ERC) moderada se definió como una tasa de filtración glomerular estimada de ≥ 30 y ≤ 60 mL/min/1,73 m². En FH I, 20/323 y 9/163 pacientes en los brazos de alirocumab y placebo tuvieron ERC moderada en el nivel inicial. Los valores correspondientes en FH II fueron 2/167 y 1/82. Dosis de estatina de "alta intensidad" se refiere a atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg.

La **Figura 12** es una representación gráfica de la disposición de pacientes en el estudio ODYSSEY HIGH FH.

35 La **Figura 13** es un gráfico que muestra el cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24 en los niveles de C-LDL por pacientes individuales en el estudio ODYSSEY HIGH FH. Todos los pacientes estuvieron con una estatina de fondo (al nivel máximo tolerado). Un subconjunto de pacientes también recibió una terapia hipolipemiante adicional.

40 La **Figura 14** representa los gráficos que muestran los valores de C-LDL calculado medio de MC (EE) frente al tiempo para el estudio ODYSSEY HIGH FH. En la parte A., los valores indicados en el gráfico son los valores de % medio de MC % (en mg/dL) en la Semana 24 y Semana 52. En la parte B., los valores indicados en el gráfico son los valores de % medio de MC % (en mg/dL) en la Semana 24 y semana 78. Todos los pacientes estuvieron con una estatina de fondo (al nivel máximo tolerado). Un subconjunto de pacientes también recibió una terapia hipolipemiante adicional.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

45 Se debe entender que la presente invención no se limita a los métodos particulares y las condiciones experimentales descritas, ya que dichos métodos y condiciones pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en el presente documento es con el fin de describir aspectos particulares solo, y no pretende ser limitante, puesto que el alcance de la presente invención solo se limitará por las reivindicaciones adjuntas.

50 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto habitual en la técnica a la que pertenece la presente divulgación. Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se usa en referencia a un valor numérico citado particular, significa que el valor puede variar desde el valor citado en no más 1 %. Por

ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "aproximadamente 100" incluye 99 y 101 y todos los valores intermedios (por ejemplo, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, etc.).

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica no controlada adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente

5 La presente divulgación se refiere, en general, a métodos y composiciones para tratar pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que no están controlados adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente, es decir, hipercolesterolemia no controlada adecuadamente por un régimen terapéutico que comprende una dosis máxima tolerada diaria de una estatina. Como se usa en el presente documento, la expresión "no controlado adecuadamente" en referencia a la hipercolesterolemia significa que la concentración de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en suero del paciente, concentración de colesterol total y/o concentración de triglicéridos no se reduce a un nivel reconocido médicamente aceptable (teniendo en cuenta el riesgo relativo de enfermedad cardíaca coronaria del paciente) después de al menos 4 semanas en un régimen terapéutico que comprende una dosis diaria estable de una estatina. Por ejemplo, "un paciente con hipercolesterolemia que es no controlado adecuadamente por una estatina" incluye pacientes con una concentración de C-LDL en suero superior a aproximadamente 70 mg/dL, 100 mg/dL, 130 mg/dL, 140 mg/dL, o más (dependiendo del riesgo de enfermedad cardíaca subyacente del paciente) después de que el paciente haya estado en un régimen de estatinas diario estable durante al menos 4 semanas.

20 Los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que no están controlados adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente que son tratables por los métodos de la presente divulgación pueden tener hipercolesterolemia (por ejemplo, una concentración de C-LDL en suero superior o igual a 70 mg/dL en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular documentada o un suero C-LDL ≥ 100 mg/dL en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular documentada) a pesar de tomar una dosis diaria estable de una estatina (con o sin otra terapia modificadora de lípidos) durante al menos 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, o más. La hipercolesterolemia del paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica puede ser controlada inadecuadamente por una terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada (también denominada en el presente documento "un régimen de estatinas terapéuticas a la dosis máxima tolerada diaria").

30 Como se usa en el presente documento, "terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada" significa un régimen terapéutico que comprende la administración de una dosis diaria de una estatina que es la dosis máxima tolerada para un paciente particular. La dosis máxima tolerada significa la dosis más alta de estatina que se puede administrar a un paciente sin causar efectos secundarios adversos inaceptables en el paciente. La terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada incluye, pero no se limita a, por ejemplo, 40-80 mg de atorvastatina al día, 20-40 mg de rosuvastatina al día, o 80 mg de simvastatina (si ya está en esta dosis durante >1 año). Sin embargo, los pacientes no capaces de tolerar las dosis de estatinas anteriores podrían tomar una dosis más baja de atorvastatina, rosuvastatina, o simvastatina diaria siempre que hubiera un motivo aceptable para no usar la dosis más alta. Algunos ejemplos de motivos aceptables para que un paciente tome una dosis más baja de estatina incluyen: efectos adversos con dosis más altas, edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC), prácticas regionales, ficha técnica local, medicaciones simultáneas, y afecciones comórbidas tales como intolerancia a la glucosa/glucosa alterada en ayunas.

40 La presente divulgación también incluye métodos de tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que no son controlados adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente que comprende la administración diaria de otras estatinas tales como cerivastatina, pitavastatina, fluvastatina, lovastatina y pravastatina.

Selección de pacientes

45 La presente divulgación incluye métodos y composiciones útiles para tratar pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que no están controlados adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente.

El diagnóstico de HFhe se debe hacer o por genotipificación o por criterios clínicos. Para los pacientes no genotipificados, el diagnóstico clínico se puede basar en o los criterios de Simon Broome con un criterio para HF definida o los criterios de la OMS/Dutch Lipid Network con una puntuación >8 puntos.

50 Según los Criterios de Diagnóstico del Simon Broome Register para Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica, la hipercolesterolemia familiar definida se define como: 1) C total $>6,7$ mmol/L (260 mg/dL) o colesterol de LDL superior a 4,0 mmol/L (155 mg/dL) en un niño <16 años o C total $>7,5$ mmol/L (290 mg/dL) o colesterol de LDL superior a 4,9 mmol/L (190 mg/dL) en un adulto. (Niveles o pre-tratamiento o el más alto durante el tratamiento); más o A) xantomas tendinosos en el paciente, o en pariente de 1º grado (padre, hermano, hijo), o en pariente de 2º grado (abuelo, tío, tía); o B) evidencia basada en ADN de una mutación de receptores de LDL o apo B-100 defectuosa familiar.

Según los Criterios de Diagnóstico del Simon Broome Register para Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica, la posible hipercolesterolemia familiar se define como: 1) C total $>6,7$ mmol/L (260 mg/dL) o colesterol de LDL superior

5 a 4,0 mmol/L (155 mg/dL) en un niño <16 años o C total >7,5 mmol/L (290 mg/dL) o colesterol de LDL superior a 4,9 mmol/L (190 mg/dL) en un adulto. (Niveles o pre-tratamiento o el más alto en tratamiento); y al menos uno de los siguientes: A) antecedentes familiares de IM de menos de 50 años de edad en pariente de 2º grado o de menos de 60 años de edad en pariente de 1º grado; y B) antecedentes familiares de colesterol elevados >7,5 mmol/L (290 mg/dL) en pariente adulto de 1º o 2º grado o >6,7 mmol/L (260 mg/dL) en hijo o hermano de menos de 16 años de edad.

Los criterios de la OMS (criterios clínicos de la Dutch Lipid Network) para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) se exponen en los ejemplos, tal como en la Tabla 2.

10 El paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica se puede seleccionar basándose en que tiene uno o más factores de riesgo adicionales seleccionados del grupo que consiste en edad (por ejemplo, mayor de 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 u 80 años), raza, origen nacional, sexo (masculino o femenino), hábitos de ejercicio (por ejemplo, persona que hace ejercicio regularmente, persona que no hace ejercicio), otras afecciones médicas preexistentes (por ejemplo, diabetes de tipo II, hipertensión arterial, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, etc.), y actual estado de medicación (por ejemplo, actualmente tomando beta-bloqueantes, niacina, ezetimiba, fibratos, ácidos grasos omega-3, resinas de ácido biliar, etc.).

Los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica se pueden seleccionar basándose en una combinación de uno o más de los anteriores criterios de selección o características terapéuticas.

Administración de un inhibidor de PCSK9 como terapia complementaria a la terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada

20 La presente divulgación incluye métodos en donde un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que no está controlado adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente en ausencia de un inhibidor de PCSK9 se administra con un inhibidor de PCSK9 según una cantidad y frecuencia de administración particular, y en donde el inhibidor de PCSK9 se administra como un complemento al régimen de estatinas terapéuticas del paciente. Por ejemplo, si un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que no está controlado adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente que comprende, por ejemplo, 40-80 mg de atorvastatina, el paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica se puede administrar con un inhibidor de PCSK9 a una cantidad particular e intervalo de dosificación mientras que el o la paciente continúa con su régimen de estatinas terapéuticas diario estable.

30 Los métodos de la presente divulgación incluyen pautas terapéuticas complementarias en donde el inhibidor de PCSK9 se administra como terapia complementaria al mismo régimen con estatinas terapéuticas a la dosis máxima tolerada diaria estable (es decir, misma cantidad de administración de estatina) en el que el paciente en riesgo de hipercolesterolemia familiar heterocigótica estaba antes de recibir el inhibidor de PCSK9. El inhibidor de PCSK9 se puede administrar como terapia complementaria a un régimen con estatinas terapéuticas a la dosis máxima tolerada diaria que comprende una estatina en una cantidad que es superior o inferior a la dosis de estatina en la que estaba el paciente antes de recibir el inhibidor de PCSK9. Por ejemplo, después de empezar un régimen terapéutico que comprende un inhibidor de PCSK9 administrado a una frecuencia de administración y cantidad particular, la dosis diaria de estatina administrada o recetada al paciente puede (a) seguir igual, (b) aumentar, o (c) disminuir (por ejemplo, ajuste ascendente de la dosis o ajuste descendente de la dosis) en comparación con la dosis de estatina diaria que estaba tomando el paciente en riesgo cardiovascular alto antes del comienzo del régimen terapéutico de inhibidor de PCSK9, dependiendo de las necesidades terapéuticas del paciente.

Eficacia terapéutica

45 Los métodos de la presente divulgación darán como resultado la mejora en el nivel en suero de uno o más componentes lipídicos seleccionados del grupo que consiste en C-LDL, ApoB, C no HDL, colesterol total, C-HDL, triglicéridos, Apo A-1 y Lp(a). Por ejemplo, la administración de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PCSK9 a un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que no está controlado adecuadamente por un régimen con estatinas terapéuticas a la dosis máxima tolerada diaria estable (por ejemplo, administración del inhibidor de PCSK9 además de la terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada del paciente) puede dar como resultado una reducción media en porcentaje desde el nivel inicial en el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en suero (C-LDL) de al menos aproximadamente 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, o mayor; una reducción media en porcentaje desde el nivel inicial en ApoB de al menos aproximadamente 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, o mayor; una reducción media en porcentaje desde el nivel inicial en C no HDL de al menos aproximadamente 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, o mayor; una reducción media en porcentaje desde el nivel inicial en colesterol total de al menos aproximadamente 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, o mayor; un aumento medio en porcentaje desde el nivel inicial en C-HDL de al menos aproximadamente 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 % o mayor; una reducción media en

porcentaje desde el nivel inicial en triglicéridos de al menos aproximadamente 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, o mayor; un aumento medio en porcentaje desde el nivel inicial en Apo A-1 de al menos aproximadamente 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, o mayor; y/o una reducción media en porcentaje desde el nivel inicial en Lp(a) de al menos aproximadamente 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, o mayor.

Inhibidores de PCSK9

Los métodos de la presente divulgación comprenden administrar a un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que no está controlado adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente una composición terapéutica que comprende un inhibidor de PCSK9. Como se usa en el presente documento, un "inhibidor de PCSK9" es cualquier agente que se une o interacciona con PCSK9 humano e inhibe la función biológica normal de PCSK9 *in vitro* o *in vivo*. Los ejemplos de categorías de inhibidores de PCSK9 incluyen antagonistas de PCSK9 de molécula pequeña, antagonistas de PCSK9 basados en péptido (por ejemplo, moléculas de "pepticuerpo"), y anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de anticuerpos que se unen específicamente a PCSK9 humano.

El término "proteína convertasa subtilisina/kexina humana tipo 9" o "PCSK9 humano" o "hPCSK9", como se usa en el presente documento, se refiere a PCSK9 que tiene la secuencia de ácidos nucleicos mostrada en SEQ ID NO: 197 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 198, o un fragmento biológicamente activo de los mismos.

El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, pretende referirse a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas de polipéptidos, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, así como multímeros de los mismos (por ejemplo, IgM). Cada cadena pesada comprende una región variable de la cadena pesada (abreviada en el presente documento HCVR o V_H) y una región constante de la cadena pesada. La región constante de la cadena pesada comprende tres dominios, C_{H1}, C_{H2} y C_{H3}. Cada cadena ligera comprende una región variable de la cadena ligera (abreviada en el presente documento LCVR o V_L) y una región constante de la cadena ligera. La región constante de la cadena ligera comprende un dominio (C_{L1}). Las regiones V_H y V_L se pueden subdividir además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDRs), intercalas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones estructurales (FR). Cada V_H y V_L está compuesta por tres CDRs y cuatro FRs, dispuestas desde el extremo amino hasta el extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las FRs del anticuerpo anti-PCSK9 (o porción de unión al antígeno del mismo) pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana, o pueden ser modificadas naturalmente o artificialmente. Se puede definir una secuencia de aminoácidos consenso basándose en un análisis comparativo directo de dos o más CDRs.

El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, también incluye fragmentos de unión al antígeno de moléculas de anticuerpo completas. Los términos "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo, y similares, como se usan en el presente documento, incluyen cualquier polipéptido o glucoproteína que existe de forma natural, obtenible enzimáticamente, sintético, o genéticamente manipulado, que se une específicamente a un antígeno para formar un complejo. Los fragmentos de unión al antígeno de un anticuerpo se pueden derivar, por ejemplo, de moléculas de anticuerpo completas que usan cualquier técnica convencional adecuada, tal como digestión proteolítica o técnicas de ingeniería genética recombinante que implican la manipulación y expresión de dominios variables y opcionalmente constantes de anticuerpos que codifican ADN. Dichos ADN se conocen como y/o está fácilmente disponibles de, por ejemplo, fuentes comerciales, bibliotecas de ADN (incluyendo, por ejemplo, bibliotecas de fago-anticuerpo), o se pueden sintetizar. El ADN se puede secuenciar y manipular químicamente o usando técnicas de biología molecular, por ejemplo, para disponer uno o más dominios variables y/o constantes en una configuración adecuada, o para introducir codones, crear restos de cisteína, modificar, añadir o delecionar aminoácidos, etc.

Los ejemplos de fragmentos de unión al antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos F(ab')₂; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas de Fv monocatenarias (scFv); (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades mínimas de reconocimiento que consisten en los restos de aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (por ejemplo, una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada tal como un péptido CDR3), o un péptido FR3-CDR3-FR4 limitado. También están englobadas dentro de la expresión "fragmento de unión al antígeno", como se usa en el presente documento, otras moléculas manipuladas, tales como anticuerpos específicos de dominio, anticuerpos de un solo dominio, anticuerpos de dominio delecionado, anticuerpos quiméricos, anticuerpos injertados con CDR, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, nanocuerpos (por ejemplo, nanocuerpos monovalentes, nanocuerpos bivalentes, etc.), productos inmunofarmacéuticos modulares pequeños (SMIPs) y dominios IgNAR variables de tiburón.

Un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo normalmente comprenderá al menos un dominio variable. El dominio variable puede ser de cualquier tamaño o composición de aminoácidos y generalmente comprenderá al menos una CDR que es adyacente o está en marco con una o más secuencias de la región estructural. En los fragmentos de unión al antígeno que tienen un dominio V_H asociado a un dominio V_L, los dominios V_H y V_L pueden

estar situados en cualquier disposición adecuada el uno con respecto al otro. Por ejemplo, la región variable puede ser dimérica y contener dímeros V_H-V_H , V_H-V_L o V_L-V_L . Alternativamente, el fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio V_H o V_L monomérico.

5 Un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable enlazado covalentemente a al menos un dominio constante. Las configuraciones a modo de ejemplo de dominios variables y constantes que se pueden encontrar dentro de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente divulgación incluyen: (i) V_H-C_H1 ; (ii) V_H-C_H2 ; (iii) V_H-C_H3 ; (iv) $V_H-C_H1-C_H2$; (v) $V_H-C_H1-C_H2-C_H3$; (vi) $V_H-C_H2-C_H3$; (vii) V_H-C_L ; (viii) V_L-C_H1 ; (ix) V_L-C_H2 ; (x) V_L-C_H3 ; (xi) $V_L-C_H1-C_H2$; (xii) $V_L-C_H1-C_H2-C_H3$; (xiii) $V_L-C_H2-C_H3$; y (xiv) V_L-C_L . En cualquier configuración de dominios variables y constantes, que incluye cualquiera de las configuraciones a modo de ejemplo enumeradas anteriormente, los dominios variables y constantes pueden estar o bien directamente enlazados entre sí, o pueden estar enlazados por una región de bisagra o de conector total o parcial. Una región bisagra puede consistir en al menos 2 (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos que dan como resultado un enlace flexible o semiflexible entre dominios variables y/o constantes adyacentes en una única molécula de polipéptido. Además, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede comprender un homodímero o heterodímero (u otro multímero) de cualquiera de las configuraciones de dominios variables y constantes enumeradas anteriormente en asociación no covalente entre sí y/o con uno o más dominios V_H o V_L monoméricos (por ejemplo, por enlace(s) disulfuro).

20 Como con las moléculas de anticuerpo completas, los fragmentos de unión al antígeno pueden ser mono-específicos o multiespecíficos (por ejemplo, biespecíficos). Un fragmento de unión al antígeno multiespecífico de un anticuerpo normalmente comprenderá al menos dos dominios variables diferentes, en donde cada dominio variable es capaz de unirse específicamente a un antígeno separado o a un epítipo diferente en el mismo antígeno. Se puede adaptar para su uso en el contexto de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo descrito en el presente documento cualquier formato de anticuerpo multiespecífico, que incluye los formatos de anticuerpo biespecífico a modo de ejemplo desvelados en el presente documento, usando técnicas rutinarias disponibles en la técnica.

25 La región constante de un anticuerpo es importante en la capacidad de un anticuerpo para fijarse al complemento y mediar en la citotoxicidad dependiente de células. Así, el isotipo de un anticuerpo se puede seleccionar basándose en si se desea que el anticuerpo medie en la citotoxicidad.

30 El término "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la divulgación pueden incluir, sin embargo, restos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo, en las CDRs y en particular CDR3. Sin embargo, el término "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, no pretende incluir anticuerpos en los que se han injertado sobre secuencias de la región estructural humana secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otras especies de mamífero, tales como un ratón.

35 El término "anticuerpo humano recombinante", como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedadora (descrita más adelante), anticuerpos aislados de una biblioteca combinatoria recombinante de anticuerpos humanos (descrita más adelante), anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para los genes de la inmunoglobulina humana (véase, por ejemplo, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implique el corte y empalme de secuencias de genes de la inmunoglobulina humana con otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. En ciertos casos, sin embargo, dichos anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humana, a mutagénesis somática *in vivo*) y así las secuencias de aminoácidos de las regiones V_H y V_L de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque se derivan y relacionan con las secuencias de V_H y V_L de la línea germinal humana, no pueden existir naturalmente dentro del repertorio de la línea germinal de anticuerpo humano *in vivo*.

50 Los anticuerpos humanos pueden existir en dos formas que están asociadas con heterogeneidad de bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción estable de cuatro cadenas de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se mantienen juntos por un enlace disulfuro de cadena pesada intercatenaria. En una segunda forma, los dímeros no están ligados a través de enlaces disulfuro intercatenarios y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta de una cadena ligera y pesada acopladas covalentemente (semi-anticuerpo). Estas formas han sido extremadamente difíciles de separar, incluso después de purificación por afinidad.

55 La frecuencia de aparición de la segunda forma en los diversos isotipos de IgG intacta es debida a, pero no se limita a, diferencias estructurales asociadas al isotipo de la región de bisagra del anticuerpo. Una sustitución de un único aminoácido en la región bisagra de la bisagra de IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la segunda forma (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105) hasta los niveles normalmente observados usando

una bisagra de IgG1 humana. La presente divulgación engloba anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región bisagra, C_H2 o C_H3 que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la forma deseada de anticuerpo.

5 Un "anticuerpo aislado", como se usa en el presente documento, significa un anticuerpo que se ha identificado y separado y/o recuperado de al menos un componente de su entorno natural. Por ejemplo, un anticuerpo que se ha separado o retirado de al menos un componente de un organismo, o de un tejido o célula en el que el anticuerpo existe naturalmente o se produce naturalmente, es un "anticuerpo aislado" para los fines de la presente divulgación. Un anticuerpo aislado incluye también un anticuerpo *in situ* dentro de una célula recombinante. Los anticuerpos aislados son anticuerpos que se han sometido a al menos una etapa de purificación o aislamiento. Un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o productos químicos.

10 El término "se une específicamente a", o similares, significa que un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo forma un complejo con un antígeno que es relativamente estable en condiciones fisiológicas. Se conocen bien en la técnica los métodos de determinación de si un anticuerpo se une específicamente a un antígeno, e incluyen, por ejemplo, diálisis en equilibrio, resonancia de plasmones superficiales, y similares. Por ejemplo, un anticuerpo que "se une específicamente a" PCSK9, como se usa en el presente documento, incluye anticuerpos que se unen a PCSK9 o una porción del mismo con una K_D inferior a aproximadamente 1000 nM, inferior a aproximadamente 500 nM, inferior a aproximadamente 300 nM, inferior a aproximadamente 200 nM, inferior a aproximadamente 100 nM, inferior a aproximadamente 90 nM, inferior a aproximadamente 80 nM, inferior a aproximadamente 70 nM, inferior a aproximadamente 60 nM, inferior a aproximadamente 50 nM, inferior a aproximadamente 40 nM, inferior a aproximadamente 30 nM, inferior a aproximadamente 20 nM, inferior a aproximadamente 10 nM, inferior a aproximadamente 5 nM, inferior a aproximadamente 4 nM, inferior a aproximadamente 3 nM, inferior a aproximadamente 2 nM, inferior a aproximadamente 1 nM o inferior a aproximadamente 0,5 nM, como se mide en un ensayo de resonancia de plasmones superficiales. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a PCSK9 humano puede tener, sin embargo, reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de PCSK9 de otras especies (no humanas).

15 Los anticuerpos anti-PCSK9 útiles para los métodos de la presente divulgación pueden comprender una o más sustituciones, inserciones y/o deleciones de aminoácidos en la región estructural y/o regiones CDR de los dominios variables de la cadena pesada y ligera en comparación con las secuencias de la línea germinal correspondientes de las que derivaron los anticuerpos. Dichas mutaciones se pueden establecer fácilmente comparando las secuencias de aminoácidos desveladas en el presente documento con secuencias de la línea germinal disponibles de, por ejemplo, bases de datos de secuencias de anticuerpos públicas. La presente divulgación incluye métodos que implican el uso de anticuerpos, y fragmentos de unión al antígeno de los mismos, que derivan de cualquiera de las secuencias de aminoácidos desveladas en el presente documento, en donde uno o más aminoácidos dentro de una o más regiones estructurales y/o regiones CDR están mutados al (a los) resto(s) correspondiente(s) de la secuencia de la línea germinal de la que derivó el anticuerpo, o al (a los) resto(s) correspondiente(s) de otra secuencia de la línea germinal humana, o a una sustitución de aminoácidos conservativa del (de los) resto(s) de la línea germinal correspondiente (dichos cambios de secuencia se denominan en el presente documento conjuntamente las "mutaciones de la línea germinal"). Un experto habitual en la técnica, partiendo de las secuencias de región variable de cadena pesada y ligera desveladas en el presente documento, puede producir fácilmente numerosos anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno que comprenden una o más mutaciones individuales de la línea germinal o combinaciones de las mismas. Todos los restos de la región estructural y/o CDR dentro de los dominios V_H y/o V_L se pueden retromutar a los restos encontrados en la secuencia original de la línea germinal de la que derivó el anticuerpo. Alternativamente, solo ciertos restos se retromutan a la secuencia original de la línea germinal, por ejemplo, solo los restos mutados encontrados dentro de los primeros 8 aminoácidos de FR1 o dentro de los últimos 8 aminoácidos de FR4, o solo los restos mutados encontrados dentro de CDR1, CDR2 o CDR3. Se mutan uno o más de los restos de la región estructural y/o CDR al (a los) restos correspondientes de una secuencia diferente de la línea germinal (es decir, una secuencia de la línea germinal que es diferente de la secuencia de la línea germinal de la que derivó originalmente el anticuerpo). Además, los anticuerpos de la presente divulgación pueden contener cualquier combinación de dos o más mutaciones de la línea germinal dentro de las regiones estructurales y/o CDR, por ejemplo, en donde ciertos restos individuales se mutan al resto correspondiente de una secuencia particular de la línea germinal mientras que ciertos otros restos que se diferencian de la secuencia original de la línea germinal se mantienen o se mutan al resto correspondiente de una secuencia diferente de la línea germinal. Una vez obtenidos, los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno que contienen una o más mutaciones de la línea germinal se pueden probar fácilmente para una o más propiedades deseadas tales como especificidad de unión mejorada, afinidad de unión incrementada, propiedades biológicas antagonistas o agonistas mejoradas o potenciadas (según lo requiera el caso), inmunogenicidad reducida, etc. El uso de anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno obtenidos en este modo general está englobado dentro de la presente invención.

20 La presente divulgación también incluye métodos que implican el uso de anticuerpos anti-PCSK9 que comprenden variantes de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR desveladas en el presente documento que tienen una o más sustituciones conservativas. Por ejemplo, la presente divulgación incluye el uso de anticuerpos anti-PCSK9 que tienen secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR con, por ejemplo, 10 o

menos, 8 o menos, 6 o menos, 4 o menos, etc., sustituciones de aminoácidos conservativas con respecto a cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR desveladas en el presente documento.

5 El término "resonancia de plasmones superficiales", como se usa en el presente documento, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones en tiempo real por detección de alteraciones en las concentraciones de proteína dentro de una matriz biosensora, por ejemplo usando el sistema BIAcore™ (Biacore Life Sciences, división de GE Healthcare, Piscataway, NJ).

El término "K_d", como se usa en el presente documento, pretende referirse a la constante de disociación en equilibrio de una interacción anticuerpo-antígeno particular.

10 El término "epítotope" se refiere a un determinante antigénico que interacciona con un sitio de unión al antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocida como un parátotope. Un solo antígeno puede tener más de un epítotope. Así, diferentes anticuerpos se pueden unir a diferentes áreas sobre un antígeno y pueden tener diferentes efectos biológicos. Los epítotospes pueden ser o bien conformacionales o lineales. Un epítotope conformacional se produce por aminoácidos espacialmente yuxtapuestos de diferentes segmentos de la cadena de polipéptidos lineal. Un epítotope lineal es el producido por restos de aminoácidos adyacentes en una cadena de polipéptidos. En ciertas circunstancias, un epítotope puede incluir restos de sacáridos, grupos fosforilo, o grupos sulfonilo en el antígeno.

15 El anticuerpo anti-PCSK9 usado en los métodos de la presente divulgación puede ser un anticuerpo con características de unión dependiente del pH. Como se usa en el presente documento, la expresión "unión dependiente del pH" significa que el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo presenta "unión reducida a PCSK9 a pH ácido en comparación con pH neutro" (para los fines de la presente divulgación, ambas expresiones se pueden usar indistintamente). Por ejemplo, anticuerpos "con características de unión dependiente del pH" incluyen anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se unen a PCSK9 con mayor afinidad a pH neutro que a pH ácido. Los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de la presente divulgación se pueden unir a PCSK9 con una afinidad al menos 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, o más veces más alta, a pH neutro que a pH ácido.

20 Según este aspecto de la divulgación, los anticuerpos anti-PCSK9 con características de unión dependiente del pH pueden poseer una o más variaciones de aminoácidos con respecto al anticuerpo anti-PCSK9 parental. Por ejemplo, un anticuerpo anti-PCSK9 con características de unión dependiente del pH puede contener una o más sustituciones o inserciones de histidina, por ejemplo, en una o más CDRs de un anticuerpo anti-PCSK9 parental. Así, se desvelan métodos que comprenden administrar un anticuerpo anti-PCSK9 que comprende secuencias de aminoácidos de CDR (por ejemplo, CDRs de la cadena ligera y pesada) que son idénticas a las secuencias de aminoácidos de CDR de un anticuerpo anti-PCSK9 parental, excepto por la sustitución de uno o más aminoácidos de una o más CDRs del anticuerpo parental con un resto de histidina. Los anticuerpos anti-PCSK9 con unión dependiente del pH pueden poseer, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o más, sustituciones de histidina, ya sea dentro de una CDR simple de un anticuerpo parental o distribuidas a lo largo de múltiples (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6) CDRs de un anticuerpo anti-PCSK9 parental. Por ejemplo, la presente divulgación incluye el uso de anticuerpos anti-PCSK9 con unión dependiente del pH que comprenden una o más sustituciones de histidina en HCDR1, una o más sustituciones de histidina en HCDR2, una o más sustituciones de histidina en HCDR3, una o más sustituciones de histidina en LCDR1, una o más sustituciones de histidina en LCDR2, y/o una o más sustituciones de histidina en LCDR3, de un anticuerpo anti-PCSK9 parental.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "pH ácido" significa un pH de 6,0 o menos (por ejemplo, inferior a aproximadamente 6,0, inferior a aproximadamente 5,5, inferior a aproximadamente 5,0, etc.). La expresión "pH ácido" incluye valores de pH de aproximadamente 6,0, 5,95, 5,90, 5,85, 5,8, 5,75, 5,7, 5,65, 5,6, 5,55, 5,5, 5,45, 5,4, 5,35, 5,3, 5,25, 5,2, 5,15, 5,1, 5,05, 5,0, o menos. Como se usa en el presente documento, la expresión "pH neutro" significa un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,4. La expresión "pH neutro" incluye valores de pH de aproximadamente 7,0, 7,05, 7,1, 7,15, 7,2, 7,25, 7,3, 7,35 y 7,4.

Preparación de anticuerpos humanos

50 Se conocen en la técnica métodos de generación de anticuerpos humanos en ratones transgénicos. Se puede usar cualquiera de dichos métodos conocidos en el contexto de la presente divulgación para preparar anticuerpos humanos que se unen específicamente a PCSK9 humano.

55 Usando la tecnología VELOCIMMUNE™ (véase, por ejemplo, el documento de patente US 6.596.541, Regeneron Pharmaceuticals) o cualquier otro método conocido para generar anticuerpos monoclonales, se aíslan inicialmente anticuerpos quiméricos de alta afinidad por PCSK9 que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. La tecnología VELOCIMMUNE® implica generación de un ratón transgénico que tiene un genoma que comprende regiones variables de las cadenas pesada y ligera humanas operativamente unidas a loci de regiones constantes de ratones endógenos tal que el ratón produzca un anticuerpo que comprende una región variable humana y una región constante de ratón en respuesta a estimulación antigénica. Se aísla el ADN que codifica las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo y se une operativamente a ADN que codifica las regiones

constantes humanas de las cadenas pesada y ligera. Entonces se expresa el ADN en una célula capaz de expresar el anticuerpo completamente humano.

5 Generalmente, un ratón VELOCIMMUNE™ se expone al antígeno de interés, y se recuperan células linfáticas (tales como linfocitos B) de los ratones que expresan los anticuerpos. Las células linfáticas se pueden fusionar con una línea de células de mieloma para preparar líneas celulares de hibridoma inmortales, y dichas líneas celulares de hibridoma se criban y seleccionan para identificar líneas celulares de hibridoma que producen anticuerpos específicos para el antígeno de interés. Se puede aislar el ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y cadena ligera y enlazar a regiones constantes isotípicas deseables de la cadena pesada y cadena ligera. Dicha proteína de anticuerpo se puede producir en una célula, tal como una célula CHO. Alternativamente, el ADN que codifica los anticuerpos quiméricos específicos de antígeno o los dominios variables de las cadenas ligeras y pesadas se puede aislar directamente de linfocitos específicos de antígeno.

10 Inicialmente, se aíslan anticuerpos quiméricos de alta afinidad que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Los anticuerpos se caracterizan y seleccionan para características deseables, que incluyen afinidad, selectividad, epítipo, etc., usando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Las regiones constantes de ratón se sustituyen por una región constante humana deseada para generar el anticuerpo completamente humano de la divulgación, por ejemplo IgG1 o IgG4 no mutante o modificada. Mientras que la región constante seleccionada pueda variar según uso específico, la unión al antígeno con alta afinidad y las características de especificidad por diana residen en la región variable.

15 En general, los anticuerpos que se pueden usar en los métodos de la presente divulgación poseen altas afinidades, como se ha descrito anteriormente, cuando se miden uniéndose a antígeno ya sea inmovilizado sobre fase sólida o en fase de disolución. Las regiones constantes de ratón se sustituyen por regiones constantes humanas deseadas para generar los anticuerpos completamente humanos de la divulgación. Aunque la región constante seleccionada puede variar según uso específico, la unión al antígeno con alta afinidad y las características de especificidad por diana residen en la región variable.

20 Los ejemplos específicos de anticuerpos humanos o fragmentos de unión al antígeno de anticuerpos que se unen específicamente a PCSK9 que se pueden usar en el contexto de los métodos de la presente divulgación incluyen cualquier anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprende las tres CDRs de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de una región variable de la cadena pesada (HCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1 y 11, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia. Alternativamente, los ejemplos específicos de anticuerpos humanos o fragmentos de unión al antígeno de anticuerpos que se unen específicamente a PCSK9 que se pueden usar en el contexto de los métodos de la presente divulgación incluyen cualquier anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprende las tres CDRs de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de una región variable de la cadena pesada (HCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs 37, 45, 53, 61, 69, 77, 85, 93, 101, 109, 117, 125, 133, 141, 149, 157, 165, 173, 181 y 189, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno puede comprender las tres CDRs de la cadena ligera (LCVR1, LCVR2, LCVR3) contenidas dentro de una región variable de la cadena ligera (LCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs 6 y 15, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia. Alternativamente, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno puede comprender las tres CDRs de la cadena ligera (LCVR1, LCVR2, LCVR3) contenidas dentro de una región variable de la cadena ligera (LCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs 41, 49, 57, 65, 73, 81, 89, 97, 105, 113, 121, 129, 137, 145, 153, 161, 169, 177, 185 y 193, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia.

25 El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo puede comprender las seis CDRs (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3) de los pares de las secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y ligera (HCVR/LCVR) seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1/6 y 11/15. Alternativamente, el anticuerpo o proteína de unión al antígeno puede comprender las seis CDRs (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3) de los pares de las secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y ligera (HCVR/LCVR) seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 37/41, 45/49, 53/57, 61/65, 69/73, 77/81, 85/89, 93/97, 101/105, 109/113, 117/121, 125/129, 133/137, 141/145, 149/153, 157/161, 165/169, 173/177, 181/185 y 189/193.

30 El anticuerpo anti-PCSK9, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se puede usar en los métodos de la presente divulgación tiene secuencias de aminoácidos de HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 seleccionadas de SEQ ID NOs: 2/3/4/7/8/10 (mAb316P) y 12/13/14/16/17/18 (mAb300N) (véase la publicación de la solicitud de patente de EE. UU. N° 2010/0166768).

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo puede comprender pares de la secuencia de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 1/6 y 11/15. Alternativamente, el anticuerpo o proteína de unión al antígeno puede comprender pares de la secuencia de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 37/41, 45/49, 53/57, 61/65, 69/73, 77/81, 85/89, 93/97, 101/105, 109/113, 117/121, 125/129, 133/137, 141/145, 149/153, 157/161, 165/169, 173/177, 181/185 y 189/193.

Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

La presente divulgación incluye métodos que comprenden administrar un inhibidor de PCSK9 a un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que no está controlado adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente, en donde el inhibidor de PCSK9 está contenido dentro de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas se formulan con vehículos adecuados, excipientes, y otros agentes que proporcionan transferencia adecuada, administración, tolerancia, y similares. Se pueden encontrar una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, jaleas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas anhidras de absorción, emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, emulsiones Carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen Carbowax. Véase también Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

Se conocen diversos sistemas de administración y se pueden usar para administrar la composición farmacéutica, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar los virus mutantes, endocitosis mediada por receptor (véase, por ejemplo, Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Los métodos de administración incluyen, pero no se limitan a, vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición se puede administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo por infusión o inyección en bolo, por absorción a través de los revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y se puede administrar junto con otros agentes biológicamente activos.

Se puede administrar una composición farmacéutica de la presente divulgación por vía subcutánea o por vía intravenosa con una aguja y jeringa estándar. Además, con respecto a la administración subcutánea, un dispositivo de administración de pluma tiene fácilmente aplicaciones en administrar una composición farmacéutica de la presente divulgación. Dicho dispositivo de administración de pluma puede ser reutilizable o desechable. Un dispositivo de administración de pluma reutilizable utiliza generalmente un cartucho reemplazable que contiene una composición farmacéutica. Una vez se ha administrado toda la composición farmacéutica dentro del cartucho y el cartucho está vacío, se puede desechar fácilmente el cartucho vacío y reemplazar por un cartucho nuevo que contiene la composición farmacéutica. Entonces se puede reutilizar el dispositivo de administración de pluma. En un dispositivo de administración de pluma desechable, no hay cartucho reemplazable. En lugar de ello, el dispositivo de administración de pluma desechable viene precargado con la composición farmacéutica contenida en un depósito dentro del dispositivo. Una vez se vacía el depósito de la composición farmacéutica, se desecha el dispositivo completo.

Numerosos dispositivos de administración de pluma y autoinyector reutilizables tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente divulgación. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, RU), pluma DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Suiza), pluma HUMALOG MIX 75/25™, pluma HUMALOG™, pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly y Co., Indianápolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ y OPTICLIK™ (Sanofi-aventis, Fráncfort, Alemania), por nombrar solo unos pocos. Los ejemplos de dispositivos de administración de pluma desechables que tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, la pluma SOLOSTAR™ (Sanofi-aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) y KWIKPEN™ (Eli Lilly), el autoinyector SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Alemania), EPIPEN (Dey, L.P.) y la pluma HUMIRA™ (Abbott Labs, Abbott Park IL), por nombrar solo unos pocos.

En ciertas situaciones, la composición farmacéutica se puede administrar en un sistema de liberación controlada. En una situación, se puede usar una bomba (véase Langer, arriba; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). En otra situación, se pueden usar materiales poliméricos; véase, Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida. En otra situación más, un sistema de liberación controlada se puede colocar en la proximidad de la diana de la composición, requiriendo así solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, 1984, en Medical Applications of Controlled Release, arriba, vol. 2, pp. 115-138). Otros sistemas de liberación controlada se tratan en la revisión por Langer, 1990, Science 249:1527-1533.

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas farmacéuticas para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables se pueden preparar por

métodos conocidos. Por ejemplo, las preparaciones inyectables se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal descrito anteriormente en un medio acuoso estéril o un medio aceitoso convencionalmente usado para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones existen, por ejemplo, solución salina fisiológica, una disolución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que se puede usar en combinación con un agente solubilizante apropiado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 moles) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio aceitoso, se emplean, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que se pueden usar en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección así preparada se rellena preferentemente en una ampolla apropiada.

Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas para uso oral o parenteral descritas anteriormente se preparan en formas farmacéuticas en una dosis unitaria apta para ajustarse a una dosis de los principios activos. Dichas formas farmacéuticas en una dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyecciones (ampollas), supositorios, etc.

Dosificación

La cantidad de inhibidor de PCSK9 (por ejemplo, anticuerpo anti-PCSK9) administrada a un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que no está controlado adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente según los métodos de la presente divulgación es, en general, una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una dosis de inhibidor de PCSK9 que da como resultado una mejora detectable (al menos aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, o más desde el nivel inicial) en uno o más parámetros seleccionados del grupo que consiste en C-LDL, ApoB, C no HDL, colesterol total, HC-LDL, triglicéridos, Apo A-1 y Lp(a).

En el caso de un anticuerpo anti-PCSK9, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 600 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 1,0 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 410 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 430 mg, aproximadamente 440 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 460 mg, aproximadamente 470 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 490 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 510 mg, aproximadamente 520 mg, aproximadamente 530 mg, aproximadamente 540 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 560 mg, aproximadamente 570 mg, aproximadamente 580 mg, aproximadamente 590 mg, o aproximadamente 600 mg, del anticuerpo anti-PCSK9.

La cantidad de anticuerpo anti-PCSK9 contenida dentro de las dosis individuales se puede expresar en términos de miligramos de anticuerpo por kilogramo de peso corporal del paciente (es decir, mg/kg). Por ejemplo, el anticuerpo anti-PCSK9 se puede administrar a un paciente a una dosis de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente.

Terapias de combinación

Como se describe en cualquier parte en el presente documento, los métodos de la presente divulgación pueden comprender administrar un inhibidor de PCSK9 a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica en combinación con el régimen con estatinas terapéuticas a la dosis máxima tolerada diaria estable previamente recetada del paciente. Se pueden administrar agentes terapéuticos adicionales, además de una estatina, al paciente en combinación con el inhibidor de PCSK9. Los ejemplos de dichos agentes terapéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, (1) un agente que inhibe la captación de colesterol y o la re-absorción de ácidos biliares (por ejemplo, ezetimiba); (2) un agente que aumenta el catabolismo de las lipoproteínas (tal como niacina); y/o (3) activadores del factor de transcripción de LXR que desempeñan una función en la eliminación del colesterol tal como 22-hidroxicolesterol.

Regímenes de administración

Se pueden administrar a un sujeto múltiples dosis de un inhibidor de PCSK9 (es decir, una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PCSK9) durante una evolución temporal definida (por ejemplo, además de un régimen de estatinas terapéuticas diario). Esto comprende administrar secuencialmente a un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que no está controlado adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente múltiples dosis de un inhibidor de PCSK9. Como se usa en el presente documento, "administrar secuencialmente" significa que cada dosis de inhibidor de PCSK9 se administra al sujeto en un punto en el tiempo diferente, por ejemplo, en diferentes días separados por un intervalo predeterminado (por ejemplo, horas, días, semanas o meses). La presente divulgación incluye métodos que comprenden administrar secuencialmente al paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica una única dosis inicial de un inhibidor de PCSK9, seguido por una o más dosis secundarias del inhibidor de PCSK9, y opcionalmente seguido por uno o más dosis terciarias del inhibidor de PCSK9.

Los términos "dosis inicial", "dosis secundaria" y "dosis terciaria" se refieren a la secuencia de administración temporal de las dosis individuales de una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PCSK9. Así, la "dosis inicial" es la dosis que se administra al principio del régimen de tratamiento (también denominado la "dosis de nivel inicial"); las "dosis secundarias" son las dosis que se administran después de la dosis inicial; y las "dosis terciarias" son las dosis que se administran después de las dosis secundarias. Las dosis inicial, secundaria y terciaria pueden todas contener la misma cantidad del inhibidor de PCSK9, pero, en general, se pueden diferenciar entre sí en términos de frecuencia de administración. Sin embargo, la cantidad de inhibidor de PCSK9 contenido en las dosis inicial, secundaria y/o terciaria puede variar entre sí (por ejemplo, se ajusta por arriba o por abajo según convenga) durante el transcurso del tratamiento. Se pueden administrar dos o más dosis (por ejemplo, 2, 3, 4 o 5) al principio del régimen de tratamiento como "dosis de carga", seguido por dosis posteriores que se administran en una base menos frecuente (por ejemplo, "dosis de mantenimiento").

Por ejemplo, cada dosis secundaria y/o terciaria se administra 1 a 26 (por ejemplo, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15, 15½, 16, 16½, 17, 17½, 18, 18½, 19, 19½, 20, 20½, 21, 21½, 22, 22½, 23, 23½, 24, 24½, 25, 25½, 26, 26½, o más) semanas después de la dosis inmediatamente precedente. La expresión "la dosis inmediatamente precedente", como se usa en el presente documento, significa, en una secuencia de múltiples administraciones, la dosis de molécula de unión al antígeno que se administra a un paciente antes de la administración de la siguiente dosis en la secuencia sin dosis intermedias.

Esto puede comprender administrar a un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica cualquier número de dosis secundarias y/o terciarias de un inhibidor de PCSK9. Por ejemplo, solo se puede administrar una única dosis secundaria al paciente. Por tanto, se pueden administrar dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o más) dosis secundarias al paciente. Asimismo, solo se puede administrar una única dosis terciaria al paciente. Por tanto, se pueden administrar dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o más) dosis terciarias al paciente.

En casos que implican múltiples dosis secundarias, cada dosis secundaria se puede administrar a la misma frecuencia que las otras dosis secundarias. Por ejemplo, cada dosis secundaria se puede administrar al paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica 1 a 2, 4, 6, 8 o más semanas después de la dosis inmediatamente precedente. Similarmente, en casos que implican múltiples dosis terciarias, cada dosis terciaria se puede administrar a la misma frecuencia que las otras dosis terciarias. Por ejemplo, cada dosis terciaria se puede administrar al paciente 1 a 2, 4, 6, 8 o más semanas después de la dosis inmediatamente precedente. Alternativamente, la frecuencia a la que las dosis secundarias y/o terciarias se administran a un paciente puede variar durante el transcurso de la pauta de tratamiento. La frecuencia de administración también se puede ajustar durante el transcurso de tratamiento por un médico dependiendo de las necesidades del paciente individual tras el examen clínico.

La presente divulgación incluye regímenes de administración que comprenden una opción de ajuste ascendente de la dosis (también denominado en el presente documento "modificación de la dosis"). Como se usa en el presente documento, una "opción de ajuste ascendente de la dosis" significa que, después de recibir un número particular de dosis de un inhibidor PCSK9, si un paciente no ha alcanzado una reducción especificada en uno o más parámetros terapéuticos definidos, se incrementa a partir de aquí la dosis del inhibidor PCSK9. Por ejemplo, en el caso de un régimen terapéutico que comprende la administración de 75 mg de dosis de un anticuerpo anti-PCSK9 a un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica que no está controlado adecuadamente por terapia con estatinas a la dosis máxima tolerada con o sin otra terapia hipolipemiente a una frecuencia de una vez cada dos semanas, si después de 8 semanas (es decir, 5 dosis administradas en la Semana 0, Semana 2 y Semana 4, Semana 6 y Semana 8), el paciente no ha alcanzado una concentración de C-LDL en suero inferior a 70 mg/dL, entonces la dosis de anticuerpo anti-PCSK9 se aumenta hasta, por ejemplo, 150 mg administrados una vez cada dos semanas a partir de aquí (por ejemplo, empezando en la Semana 12).

El anticuerpo anti-PCSK9 se puede administrar a un sujeto a una dosis de aproximadamente 75 mg cada dos semanas, por ejemplo durante al menos seis dosis.

El anticuerpo se puede administrar a un sujeto a una dosis de aproximadamente 75 mg cada dos semanas durante 12 semanas, y la dosis sigue siendo a 75 mg cada dos semanas si, en la Semana 8, el valor de C-LDL del sujeto fue inferior a 70 mg/dL.

El anticuerpo se puede administrar a un sujeto a una dosis de aproximadamente 75 mg cada dos semanas durante 12 semanas, y la dosis se ajusta de forma ascendente a aproximadamente 150 mg cada dos semanas si, en la Semana 8, el valor de C-LDL del sujeto fue superior o igual a 70 mg/dL.

5 El anticuerpo anti-PCSK9 se puede administrar a un sujeto a una dosis de aproximadamente 150 mg cada dos semanas, por ejemplo durante al menos seis dosis.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proponen de manera que se provea a los expertos habituales en la técnica de una divulgación y descripción completa de cómo preparar y usar los métodos y composiciones de la divulgación, y no pretenden limitar el alcance de lo que se reivindica. Se han hecho esfuerzos para garantizar la exactitud con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores experimentales y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, partes son partes en peso, peso molecular es peso molecular medio, temperatura es en grados centígrados, y la presión es atmosférica o próxima a atmosférica.

Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos contra PCSK9 humano

15 Se generaron anticuerpos anti-PCSK9 humanos como se describe en la patente de EE. UU. N° 8.062.640. El inhibidor de PCSK9 a modo de ejemplo usado en los siguientes ejemplos es el anticuerpo anti-PCSK9 humano designado "mAb316P", también conocido como "Alirocumab". mAb316P tiene las siguientes características de la secuencia de aminoácidos: región variable de la cadena pesada (HCVR) que comprende SEQ ID NO: 1; dominio variable de la cadena ligera (LCVR) que comprende SEQ ID NO: 6; región determinante de la complementariedad 1 de la cadena pesada (HCDR1) que comprende SEQ ID NO: 2; HCDR2 que comprende SEQ ID NO: 3; HCDR3 que comprende SEQ ID NO: 4; región determinante de la complementariedad 1 de la cadena ligera (LCDR1) que comprende SEQ ID NO: 7; LCDR2 que comprende SEQ ID NO: 8; y LCDR3 que comprende SEQ ID NO: 10.

Ejemplo 2: Un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos, para evaluar la eficacia y seguridad de alirocumab en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica no controlada adecuadamente con su terapia modificadora de lípidos

25 *Introducción*

Este estudio incluyó pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) con o sin antecedentes de infarto de miocardio (IM) documentado o accidente cerebrovascular isquémico.

El objetivo del estudio era evaluar la eficacia y seguridad de alirocumab en pacientes con HFhe y que requerían manejo farmacológico adicional, puesto que su terapia modificadora de lípidos (TML) actual dejó de alcanzar el objetivo de tratamiento de C-LDL.

35 Este estudio (**Figura 1**) se realizó para demostrar en pacientes con HFhe que no están en su objetivo de C-LDL que alirocumab 75 mg Q2W o 75 mg Q2W/150 mg Q2W como terapia complementaria a estatina ± otra TML provoca una reducción estadísticamente significativa y clínicamente trascendente en C-LDL. Esta población que no está en el objetivo de C-LDL con TML optimizada representa el grupo de mayor riesgo con una necesidad médica sin cumplir bien identificada que puede ser tratada añadiendo alirocumab a sus terapias reductoras de C-LDL.

Objetivos del estudio

El objetivo primario del estudio era demostrar la reducción de C-LDL por alirocumab como terapia complementaria a la terapia con estatinas diaria máxima tolerada estable con o sin otra TML en comparación con placebo después de 24 semanas de tratamiento en pacientes con HFhe.

40 Los objetivos secundarios del estudio fueron: 1) evaluar el efecto de alirocumab 75 mg en comparación con placebo sobre el C-LDL después de 12 semanas de tratamiento; 2) evaluar el efecto de alirocumab sobre otros parámetros de lípidos (es decir, Apo B, C no HDL, C total, Lp (a), C-HDL, niveles de TG y niveles de Apo A-1); 3) evaluar el efecto a largo plazo de alirocumab sobre C-LDL; 4) evaluar la seguridad y tolerabilidad de alirocumab; 5) evaluar el desarrollo de anticuerpos anti-alirocumab; y 6) evaluar la PK de alirocumab.

45 *Diseño del estudio*

Fue un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos, no equilibrado (2:1, alirocumab:placebo), multicéntrico, multinacional, para evaluar la eficacia y la seguridad de alirocumab en pacientes con HFhe no controlada adecuadamente con su TML (es decir, la terapia con estatinas diaria máxima tolerada estable ± otra TML). No controlada adecuadamente se definió como un C-LDL ≥ 70 mg/dL (1,81 mmol/L) en la visita de selección (Semana -3) en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular documentada o C-LDL ≥ 100 mg/dL (2,59 mmol/L) en la visita de selección (Semana -3) en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular documentada. La aleatorización se estratificó según antecedentes previos de IM o accidente cerebrovascular isquémico [Sí/No], tratamiento con estatinas (atorvastatina 40 a 80 mg al día o rosuvastatina 20 a

- 40 mg al día frente a simvastatina sea cual sea la dosis diaria, atorvastatina por debajo de 40 mg al día o rosuvastatina por debajo de 20 mg al día) y región geográfica. Después de la aleatorización, los pacientes recibieron tratamiento de doble ciego del estudio (o alirocumab o placebo) Q2W durante un periodo de 18 meses (78 semanas) además de la terapia con estatinas diaria máxima tolerada estable \pm otra TML. En la Semana 12 puede ocurrir un ajuste ascendente de la dosis dependiendo de los niveles de C-LDL en la Semana 8 para pacientes aleatorizados a alirocumab. Después de completarse el periodo de tratamiento de doble ciego de 18 meses, todos los pacientes que completaron satisfactoriamente el estudio tuvieron la oportunidad de participar en un estudio de extensión de etiqueta abierta. Por consiguiente, todos los pacientes recibieron alirocumab en la entrada en el estudio de extensión de etiqueta abierta independientemente del tratamiento en estudio recibido durante el periodo de tratamiento de doble ciego de 18 meses.
- 5 El estudio consistió en 3 periodos: selección, tratamiento de doble ciego y seguimiento.
- El periodo de selección fue hasta 3 semanas de duración que incluye una visita intermedia durante la que el paciente (u otra persona designada tal como cónyuge, pariente, etc.) recibió formación para auto-inyectar/inyectar con placebo para alirocumab. Se realizaron evaluaciones de elegibilidad para permitir la aleatorización de los pacientes en el estudio.
- 15 El periodo de tratamiento de doble ciego (DBTP) fue un periodo de tratamiento en el estudio de doble ciego aleatorizado de 18 meses. La primera inyección durante el periodo de doble ciego se hizo en el sitio en el día de aleatorización (Semana 0 [D1] - V3). Las inyecciones posteriores se hicieron por el paciente (auto-inyección) u otra persona designada (tal como cónyuge, pariente, etc.) en una localización preferida por el paciente (casa...). Los pacientes aleatorizados a alirocumab recibieron una dosis de 75 mg de la especialidad farmacéutica en investigación (IMP) desde la aleatorización (V3) hasta la Semana 12 (V6) (es decir, Semanas 0, 2, 4, 6, 8 y 10). En la visita de la Semana 12 (V6), estos pacientes, en un modo cegado, o: 1) continuaron con alirocumab 75 mg Q2W desde la Semana 12 en adelante hasta la última inyección en la Semana 76, si el C-LDL en la Semana 8 fue <70 mg/dL (1,81 mmol/L); o 2) ajuste ascendente de la dosis hasta alirocumab 150 mg Q2W desde la Semana 12 en adelante hasta la última inyección en la Semana 76, si el C-LDL en la Semana 8 fue ≥ 70 mg/dL (1,81 mmol/L).
- 20 El periodo de seguimiento (si fue aplicable) fue un periodo de 8 semanas después del final del DBTP para pacientes que no dieron el consentimiento para participar en el estudio de extensión de etiqueta abierta o si interrumpieron prematuramente el tratamiento en estudio.
- 25 La medición de laboratorio de los parámetros de lípidos se realizó por un laboratorio central durante el estudio.
- 30 Se monitorizaron y gestionaron los pacientes que lograron 2 niveles de C-LDL calculados consecutivos <25 mg/dL (0,65 mmol/L) durante el estudio.
- La estatina y otra TML (si es aplicable) debe ser estable (incluyendo la dosis) durante las primeras 24 semanas del DBTP, excepto circunstancias excepcionales por las que las preocupaciones principales garantizan dichos cambios. En la Semana 24 en adelante, la TML de fondo se puede modificar solo en ciertas condiciones como se describe a continuación.
- 35 Los pacientes deben llevar una dieta estable (dieta de Cambios Terapéuticos en el Estilo de Vida [TLC] de NCEP-ATPIII o equivalente) durante toda la duración del estudio desde la selección. La **Tabla 1** proporciona un resumen de la dieta TLC para alto colesterol.

Tabla 1

Grasa total	25 % - 35 % de calorías totales*
Grasa saturada*	<7 % de calorías totales
Grasa poliinsaturada	hasta 10 % de calorías totales
Grasa monoinsaturada	hasta 20 % de calorías totales
Hidratos de carbono†	50 % - 60 % de calorías totales*
Proteína	~ 15 % de calorías totales
Colesterol	<200 mg/día (5,172 mmol/día)
Esteroles de planta	2 g
Fibra soluble tal como psilio	10 g - 25 g

* ATP III permite un aumento de grasa total hasta 35 por ciento de calorías totales y una reducción en el hidrato de carbono hasta 50 por ciento para personas con síndrome metabólico. Cualquier aumento en el consumo de grasas

debe ser en forma de o grasa poliinsaturado o monoinsaturada. Los ácidos grasos trans son otra grasa que aumenta LDL que se debe mantener en un bajo consumo.

† El hidrato de carbono debe derivar predominantemente de alimentos ricos en hidratos de carbono complejos que incluyen granos - especialmente frutos de grano entero, y verduras.

5 La duración del estudio incluyó un periodo de selección de hasta 3 semanas, un DBTP de 78 semanas para eficacia y evaluación de seguridad, y un periodo de seguimiento post-tratamiento de 8 semanas después de la última visita del DBTP para pacientes que no dieron el consentimiento para participar en el estudio de extensión de etiqueta abierta o si interrumpieron prematuramente el tratamiento en estudio. Así, la duración máxima del estudio por paciente fue aproximadamente 89 semanas (es decir, 20 meses) (hasta 3 semanas de selección + 78 semanas de tratamiento de doble ciego + 8 semanas de seguimiento). El final de estudio por paciente fue la última visita planeada del protocolo o la resolución/estabilización de todos los SAEs, y AESI, sea cual sea primero.

Selección de pacientes

10 Los criterios de inclusión fueron: 1) pacientes con HFhe* que no fueron controlados adecuadamente con una dosis diaria de estatina máxima tolerada** con o sin otra TML, a dosis estables antes de la visita de selección (Semana -3).

*El diagnóstico de HFhe se debe hacer o por genotipificación o por criterios clínicos. Para los pacientes no genotipificados, el diagnóstico clínico se puede basar en o los criterios de Simon Broome con un criterio para HF o los criterios de la OMS/Dutch Lipid Network con una puntuación >8 puntos.

15 Según los Criterios de Diagnóstico del Simon Broome Register para Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica, la hipercolesterolemia familiar definida se define como: 1) C total >6,7 mmol/L (260 mg/dL) o colesterol de LDL superior a 4,0 mmol/L (155 mg/dL) en un niño <16 años o C total >7,5 mmol/L (290 mg/dL) o colesterol de LDL superior a 4,9 mmol/L (190 mg/dL) en un adulto. (Niveles o pre-tratamiento o el más alto durante el tratamiento); más o A) xantomas tendinosas en el paciente, o en pariente de 1º grado (padre, hermano, hijo), o en pariente de 2º grado (abuelo, tío, tía); o B) evidencia basada en ADN de una mutación de receptores de LDL o Apo B defectuosa familiar.

25 Según los Criterios de Diagnóstico del Simon Broome Register para Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica, la posible hipercolesterolemia familiar se define como: 1) C total >6,7 mmol/L (260 mg/dL) o colesterol de LDL superior a 4,0 mmol/L (155 mg/dL) en un niño <16 años o C total >7,5 mmol/L (290 mg/dL) o colesterol de LDL superior a 4,9 mmol/L (190 mg/dL) en un adulto. (Niveles o pre-tratamiento o el más alto durante el tratamiento); y al menos uno de los siguientes: A) antecedentes familiares de IM por debajo de 50 años de edad en pariente de 2º grado o por debajo de 60 años de edad en pariente de 1º grado; y B) antecedentes familiares de colesterol elevados >7,5 mmol/L (290 mg/dL) en pariente adulto de 1º o 2º grado o >6,7 mmol/L (260 mg/dL) en hijo o hermano por debajo 16 años de edad.

30 Los criterios de la OMS (criterios clínicos de Dutch Lipid Network) para diagnosticar hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) se expone en la **Tabla 2**.

Tabla 2

Puntuación de diagnóstico para hipercolesterolemia familiar heterocigótica	
Antecedentes familiares	
a Pariente de primer grado con enfermedad coronaria y vascular prematura conocida (hombres <55 años, mujeres <60 años).	1
b Pariente de primer grado con colesterol de LDL conocido > centil 95 para edad y sexo.	
y/o	
a Pariente de primer grado con xantomas tendinosas y/o arco corneal.	2
b Niños de menos de 18 años con colesterol de LDL > centil 95 para edad y sexo.	
Antecedentes clínicos	
a Paciente tiene enfermedad de las arterias coronarias prematura (hombres <55 años, mujeres <60 años)	2

Puntuación de diagnóstico para hipercolesterolemia familiar heterocigótica			
b Paciente tiene enfermedad vascular cerebral o periférica prematura (hombres <55 años, mujeres <60 años)			1
Examen físico			
a Xantomas tendinosas			6
b Arco corneal por debajo de la edad de 45 años.			4
Análisis de laboratorio			
	mmol/L	mg/dL	
a Colesterol de LDL	>8,5	>330	8
b Colesterol de LDL	6,5-8,4	250-329	5
c Colesterol de LDL	5,0-6,4	190-249	3
d Colesterol de LDL	4,0-4,9	155-189	1
(El colesterol de HDL y los triglicéridos son normales)			
Análisis de ADN			
a Presente mutación funcional del gen de receptores de las lipoproteínas de baja densidad			8
Diagnóstico del HFhe es:			
	Cierta cuando	>8 puntos	
	Probable cuando	6-8 puntos	
	Posible cuando	3-5 puntos	
**Definición de dosis máxima tolerada (cualquiera de las siguientes fueron aceptables): 1) rosuvastatina 20 mg o 40 mg al día; 2) atorvastatina 40 mg o 80 mg al día; 3) simvastatina 80 mg al día (si ya estaba en esta dosis durante >1 año); o 4) pacientes no capaces de estar en ninguna de las dosis de estatinas anteriores, se deben tratar con la dosis de atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina diaria que se considera apropiada para el paciente según el criterio o las preocupaciones del investigador. Algunos ejemplos de motivos aceptables para que un paciente tome una menor dosis de estatinas incluye, pero no se limitaron a: efectos adversos a mayores dosis, edad avanzada, bajo índice de masa corporal, prácticas regionales, ficha técnica local, medicaciones simultáneas, afecciones comórbidas tales como intolerancia a la glucosa/glucosa alterada en ayunas.			

5 Los pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión anteriores se seleccionaron por los siguientes criterios de exclusión, que se clasifican y numeran en las 3 subsecciones siguientes: criterios de exclusión relacionados con la metodología del estudio, criterios de exclusión relacionados con el comparador activo y/o las terapias de fondo obligatorias, y criterios de exclusión relacionados con alirocumab.

10 Los criterios de exclusión relacionados con la metodología del estudio fueron: 1) paciente sin diagnóstico de HFhe hecho o por genotipificación o por criterios clínicos; 2) C-LDL <70 mg/dL (<1,81 mmol/L) en la visita de selección (Semana -3) y paciente con antecedentes de enfermedad cardiovascular documentada. La enfermedad cardiovascular se definió como enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular isquémico o enfermedad arterial periférica; 3) C-LDL <100 mg/dL (<2,59 mmol/L) en la visita de selección (Semana -3) y paciente sin antecedentes de enfermedad cardiovascular documentada; 4) no están con una dosis estable de TML (incluyendo estatina) durante al menos 4 semanas y/o fenofibrato durante al menos 6 semanas, según sea aplicable, antes de la visita de selección (Semana -3) y desde la selección hasta la aleatorización; 5) actualmente tomaban una estatina distinta de

- simvastatina, atorvastatina, o rosuvastatina; 6) no se toma simvastatina, atorvastatina, o rosuvastatina diariamente o no se toma en dosis registradas; 7) dosis diarias superiores a atorvastatina 80 mg, rosuvastatina 40 mg o simvastatina 40 mg (excepto para pacientes con simvastatina 80 mg durante más de un año, que son elegibles); 8) uso de fibratos, distintos de fenofibrato en el plazo de 6 semanas desde la visita de selección (Semana -3) o entre las visitas de selección y de aleatorización; 9) uso de productos nutracéuticos o terapias de venta sin receta que pueden afectar los lípidos que no han estado en una dosis/cantidad estable durante al menos 4 semanas antes de la visita de selección (Semana -3) o entre las visitas de selección y de aleatorización; 10) uso de productos de arroz de levadura roja en el plazo de 4 semanas desde la visita de selección (Semana -3) o entre las visitas de selección y de aleatorización; 11) paciente que ha recibido tratamiento de plasmaféresis en el plazo de 2 meses antes de la visita de selección (Semana -3), o tiene planes de recibirlo durante el estudio; 12) IM reciente (en el plazo de 3 meses antes de la visita de selección [Semana -3] o entre las visitas de selección y de aleatorización), angina inestable que conduce a hospitalización, intervención coronaria percutánea (ICP), cirugía de injerto de derivación de las arterias coronarias (IDAC), arritmia cardíaca no controlada, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), revascularización carotídea, procedimiento endovascular o intervención quirúrgica para enfermedad vascular periférica; 13) plan de someterse a ICP programada, IDAC, revascularización carotídea o periférica durante el estudio; 14) TA sistólica >160 mmHg o TA diastólica >100 mmHg en la visita de selección o la visita de aleatorización; 15) antecedentes de insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) en el plazo de los últimos 12 meses; 16) antecedentes conocidos de un accidente cerebrovascular hemorrágico; 17) edad <18 años o mayoría de edad legal en la visita de selección (Semana -3), cualquiera que sea mayor; 18) pacientes no previamente informados sobre una dieta baja en colesterol antes de la visita de selección (Semana -3); 19) diabetes recién diagnosticada (en el plazo de 3 meses naturales antes de la visita de aleatorización [Semana 0]) o mal controlada (hemoglobina glucosilada A1c [HbA_{1c}] >9 % en la visita de selección [Semana -3]); 20) presencia de cualquier enfermedad endocrina no controlada clínicamente trascendente conocida por influir en los lípidos o lipoproteínas en suero. Obsérvese que los pacientes en terapia de reemplazo tiroideo se pueden incluir si la dosificación ha sido estable durante al menos 12 semanas antes de la selección y entre las visitas de selección y de aleatorización, y el nivel de TSH está dentro del intervalo normal del laboratorio central en la visita de selección; 21) antecedentes de cirugía bariátrica en el plazo de 12 meses antes de la visita de selección (Semana -3); 22) peso inestable definido por una variación >5 kg en el plazo de 2 meses antes de la visita de selección (Semana -3); 23) antecedentes conocidos de HF homocigótica; 24) antecedentes conocidos de pérdida de función de PCSK9 (es decir, mutación genética o variación de secuencias); 25) uso de corticosteroides sistémicos, a menos que se usen como terapia de sustitución para enfermedad hipofisaria-suprarrenal con un régimen estable durante al menos 6 semanas antes de la visita de aleatorización (Semana 0). Obsérvese que las terapias esteroideas tópicas, intrarticulares, nasales, inhaladas y oftálmicas no se consideraron 'sistémicas' y se permitieron; 26) uso de terapia continua de reemplazo hormonal de estrógenos o testosterona a menos que el régimen haya sido estable en las últimas 6 semanas antes de la visita de selección (Semana -3) y sin planes de cambiar el régimen durante el estudio; 27) antecedentes de cáncer en el plazo de los últimos 5 años, excepto cáncer de piel de células basales adecuadamente tratado, cáncer de piel de células escamosas o cáncer de cuello uterino *in situ*; 28) antecedentes conocidos de una prueba de VIH positiva; 29) paciente que ha tomado cualquier fármaco en investigación distinto de los kits de placebo de entrenamiento de alirocumab en el plazo de 1 mes o 5 semividas, cualquiera que sea más largo; 30) paciente que ha sido tratado previamente con al menos una dosis de alirocumab o cualquier otro anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 en otros ensayos clínicos; 31) paciente que retira el consentimiento durante el periodo de selección (paciente que no desea continuar o no vuelve); 32) condiciones/situaciones tales como: a) cualquier anomalía clínicamente trascendente identificada en el momento de la selección que, a criterio del investigador o cualquier investigador colaborador, impediría la terminación segura del estudio o restringiría la evaluación de criterios de valoración; por ejemplo, enfermedades sistémicas importantes, pacientes con una esperanza de vida corta; o b) considerados por el investigador o cualquier investigador colaborador como inapropiados para este estudio por cualquier motivo, por ejemplo: considerados incapaces de cumplir requisitos específicos del protocolo, tales como visitas programadas; considerados incapaces de administrar o tolerar inyecciones a largo plazo según el paciente o el investigador; investigador o cualquier investigador colaborador, farmacéutico, coordinador del estudio, otro personal del estudio o pariente de los mismos directamente implicado en la realización del protocolo, etc.; 33) presencia de cualquier otra condición (por ejemplo, geográfica o social), tanto actual como anticipada, que el investigador sienta que restringiría o limitaría la participación del paciente durante la duración del estudio; o 34) datos de laboratorio durante el periodo de selección (que no incluye laboratorios de aleatorización en la Semana 0): prueba positiva para antígeno de superficie de la hepatitis B o anticuerpo de la hepatitis C; positivo de beta-hCG en suero o prueba de embarazo en orina (incluyendo la Semana 0) en mujeres en potencial de procrear (WOCBP); triglicéridos >400 mg/dL (>4,52 mmol/L) (se permite 1 laboratorio de repetición); tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) <30 mL/min/1,73 m² según la modificación de 4 variables de la dieta en enfermedad renal (MDRD) la ecuación del estudio (calculada por el laboratorio central); alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) >3 x intervalo del límite superior de la normalidad (ULN) (se permite 1 laboratorio de repetición); CPK >3 x ULN (se permite 1 laboratorio de repetición); TSH <límite inferior de la normalidad (LLN) o > ULN (se permite 1 laboratorio de repetición).
- 60 Los criterios de exclusión relacionados con el comparador activo y/o las terapias obligatorias de fondo fueron: 1) todas las contraindicaciones a las terapias de fondo o advertencias/precauciones de uso (cuando convenga) como se presenta en el etiquetado nacional de productos respectivo.

5 Los criterios de exclusión relacionados con alirocumab fueron: 1) hipersensibilidad conocida a anticuerpo monoclonal o cualquier componente del medicamento; 2) mujeres embarazadas o lactantes; o 3) mujeres en potencial de procrear no protegidas por método(s) de control de la natalidad altamente eficaces (como se define en el documento de consentimiento informado y/o en un apéndice al protocolo local) y/o que no están dispuestas o son incapaces de hacerse la prueba de embarazo. Obsérvese que las mujeres en potencial de procrear deben tener una prueba de embarazo negativa confirmada en las visitas de selección y de aleatorización. Deben usar un método anticonceptivo eficaz durante toda la duración del tratamiento en estudio, y durante 10 semanas después de la última ingesta de IMP, y acceder a repetir la prueba de embarazo en orina en las visitas designadas. Las mujeres posmenopáusicas deben ser amenorreicas durante al menos 12 meses.

10 La enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular isquémico y enfermedad arterial periférica, como se definen en los criterios de exclusión número 2 relacionados con la metodología del estudio, fue del siguiente modo. Antecedentes documentados de ECC (incluye uno o más de los siguientes): infarto agudo de miocardio (IM); infarto de miocardio silencioso; angina inestable; procedimiento de revascularización coronaria (por ejemplo, intervención coronaria percutánea [ICP] o cirugía de injerto de derivación de las arterias coronarias [IDAC]); ECC clínicamente trascendente diagnosticada por prueba invasiva o no invasiva (tal como angiografía coronaria, ensayo de esfuerzo usando cinta de correr, ecocardiografía de esfuerzo o imágenes de resonancia magnética nuclear).

15 Accidente cerebrovascular isquémico previo documentado con un déficit neurológico isquémico focal que persistió más de 24 horas, considerado que no es de origen aterotrombótico. Se deben haber realizado CT o IRM para descartar hemorragia y enfermedad neurológica no isquémica.

20 Enfermedad arterial periférica documentada (se debe cumplir uno de los siguientes criterios): 1) claudicación intermitente actual (molestia muscular en la extremidad inferior producida por ejercicio que es tanto reproducible como se alivia por reposo en el plazo de 10 minutos) de supuesto origen aterosclerótico junto con índice tobillo-brazo igual o inferior a 0,90 en cualquier pierna en reposo o 2) antecedentes de claudicación intermitente (molestia muscular en la extremidad inferior producida por ejercicio que es tanto reproducible como aliviada por reposo en el plazo de 10 minutos) junto con procedimiento endovascular o intervención quirúrgica en una o ambas piernas debido a enfermedad aterosclerótica o 3) antecedentes de isquemia crítica de las extremidades junto con trombólisis, procedimiento endovascular o intervención quirúrgica en una o ambas piernas debido a enfermedad aterosclerótica.

Tratamientos en estudio

30 Se suministró el medicamento alirocumab estéril a una concentración de 75 mg/mL y 150 mg/mL ambos como 1 mL de volumen en un autoinyector. El principio activo se formuló en histidina, pH 6,0, polisorbato 20 y sacarosa.

Se preparó placebo estéril para alirocumab en la misma formulación que alirocumab sin la adición de proteína como 1 mL de volumen en un autoinyector.

35 Durante el periodo de tratamiento de doble ciego, se administró alirocumab o placebo por vía subcutánea Q2W, empezando en la Semana 0 continuando hasta la última inyección (Semana 76) 2 semanas antes del final del periodo de tratamiento de doble ciego (DBTP). Si la inyección fue programada para tener lugar en la misma fecha que la visita al sitio, entonces la IMP se administró después de que se completara el muestreo de sangre.

La especialidad farmacéutica en investigación (IMP) debe haber sido idealmente administrada Q2W por vía subcutánea en aproximadamente la misma hora del día; sin embargo, fue aceptable que tuviera un periodo de ventana de ± 3 días. El tiempo del día se basó en la preferencia del paciente.

40 Se identificaron las siguientes clases de fármacos como no NIMP debido a que la medicación fue o la terapia de fondo o una posible medicación de rescate: estatinas (rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina); inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimiba); secuestrantes de la unión a ácidos biliares (tales como colestiramina, colestipol, colesevelam); ácido nicotínico; fenofibrato; y ácidos grasos omega-3 (≥ 1000 mg al día).

45 Los pacientes se aleatorizaron para recibir o placebo o alirocumab durante el periodo de tratamiento en estudio de doble ciego usando una relación 1:2, con aleatorización de bloques permutados. La aleatorización se estratificó según antecedentes previos de IM o accidente cerebrovascular isquémico [Sí/No], tratamiento con estatinas (atorvastatina 40 a 80 mg al día o rosuvastatina 20 a 40 mg al día frente a simvastatina sea cual sea la dosis diaria, atorvastatina inferior a 40 mg al día o rosuvastatina inferior a 20 mg al día) y región geográfica.

50 Una medicación simultánea fue cualquier tratamiento recibido por el paciente simultáneamente al estudio (hasta la visita de seguimiento). Las medicaciones se deben mantener a un mínimo durante el estudio. Sin embargo, si éstas se consideran necesarias para el bienestar del paciente y es poco probable que interfieran con el IMP, se pueden administrar a criterio del investigador, con una dosis estable (cuando sea posible). Además de la información específica relacionada con las medicaciones simultáneas proporcionadas en esta sección, se permitirá cualquier otra medicación (medicaciones) simultánea(s). Si el paciente tiene un C-LDL ≥ 160 mg/dL (4,14 mmol/L) en la visita de selección (Semana -3) y se trata con una estatina solo, es decir, sin TML adicional, el investigador tendrá que informar

55

el motivo del paciente para no estar en una segunda TML. Para TML de fondo, que incluye estatinas, los sitios deben seguir la etiqueta de producto nacional para la monitorización de seguridad y el manejo de pacientes.

5 Se permitieron productos nutracéuticos o terapias de venta sin receta que pudieran afectar los lípidos solo si habían sido usados a una dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la visita de selección, durante el periodo de selección, y se mantuvieron durante las primeras 24 semanas del periodo de tratamiento de doble ciego. Después de la visita de la Semana 24, se permitió la modificación a estos productos nutracéuticos o terapias de venta sin receta, pero en general se deben evitar. Los ejemplos de dichos productos nutracéuticos o terapias de venta sin receta incluyen ácidos grasos omega-3 a dosis <1000 mg, estanoles de planta tales como los encontrados en Benecol, aceite de semilla de lino y psilio.

10 Los pacientes deben haber estado con dosis de estatinas registradas diarias máximas toleradas estables con o sin otra TML durante al menos 4 semanas (6 semanas para fenofibrato) antes de la visita de selección. Durante el estudio, los pacientes deben permanecer en estas dosis de estatinas diarias registradas máximas toleradas estables con o sin otra TML. Desde la visita de selección (Semana -3) hasta la Semana 24 del periodo de tratamiento de doble ciego, no se debe cambiar la TML de fondo. No debe tener lugar ajuste de dosis, interrupción o inicio de otras estatinas u otra TML durante este tiempo, excepto circunstancias excepcionales por las que las preocupaciones principales (que incluyen, pero no se limitan a, la alerta de triglicéridos informada por el laboratorio central) garantizan dichos cambios, según el criterio del investigador.

20 Para una notificación de rescate de C-LDL en la visita de la Semana 24 y después, es decir, aumento de C-LDL >25 % en comparación con la visita de aleatorización C-LDL en dos ocasiones consecutivas, el investigador debe haber garantizado que no existió explicación razonable de control insuficiente de C-LDL (tal como una causa médica alternativa como el uso de corticosteroides, etc.) y en particular que: el cumplimiento de la dieta fue apropiado; el cumplimiento con TML de fondo fue apropiado; y el tratamiento en estudio se administró como se planeó. Si cualquiera de lo anterior pudiera explicar razonablemente el control insuficiente de C-LDL, el investigador debe haber emprendido la acción apropiada, es decir, enfatizado la necesidad absoluta de cumplir el tratamiento, si se necesita organizar una entrevista específica con un profesional cualificado de la nutrición y enfatizar la necesidad absoluta de cumplir la dieta, y realizado una evaluación de C-LDL cegada en el plazo de 1 a 2 meses. Si no se encontró ninguno de los motivos mencionados anteriormente, o si la acción apropiada dejó de disminuir C-LDL por debajo del valor de alerta, se puede haber introducido medicación de rescate.

30 Si no se pudo encontrar el motivo para C-LDL por encima del valor umbral, o si la acción apropiada dejó de reducir C-LDL por debajo del valor umbral, se puede haber introducido medicación de rescate. La eficacia de cualquiera de dichos cambios se iba a hacer basándose en la falta de umbral de rescate de la prueba de lípidos cegada en la siguiente extracción rutinariamente programada. Los pacientes por protocolo ya recibieron una dosis máxima tolerada de estatina, por lo que no fue una opción el ajuste ascendente de la dosis de estatina o cambio. Para la reducción de C-LDL adicional, el investigador podría considerar añadir: un inhibidor de la absorción de colesterol (ezetimiba), o un secuestrante de la unión a ácidos biliares (las resinas colestiramina y colestipol, o colesevelam, un polímero no absorbible). También se podrían considerar los siguientes agentes modificadores de lípidos: fibrato (Nota: Se debe tener cuidado cuando se combinan fibratos con otras medicaciones hipocolesterolemiantes tales como estatinas debido al riesgo de miopatía. Cuando se combina un fibrato con una estatina, el fenofibrato es el fibrato de elección debido a que no afecta la glucuronidación de estatinas. El único fibrato permitido por protocolo fue el fenofibrato); ácido nicotínico (niacina) (Nota: La niacina aumenta la glucemia, pero se ha mostrado que es eficaz en modificar los trastornos de los lípidos en personas con diabetes si se mantiene el control de glucosa).

45 En resumen, la TML de fondo no se debe modificar desde la selección hasta la visita de seguimiento. Sin embargo, hasta la Semana 24, si se alcanzó una alerta de TG confirmada o si hubo una preocupación clínica aplastante (a criterio del investigador), entonces se permitió la modificación de la TML de fondo. En la Semana 24 en adelante, si se alcanzó una alerta de TG confirmada, o si se obtuvo un umbral de rescate para C-LDL (y no existe otra explicación razonable), o si hubo una preocupación clínica aplastante (a criterio del investigador), entonces se permitió una modificación de la TML de fondo.

Las mujeres en potencial de procrear deben tomar un método anticonceptivo eficaz durante todo el tratamiento en estudio y durante 10 semanas después de la última inyección de IMP (por ejemplo, visita de seguimiento).

50 Las medicaciones simultáneas prohibidas desde la visita de selección inicial hasta la visita de seguimiento incluyeron las siguientes: estatinas distintas de simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina; fibratos, distintos de fenofibrato; y productos de arroz de levadura roja.

Criterios de valoración del estudio

55 El criterio primario de valoración de eficacia fue el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 24, que se definió como: $100 \times (\text{Valor de C-LDL calculado en la Semana 24} - \text{Valor de C-LDL calculado en el nivel inicial}) / \text{Valor de C-LDL calculado en el nivel inicial}$. El valor de C-LDL calculado en el nivel inicial fue el último nivel de C-LDL obtenido antes de la primera inyección de IMP de doble ciego. El C-LDL calculado en la Semana 24 fue el nivel de C-LDL obtenido dentro de la ventana de análisis de la Semana 24 y durante el periodo de

eficacia principal. El periodo de eficacia principal se definió como el tiempo desde la primera inyección de doble ciego de IMP hasta 21 días después de la última inyección de IMP de doble ciego o hasta el límite superior de la ventana de análisis de la Semana 24, sea cual sea primero. Se pueden usar todos los valores de C-LDL calculado (programados o no programados, en ayunas o no en ayunas) para proporcionar un valor para el criterio primario de valoración de eficacia si es apropiado según la definición anterior.

Los criterios secundarios de valoración de la eficacia clave fueron: 1) el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12: definición y reglas similares a para el criterio primario de valoración de eficacia, excepto que el C-LDL calculado en la Semana 12 fue el nivel de C-LDL obtenido dentro de la ventana de análisis de la Semana 12 y durante el periodo de eficacia de 12 semanas. El periodo de eficacia de 12 semanas se definió como el tiempo desde la primera inyección de doble ciego de IMP hasta el contacto con el IVRS de re-suministro de la Visita 6 o hasta 21 días después de la última inyección de IMP de doble ciego, sea cual sea primero. La muestra de sangre recogida el día del contacto con el IVRS de re-suministro de la Visita 6 se consideró como antes de la valoración; 2) el cambio en porcentaje en Apo B desde el nivel inicial hasta la Semana 24, usando la misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 3) el cambio en porcentaje en C no HDL desde el nivel inicial hasta la Semana 24, usando la misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 4) el cambio en porcentaje en C total desde el nivel inicial hasta la Semana 24, usando la misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 5) el cambio en porcentaje en Apo B desde el nivel inicial hasta la Semana 12, usando la misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 6) el cambio en porcentaje en C no HDL desde el nivel inicial hasta la Semana 12, usando la misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 7) el cambio en porcentaje en C total desde el nivel inicial hasta la Semana 12, usando la misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 8) el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 52, usando definiciones y reglas que fueron similares a las usadas para el criterio primario de valoración sustituyendo la Semana 24 por la Semana 52. Obsérvese que el periodo de eficacia de 52 semanas se definió como el tiempo desde la primera inyección de doble ciego de IMP hasta 21 días después de la última inyección de IMP de doble ciego, o hasta el límite superior de la ventana de análisis de la Semana 52, sea cual sea primero; 9) la proporción de pacientes que alcanzan el objetivo de C-LDL en la Semana 24, es decir, C-LDL <70 mg/dL (1,81 mmol/L) en caso de ECV previa o <100 mg/dL (2,59 mmol/L) para pacientes sin ECV previa, definido como: (número de pacientes cuyo valor de C-LDL calculado en la Semana 24 alcanza el objetivo de C-LDL / número de pacientes en la intención de tratar modificada (IDTm) población)*100, usando la definición y las reglas usadas para el criterio primario de valoración; 10) la proporción de pacientes que alcanzan C-LDL <70 mg/dL (1,81 mmol/L) en la Semana 24; 11) el cambio en porcentaje en Lp(a) desde el nivel inicial hasta la Semana 24, usando la misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 12) el cambio en porcentaje en C-HDL desde el nivel inicial hasta la Semana 24, usando la misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 13) el cambio en porcentaje en C-HDL desde el nivel inicial hasta la Semana 12, usando la misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 14) el cambio en porcentaje en Lp(a) desde el nivel inicial hasta la Semana 12, usando la misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 15) el cambio en porcentaje en TG en ayunas desde el nivel inicial hasta la Semana 24, usando la misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 16) el cambio en porcentaje en TG en ayunas desde el nivel inicial hasta la Semana 12, usando la misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 17) el cambio en porcentaje en Apo A-1 desde el nivel inicial hasta la Semana 24, usando la misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; y 18) el cambio en porcentaje en Apo A-1 desde el nivel inicial hasta la Semana 12, usando la misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12.

Otros criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron: 1) el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 78, usando definiciones y reglas que fueron similares a las usadas para el criterio primario de valoración sustituyendo la Semana 24 por la Semana 78. El periodo de eficacia de 78 semanas se definió como el tiempo desde la primera inyección de doble ciego de IMP hasta 21 días después de la última inyección de IMP de doble ciego, o hasta el límite superior de la ventana de análisis de la Semana 78, sea cual sea primero; 2) la proporción de pacientes que alcanzan el objetivo de C-LDL en las Semanas 12, 52 y 78, es decir, C-LDL <70 mg/dL (1,81 mmol/L) en caso de ECV previa o <100 mg/dL (2,59 mmol/L) para pacientes sin ECV previa; 3) la proporción de pacientes que alcanzan C-LDL <100 mg/dL (2,59 mmol/L) en la Semana 24; 4) la proporción de pacientes que alcanzan C-LDL <100 mg/dL (2,59 mmol/L) en la Semana 12; 5) la proporción de pacientes que alcanzan C-LDL <70 mg/dL (1,81 mmol/L) en la Semana 12; 6) el cambio absoluto en C-LDL calculado (mg/dL y mmol/L) desde el nivel inicial hasta las Semanas 12, 24, 52 y 78; 7) el cambio en porcentaje en Apo B, C no HDL, C total, Lp (a), C-HDL, TG en ayunas y Apo A-1 desde el nivel inicial hasta las Semanas 52 y 78; 8) el cambio en la relación Apo B/Apo A-1 desde el nivel inicial hasta las Semanas 12, 24, 52 y 78; 9) la proporción de pacientes con Apo B <80 mg/dL (0,8 g/L) en las Semanas 12, 24, 52 y 78; 10) la proporción de pacientes con C no HDL <100 mg/dL en las Semanas 12, 24, 52 y 78; y 11) la proporción de pacientes con C-LDL calculado <70 mg/dL (1,81 mmol/L) y / o ≥50 % de reducción en C-LDL calculado (si C-LDL calculado ≥70 mg/dL [1,81 mmol/L]) en las Semanas 12, 24, 52 y 78.

Otros criterios de valoración fueron: evaluaciones de anticuerpos anti-alirocumab, proteína C reactiva de alta sensibilidad, hemoglobina glucosilada A1c, Cuestionario EQ-5D, farmacogenética y farmacocinética. Los anticuerpos anti-alirocumab incluyeron el estado de anticuerpos (positivo/negativo) y los títulos de anticuerpos. Se extrajeron periódicamente durante todo el estudio muestras de suero para la determinación de anticuerpos anti-alirocumab. La primera muestra programada en la visita de aleatorización se obtuvo antes de la inyección de IMP (predosis). Se tomaron muestra(s) adicional(es) de los pacientes que tuvieron un título de 240 o superior para anticuerpo anti-alirocumab en la visita de seguimiento a los 6 a 12 meses después de la última dosis, y a partir de aquí, aproximadamente cada 3 a 6 meses hasta que el título vuelve a ser inferior a 240. Se midió el cambio en porcentaje en proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) en el nivel inicial y las Semanas 24, 52 y 78. EQ-5D es una medida normalizada del estado de salud desarrollada por el Grupo EuroQol para proporcionar una medida genérica simple de la salud para valoración clínica y económica. El EQ-5D como medida de calidad de vida relacionada con la salud define la salud en términos de 5 dimensiones: movilidad, cuidado de sí mismo, actividades usuales, dolor/molestia, ansiedad/depresión. Cada dimensión puede adoptar una de las tres respuestas (3 niveles ordinales de gravedad): "sin problema" (1); "algunos problemas" (2); "graves problemas" (3); El estado de salud general se define como un número de cinco dígitos. Los estados de salud definidos por la clasificación de 5 dimensiones se pueden convertir en puntuaciones del índice correspondientes que cuantifican el estado de salud, donde 0 representa 'muerte' y 1 representa "salud perfecta".

Procedimientos del estudio

Para todas las visitas después del Día 1/Semana 0 (visita de aleatorización), se dejó un periodo de tiempo de un cierto número de días. El periodo de ventana para las visitas en las Semanas 12 y 24 fueron ± 3 días, en las Semanas 52 y 78 fue ± 5 días, y para todas las otras visitas en el sitio fue ± 7 días durante el periodo de tratamiento de doble ciego, y periodo de seguimiento. Se permitió un periodo de ventana de +3 días para la visita de aleatorización (Día1/Semana 0) y ± 7 días para la visita de entrenamiento de inyección durante el periodo de selección (Semana -1). Para todas las visitas después del Día 1/visita de aleatorización, si se cambia una fecha de visita, entonces la siguiente visita debe tener lugar según el programa original.

Seguridad

Aparición de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) informados por el paciente u observados por el investigador, acontecimientos adversos graves (SAEs), TEAEs que conducen a interrupción del tratamiento, AEs de especial interés (reacciones locales del sitio de inyección, eventos alérgicos, eventos neurológicos seleccionados y eventos cardiovasculares confirmados por resultado de validación), manifestación de PCSA (anomalías potencialmente clínicamente trascendentes) en parámetros de laboratorio, análisis exploratorios para pacientes con 2 C-LDL calculados consecutivos < 25 mg/dL ($< 0,65$ mmol/L) y para cambios en el control de la glucemia, que incluye diabetes.

Métodos estadísticos

Determinación del tamaño de muestra:

Un tamaño de muestra total de 45 pacientes (30 en alirocumab y 15 en placebo) tuvo 95 % de potencia para detectar una diferencia en el cambio en porcentaje medio en C-LDL de 30 % con un nivel de significancia bilateral de 0,05 y suponiendo una desviación estándar común de 25 %, y todos estos 45 pacientes que tienen un criterio primario de valoración evaluable. Sin embargo, para cumplir los requisitos legislativos a través del programa, se aumentó el tamaño de muestra para evaluar la seguridad de alirocumab. Para tener al menos 225 pacientes con alirocumab seguidos durante 12 meses en este estudio, y suponiendo una tasa de abandonos de 10 % con respecto al primer periodo de 3 meses y una tasa de abandonos de 20 % con respecto al periodo de 9 meses restante, el tamaño total final de la muestra aumentó hasta 471 con una relación de aleatorización 2:1 (alirocumab 314: placebo 157).

Momento exacto de los análisis:

Los análisis de la primera etapa incluyen los criterios de valoración de eficacia hasta la Semana 52 (análisis de eficacia final) y análisis de seguridad provisional, que se realizó en todos los datos de seguridad hasta la fecha tope común del estudio (visita de la Semana 52 del último paciente). El análisis de los datos de lípidos más allá de la Semana 52 fue descriptivo. Estos resultados se presentan en el presente documento.

El análisis de la segunda etapa (final) se realizará al final del estudio y consistirá en el análisis final de los criterios de valoración de eficacia hasta la Semana 78 y los análisis de seguridad final.

Poblaciones de análisis:

La población del análisis de eficacia primaria fue la población por intención de tratar (ITT), definida como todos los pacientes aleatorizados que tuvieron un criterio primario de valoración evaluable, es decir, aquellos con un valor de C-LDL calculado en el nivel inicial disponible, y al menos un valor de C-LDL calculado disponible dentro de una de las

ventanas de análisis hasta la Semana 24 (incluyendo todos los valores de C-LDL calculados en el tratamiento y sin tratamiento).

5 La población de análisis de eficacia secundaria fue la población de intención de tratar modificada (IDTm), definida como todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis o parte de una dosis de la especialidad farmacéutica en investigación (IMP) de doble ciego y que tuvieron un valor de C-LDL calculado disponible en el nivel inicial y al menos uno dentro de una de las ventanas de análisis hasta la Semana 24 durante el periodo de tratamiento de eficacia. El periodo de tratamiento de eficacia se definió como el tiempo desde la primera inyección de doble ciego de IMP hasta 21 días después de la última inyección de doble ciego.

10 La población de seguridad incluyó todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis o parte de una dosis de la IMP de doble ciego.

Análisis de eficacia:

15 Se realizaron análisis primarios de criterios de valoración de eficacia usando un enfoque de IDT (basado en la población IDT definida anteriormente), que incluye todos los datos de lípidos, independientemente de si el paciente estuvo continuando la terapia o no. Esto corresponde a estimados de IDT, definidos para criterios primarios y secundarios de valoración clave. Además, los análisis también se realizaron usando un enfoque durante el tratamiento (basado en la población IDTm definida anteriormente), que incluye datos de lípidos recogidos durante el periodo de tratamiento de eficacia. Esto corresponde a estimados durante el tratamiento de criterios secundarios de valoración clave.

20 El enfoque de IDT analizó todos los pacientes, independientemente de su cumplimiento con el tratamiento; evaluó el beneficio de la estrategia de tratamiento y reflejó en la medida de lo posible el efecto en una población de pacientes. El enfoque durante el tratamiento analizó el efecto del tratamiento, restringido al periodo durante el que los pacientes recibieron en realidad el tratamiento. Evaluó el beneficio que un tratamiento alcanzaría en pacientes que cumplen el tratamiento hasta el momento de tiempo considerado.

Se realizaron análisis de eficacia según el tratamiento como se aleatorizó.

25 Todas las mediciones, programadas o sin programar, en ayunas o no en ayunas, se asignaron a ventanas de análisis para proporcionar una evaluación para los momentos de tiempo de la Semana 4 a la Semana 78.

30 Con respecto al análisis de eficacia primaria (enfoque de IDT), el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 24 se analizó usando un enfoque de modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM). Se usaron todos los datos post-nivel inicial disponibles de las ventanas de análisis de la Semana 4 a la Semana 52 y el MMRM tuvo en cuenta los datos faltantes. El modelo incluyó los efectos categóricos fijos de grupo de tratamiento (placebo frente a alirocumab), estratos de aleatorización (según IVRS), momento de tiempo (Semana 4 a Semana 52), interacción de tratamiento por momento de tiempo e interacción de estratos por momento de tiempo, así como las covariables fijas continuas del valor de C-LDL en el nivel inicial y la interacción de valor en el nivel inicial por tiempo. Este modelo proporcionó estimaciones de medias de mínimos cuadrados (medias de MC) ajustadas al nivel inicial en la Semana 24 para ambos grupos de tratamiento con sus errores estándares e intervalos de confianza del 95 % correspondientes. Para comparar el grupo con alirocumab con el de placebo, se usó una instrucción de contraste para probar las diferencias de estas estimaciones al nivel alfa del 5 %.

40 Se definió un procedimiento jerárquico para probar criterios secundarios de valoración clave mientras que se controlaba para multiplicidad (usando el orden anterior de criterios secundarios de valoración clave). El primer criterio secundario de valoración clave fue el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 24 usando un enfoque durante el tratamiento.

45 Se analizaron las variables secundarias continuas que se anticipó que tenían una distribución normal (es decir, lípidos distintos de TGs y Lp(a)) usando el mismo modelo de MMRM que para el criterio primario de valoración. Se analizaron los criterios de valoración continua que se anticipó que tenían una distribución no normal (es decir, TGs y Lp(a)) usando el enfoque de múltiple imputación para la manipulación de valores faltantes seguido por el robusto modelo de regresión con criterio de valoración de interés como variable de respuesta usando la estimación de la M (usando el procedimiento SAS ROBUSTREG) con grupo de tratamiento, estratos de aleatorización (según IVRS) y valor(es) en el nivel inicial correspondiente(s) como efectos para comparar los efectos del tratamiento. Se proporcionaron la estimación combinada para la media en ambos grupos de tratamiento, así como las diferencias de estas estimaciones, con sus SEs correspondientes, IC del 95 % y valor de p (mediante el procedimiento SAS MIANALYZE).

55 Se analizaron los criterios secundarios de valoración de la eficacia binarios usando el enfoque de múltiple imputación para la manipulación de valores faltantes seguido por regresión logística estratificada con grupo de tratamiento como efecto principal y valor(es) en el nivel inicial correspondiente(s) como covariable, estratificado por factores de aleatorización (según IVRS). Se proporcionaron estimaciones combinadas de razón de probabilidades frente a placebo, IC del 95 % y valor de p (mediante el procedimiento SAS MIANALYZE).

Análisis de seguridad:

- 5 Los análisis de seguridad fueron descriptivos, realizados en la población de seguridad según el tratamiento en realidad recibido. Los análisis de seguridad se centraron en el periodo de TEAE definido como el momento desde la primera dosis de IMP de doble ciego hasta 70 días después de la última inyección de doble ciego. No se consideraron en el periodo de TEAE los TEAE que se desarrollaron, empeoraron, o se volvieron graves o PCSA que ocurren después de la inclusión del paciente en el estudio de extensión de etiqueta abierta (LTS13643). El periodo de TEAE se truncó en la fecha tope común del estudio.

Resultados

*Pacientes del estudio*10 *Recuento de pacientes*

De los 486 pacientes aleatorizados (323 pacientes y 163 pacientes en los grupos con alirocumab y placebo, respectivamente), no se trató un paciente en el grupo con alirocumab y, por tanto, no se incluyó en la población de seguridad. Este paciente también se excluyó de la población IDT (sin valor de C-LDL dentro de una de las ventanas de análisis hasta la Semana 24 ya que el paciente retiró el consentimiento en el Día 1).

- 15 Dos pacientes aleatorizados en el grupo con alirocumab se excluyeron de la población IDTm (un paciente se excluyó de la población IDT y un paciente sin valor de C-LDL dentro de una de las ventanas de análisis hasta la Semana 24 durante el periodo de tratamiento de eficacia).

Tabla 3 - Poblaciones de análisis

	Placebo	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W	Todos
Población aleatorizada	163 (100 %)	323 (100 %)	486 (100 %)
Poblaciones de eficacia			
Intención de tratar (IDT)	163 (100 %)	322 (99,7 %)	485 (99,8 %)
Intención de tratar modificada (IDTm)	163 (100 %)	321 (99,4 %)	484 (99,6 %)
Población de seguridad	163	322	485

Nota: Los pacientes de la población de seguridad se tabulan según el tratamiento en realidad recibido (como se trataron). Para las otras poblaciones, los pacientes se tabulan según su tratamiento aleatorizado.

- 20 En el grupo con alirocumab, entre los 311 pacientes que recibieron al menos una inyección después de la Semana 12, 135 (43,4 %) pacientes recibieron ajuste ascendente de la dosis automático en la Semana 12 desde alirocumab 75 mg Q2W hasta 150 mg Q2W en un modo cegado.

Disposición del estudio

- 25 Se evaluaron la disposición del estudio, exposición y análisis de seguridad usando todos los datos hasta la fecha tope común del estudio (definida como la fecha de la visita de la Semana 52 del último paciente). Por tanto, este análisis de la primera etapa incluye datos más allá de la Semana 52 y hasta la Semana 78 o visita de seguimiento para algunos pacientes.

- 30 Hubo en total 7 (1,4 %) pacientes aleatorizados que completaron el periodo de tratamiento en estudio de doble ciego de 78 semanas y 424 (87,2 %) pacientes aleatorizados con tratamiento en curso en el momento de la fecha tope de análisis de la primera etapa. La IMP de doble ciego fue interrumpida prematuramente antes de la Semana 78 para 18 (11,0 %) pacientes aleatorizados en el grupo con placebo y 36 (11,1 %) pacientes aleatorizados en el grupo con alirocumab. Los principales motivos para la interrupción del tratamiento en estudio fueron acontecimiento adverso y otros motivos.

- 35 Además, entre estos pacientes, 34 (10,5 %) pacientes aleatorizados habían interrumpido prematuramente la IMP de doble ciego antes de la Visita de la Semana 52 en el grupo con alirocumab y 15 (9,2 %) pacientes en el grupo con placebo.

- 40 En este análisis de la primera etapa, los resultados finales están disponibles para el criterio primario de valoración de eficacia en la Semana 24 y los criterios secundarios de valoración de la eficacia clave se evaluaron en la Semana 12, Semana 24 y Semana 52. El criterio primario de valoración faltó para 46 pacientes en la visita de la Semana 24 por los siguientes motivos: no se tomaron 18 muestras debido a interrupción del estudio antes de tiempo, se tomaron 14

muestras fuera de la ventana de tiempo de análisis, 4 muestras faltantes mientras se hizo la visita de la Semana 24, y se hicieron 10 muestras pero no se pudo hacer la medición (lipemia, cantidad insuficiente, TGs > 400 mg/dL [$> 4,52$ mmol/L], pérdida de muestras,...).

5 *Características demográficas, nivel inicial y resumen de las características de la población*

Las características demográficas, las características de enfermedad y los parámetros de lípidos en el nivel inicial fueron similares en el grupo con alirocumab en comparación con el grupo con placebo (véase la Tabla 4). Se aleatorizaron (2:1) 486 pacientes con HFhe diagnosticados por genotipificación (39 %) o criterios de la OMS o Simon Broome (61 %) a alirocumab (75 mg Q2W posiblemente ajuste ascendente de la dosis hasta 150 mg Q2W) o placebo (323 frente a 163, respectivamente). La mitad de la población aleatorizada (51 %) tuvo antecedentes de al menos una enfermedad cardíaca coronaria (ECC) o múltiples factores de riesgo de ECC que definieron que estos pacientes estaban en riesgo cardiovascular muy alto. Las características demográficas, características de enfermedad y parámetros de lípidos en el nivel inicial fueron similares en el grupo con alirocumab en comparación con el grupo con placebo. Todos los pacientes se trataron con una estatina, recibiendo 82 % una dosis definida como estatina de alta intensidad (atorvastatina 40 a 80 mg al día o rosuvastatina 20 a 40 mg al día) y recibiendo 57 % ezetimiba, además de la estatina. El C-LDL calculado medio (DE) en el nivel inicial fue 144,6 (49,7) mg/dL [3,75 (1,29) mmol/L].

La exposición a inyecciones fue similar a través de los grupos de tratamiento con una exposición media de 59 semanas. En el grupo con alirocumab, entre los 311 pacientes que recibieron al menos una inyección después de la Semana 12, 135 (43,4 %) pacientes recibieron ajuste ascendente de la dosis automático en la Semana 12 desde alirocumab 75 mg Q2W hasta 150 mg Q2W en un modo cegado.

Tabla 4 - Características en el nivel inicial de la población de pacientes de FH I

Característica	Alirocumab (N=323)	Placebo (N=163)
Diagnóstico de HFhe†, % (n)		
Genotipificación	39,9 % (129)	38,0 % (62)
Criterios clínicos	59,8 % (193)	62,0 % (101)
Edad, media (DE), años	52,1 (12,9)	51,7 (12,3)
Varón	55,7 % (180)	57,7 % (94)
Raza, blanca	92,9 % (300)	88,3 % (144)
IMC, media (DE), kg/m ²	29,0 (4,6)	30,0 (5,4)
Antecedentes de ECC	45,5 % (147)	47,9 % (78)
Equivalentes de riesgo de ECC †	16,7 % (54)	15,3 % (25)
Fumador actual	12,1 % (39)	18,4 % (30)
Hipertensión	43,0 % (139)	43,6 % (71)
Diabetes de tipo 2	9,6 % (31)	15,3 % (25)
% (N) de pacientes a menos que se establezca. Todos los pacientes con terapia de fondo de estatina máxima tolerada ± otra terapia hipolipemiente. †El diagnóstico de HFhe se debe hacer o por genotipificación o por criterios clínicos. Para los pacientes no genotipificados, el diagnóstico clínico se puede basar o en los criterios de Simon Broome para HF definida o en los criterios de la OMS/Dutch Lipid Network con una puntuación de >8 puntos. En FH I, un paciente se clasificó como HF "probable" por criterios clínicos – los resultados de genotipificación para este paciente están pendientes.		

Tabla 5 - Características de enfermedad y otros datos relevantes en el nivel inicial - Población aleatorizada

	Placebo (N=163)	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=323)	Todos (N=486)
Tipo de hipercolesterolemia			
Hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe)	163 (100 %)	323 (100 %)	486 (100 %)
Hipercolesterolemia no familiar (H no F)	0	0	0
Tiempo desde el diagnóstico de hipercolesterolemia (años)			
Número	163	323	486
Media (DE)	13,28 (11,38)	12,19 (11,38)	12,55 (11,38)
Mediana	9,43	8,82	9,03
Mín : máx	0,0 : 42,6	0,0 : 60,7	0,0 : 60,7
Confirmación de diagnóstico			
Por genotipificación	62 (38,0 %)	129 (39,9 %)	191 (39,3 %)
Por OMS/Simon Broome ^a	101 (62,0 %)	193 (59,8 %)	294 (60,5 %)

^a para diagnóstico de HFhe no confirmado por genotipificación.

Nota: en el momento de la selección, se incluyó un paciente basándose en criterios clínicos con una puntuación de 8 para los criterios de la OMS. Como la puntuación clínica caracterizó el paciente como HFhe probable en vez de cierta, se realizó una genotipificación para confirmar el estado de HFhe pero estos resultados están aún pendientes.

Tabla 6 - Antecedentes cardiovasculares y desglose de factores de riesgo

Característica	Alirocumab (N=323)	Placebo (N=163)
Antecedentes de ECC	45,5 % (147)	47,9 % (78)
IM agudo	22,0 % (71)	26,4 % (43)
IM silencioso	2,5 % (8)	1,2 % (2)
Angina inestable	11,1 % (36)	15,3 % (25)
Revasc. coronaria	31,6 % (102)	34,4 % (56)
Otra ECC clínicamente trascendente	26,9 % (87)	29,4 % (48)
Equivalentes de riesgo de ECC	16,7 % (54)	15,3 % (25)
Accidente cerebrovascular isquémico	4,0 % (13)	1,8 % (3)
Enfermedad arterial periférica	2,8 % (9)	2,5 % (4)
ERC moderada	6,2 % (20)	5,5 % (9)
Diabetes + 2 o más factores de riesgo	5,9 % (19)	6,1 % (10)
% (N) de pacientes a menos que se establezca. Todos los pacientes con terapia de fondo de estatina máxima tolerada ± otra terapia hipolipemiente		

5

Tabla 7 - TML de fondo en la aleatorización – Población aleatorizada

	Placebo (N=163)	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=323)	Todo (N=486)
Cualquier estatina	163 (100 %)	323 (100 %)	486 (100 %)
Tomando estatina de alta intensidad	135 (82,8 %)	261 (80,8 %)	396 (81,5 %)
Dosis diaria de atorvastatina (mg)	64 (39,3 %)	113 (35,0 %)	177 (36,4 %)
10	1 (0,6 %)	3 (0,9 %)	4 (0,8 %)
20	2 (1,2 %)	7 (2,2 %)	9 (1,9 %)
40	23 (14,1 %)	23 (7,1 %)	46 (9,5 %)
80	38 (23,3 %)	77 (23,8 %)	115 (23,7 %)
Otras dosis	0	3 (0,9 %)	3 (0,6 %)
Dosis diaria de rosuvastatina (mg)	81 (49,7 %)	172 (53,3 %)	253 (52,1 %)
5	4 (2,5 %)	7 (2,2 %)	11 (2,3 %)
10	2 (1,2 %)	5 (1,5 %)	7 (1,4 %)
20	19 (11,7 %)	44 (13,6 %)	63 (13,0 %)

ES 2 779 402 T3

40	55 (33,7 %)	116 (35,9 %)	171 (35,2 %)
Otras dosis	1 (0,6 %)	0	1 (0,2 %)
Dosis diaria de simvastatina (mg)	18 (11,0 %)	38 (11,8 %)	56 (11,5 %)
10	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)	4 (0,8 %)
20	1 (0,6 %)	5 (1,5 %)	6 (1,2 %)
40	10 (6,1 %)	25 (7,7 %)	35 (7,2 %)
80	3 (1,8 %)	6 (1,9 %)	9 (1,9 %)
Otras dosis	2 (1,2 %)	0	2 (0,4 %)
Cualquier TML distinta de estatinas ^a	107 (65,6 %)	198 (61,3 %)	305 (62,8 %)
Cualquier TML distinta de nutracéuticos	105 (64,4 %)	192 (59,4 %)	297 (61,1 %)
Ezetimiba	97 (59,5 %)	180 (55,7 %)	277 (57,0 %)
Nutracéuticos	8 (4,9 %)	20 (6,2 %)	28 (5,8 %)

^a en combinación con estatinas o no.

La estatina de alta intensidad corresponde a atorvastatina 40 a 80 mg al día o rosuvastatina 20 a 40 mg al día.

Tabla 8 – Parámetros de eficacia de lípidos en el nivel inicial - Resumen cuantitativo en unidades convencionales - Población aleatorizada

	Placebo (N=163)	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=323)	Todos (N=486)
C-LDL calculado (mg/dL)			
Número	163	323	486
Media (DE)	144,4 (46,8)	144,8 (51,1)	144,6 (49,7)
Mediana	138,0	135,0	135,5
Q1 : Q3	112,0 : 166,0	112,0 : 163,0	112,0 : 165,0
Mín : máx	66 : 354	39 : 384	39 : 384
C-LDL medido (mg/dL)			
Número	140	272	412
Media (DE)	140,0 (43,5)	140,2 (49,7)	140,1 (47,6)
Mediana	135,0	130,5	132,0
Q1 : Q3	111,0 : 164,0	108,0 : 159,5	108,5 : 161,0
Mín : máx	68 : 356	37 : 378	37 : 378
C no HDL (mg/dL)			
Número	163	323	486

ES 2 779 402 T3

	Placebo (N=163)	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=323)	Todos (N=486)
Media (DE)	169,6 (50,6)	170,3 (54,6)	170,1 (53,3)
Mediana	161,0	158,0	160,0
Q1 : Q3	132,0 : 195,0	134,0 : 198,0	133,0 : 196,0
Mín : máx	78 : 390	58 : 426	58 : 426
C total (mg/dL)			
Número	163	323	486
Media (DE)	217,6 (50,3)	221,1 (54,3)	219,9 (53,0)
Mediana	210,0	212,0	211,0
Q1 : Q3	185,0 : 240,0	184,0 : 244,0	185,0 : 243,0
Mín : máx	137 : 445	123 : 482	123 : 482
C-HDL (mg/dL)			
Número	163	323	486
Media (DE)	48,0 (14,4)	50,8 (15,7)	49,8 (15,3)
Mediana	45,0	47,0	46,5
Q1 : Q3	36,0 : 56,0	39,0 : 59,0	38,0 : 58,0
Min: Max	24 : 116	22 : 115	22 : 116
TGs en ayunas (mg/dL)			
Número	163	323	486
Media (DE)	126,5 (62,9)	128,4 (66,7)	127,8 (65,4)
Mediana	111,0	113,0	112,0
Q1 : Q3	85,0 : 151,0	82,0 : 153,0	83,0 : 152,0
Mín : máx	45 : 431	35 : 566	35 : 566
Lipoproteína-(a) (mg/dL)			
Número	161	317	478
Media (DE)	47,2 (51,6)	51,7 (50,2)	50,2 (50,7)
Mediana	23,0	34,0	28,0
Q1 : Q3	8,0 : 72,0	12,0 : 82,0	11,0 : 80,0
Mín : máx	2 : 223	2 : 229	2 : 229
Apo-B (mg/dL)			

	Placebo (N=163)	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=323)	Todos (N=486)
Número	161	317	478
Media (DE)	113,4 (28,5)	114,4 (30,8)	114,1 (30,0)
Mediana	109,0	108,0	109,0
Q1 : Q3	94,0 : 128,0	94,0 : 130,0	94,0 : 129,0
Mín : máx	64 : 249	45 : 250	45 : 250
Apo-A1 (mg/dL)			
Número	161	317	478
Media (DE)	137,6 (27,2)	142,8 (27,4)	141,1 (27,4)
Mediana	134,0	138,0	137,0
Q1 : Q3	121,0 : 151,0	124,0 : 158,0	122,0 : 155,0
Mín : máx	84 : 292	79 : 278	79 : 292
Apo-B/Apo-A1 (relación)			
Número	161	317	478
Media (DE)	0,859 (0,292)	0,830 (0,269)	0,839 (0,277)
Mediana	0,810	0,780	0,800
Q1 : Q3	0,640 : 0,990	0,650 : 0,960	0,650 : 0,970
Mín : máx	0,36 : 2,42	0,26 : 1,84	0,26 : 2,42
C total/C-HDL (relación)			
Número	163	323	486
Media (DE)	4,907 (1,838)	4,707 (1,756)	4,774 (1,785)
Mediana	4,658	4,321	4,444
Q1 : Q3	3,661 : 5,658	3,537 : 5,649	3,542 : 5,649
Mín: Max	1,86 : 13,64	1,73 : 15,14	1,73 : 15,14

Nota: Se evaluó C-LDL medido por el método de beta-cuantificación.

El conjunto de C-LDL medido no fue planeado en el protocolo inicial y se añadió en una modificación. Por tanto, los valores de C-LDL medidos están disponibles para menos pacientes en comparación para los valores de C-LDL calculados.

5 *Dosificación y duración*

La exposición a inyecciones fue similar a través de los grupos de tratamiento con una exposición media de 59 semanas.

En el grupo con alirocumab, entre los 311 pacientes que recibieron al menos una inyección después de la Semana 12, 135 (43,4 %) pacientes recibieron ajuste ascendente de la dosis automático desde 75 mg Q2W hasta 150 mg Q2W en la Semana 12 en un modo cegado.

Eficacia

5 *Criterio primario de valoración de eficacia*

El análisis IDT incluye todos los valores de C-LDL calculados recogidos durante el tratamiento y sin tratamiento hasta la Semana 52. El análisis del criterio primario de valoración (cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 24) se proporciona basándose en un modelo de MMRM en la población IDT, usando estimaciones de la media de MC en la Semana 24. Treinta y dos (9,9 %) pacientes en el grupo con alirocumab y 14 (8,6 %) pacientes en el grupo con placebo no tuvieron un valor de C-LDL calculado en la Semana 24. Estos valores faltantes fueron tenidos en cuenta por el modelo MMRM.

Los resultados del análisis del criterio primario de valoración se presentan en la **Tabla 9**, en mmol/L y mg/dL.

Análisis de eficacia primaria

15 Se observó una disminución estadísticamente significativa en el cambio en porcentaje en C-LDL desde el nivel inicial hasta la Semana 24 en el grupo con alirocumab (media de MC frente al nivel inicial - 48,8 %) en comparación con el grupo con placebo (media de MC frente al nivel inicial + 9,1 %) (diferencia media de MC frente al placebo de - 57,9 %, $p < 0,0001$). En el grupo con alirocumab, se observó reducción de C-LDL desde el nivel inicial desde la Semana 4 y se mantuvo durante todo el estudio hasta la Semana 78 (véase **Figura 2** y **Tabla 10**).

20 **Tabla 9 - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial en C-LDL calculado en la Semana 24: MMRM - Análisis IDT - Población IDT**

	Placebo (N=163)	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=322)
Colesterol de LDL calculado		
Nivel inicial (mmol/L)		
Número	163	322
Media (DE)	3,739 (1,213)	3,748 (1,326)
Mediana	3,574	3,497
Mín : máx	1,71 : 9,17	1,01 : 9,95
Nivel inicial (mg/dL)		
Número	163	322
Media (DE)	144,4 (46,8)	144,7 (51,2)
Mediana	138,0	135,0
Mín : máx	66 : 354	39 : 384
Cambio en porcentaje de la Semana 24 desde el nivel inicial (%)		
Media de MC (EE)	9,1 (2,2)	-48,8 (1,6)
Diferencia media de MC (EE) frente a placebo		-57,9 (2,7)
IC del 95 %		(-63,3 a -52,6)
Valor de p frente a placebo		<0,0001*

Nota: Medias de mínimos cuadrados (MC), errores estándar (EE) y valor de p tomados del análisis MMRM (modelo de efectos mixtos con medidas repetidas). El modelo incluye los efectos categóricos fijos de grupo de tratamiento, estratos de aleatorización según IVRS, momento de tiempo, interacción de tratamiento por momento de tiempo y de estratos por momento de tiempo, así como las covariables fijas continuas del valor de C-LDL calculado en el nivel inicial y la interacción de valor de C-LDL en el nivel inicial calculado por momento de tiempo

Modelo MMRM y descripción del nivel inicial realizados en pacientes con un valor en el nivel inicial y un valor post-nivel inicial en al menos una de las ventanas de análisis usadas en el modelo.

El valor de p va seguido por un *** si es estadísticamente significativo según el enfoque jerárquico fijado usado para garantizar un fuerte control de la tasa de error global de tipo I al nivel de 0,05

Tabla 10 - C-LDL calculado con el tiempo - Análisis IDT - Población IDT

C-LDL calculado	Placebo (N=163)			Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=322)		
	Valor	Cambio desde el nivel inicial	Cambio en porcentaje desde el nivel inicial	Valor	Cambio desde el nivel inicial	Cambio en porcentaje desde el nivel inicial
Media de MC (EE) (mmol/L)						
Nivel inicial ^a	3,739 (0,095)	NA	NA	3,748 (0,074)	NA	NA
Semana 4	3,819 (0,070)	0,074 (0,070)	4,3 (2,1)	1,996 (0,050)	-1,749 (0,050)	-46,7 (1,5)
Semana 8	3,805 (0,073)	0,059 (0,073)	3,6 (1,8)	1,986 (0,052)	-1,759 (0,052)	-46,4 (1,3)
Semana 12	3,898 (0,074)	0,153 (0,074)	5,7 (2,0)	2,078 (0,053)	-1,668 (0,053)	-43,5 (1,4)
Semana 16	3,892 (0,080)	0,147 (0,080)	5,6 (2,1)	1,763 (0,057)	-1,982 (0,057)	-51,7 (1,5)
Semana 24	4,029 (0,084)	0,284 (0,084)	9,1 (2,2)	1,846 (0,060)	-1,899 (0,060)	-48,8 (1,6)
Semana 36	3,965 (0,091)	0,220 (0,091)	8,5 (2,4)	1,997 (0,066)	-1,748 (0,066)	-45,1 (1,8)
Semana 52	4,000 (0,092)	0,255 (0,092)	9,0 (2,6)	1,925 (0,066)	-1,821 (0,066)	-47,1 (1,9)
Semana 64	3,947 (0,086)			1,962 (0,063)		
Semana 78	4,082 (0,101)			2,177 (0,073)		
Nivel inicial ^a	144,4 (3,7)	NA	NA	144,7 (2,9)	NA	NA
Semana 4	147,5 (2,7)	2,9(2,7)	4,3(2,1)	77,1 (1,9)	-67,5 (1,9)	-46,7(1,5)
Semana 8	146,9 (2,8)	2,3 (2,8)	3,6 (1,8)	76,7 (2,0)	-67,9 (2,0)	-46,4 (1,3)
Semana 12	150,5 (2,9)	5,9 (2,9)	5,7 (2,0)	80,2 (2,0)	-64,4 (2,0)	-43,5 (1,4)
Semana 16	150,3 (3,1)	5,7(3,1)	5,6(2,1)	68,1 (2,2)	-76,5 (2,2)	-51,7(1,5)
Semana 24	155,6 (3,2)	11,0 (3,2)	9,1 (2,2)	71,3 (2,3)	-73,3 (2,3)	-48,8 (1,6)

C-LDL calculado	Placebo (N=163)			Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=322)		
	Valor	Cambio desde el nivel inicial	Cambio en porcentaje desde el nivel inicial	Valor	Cambio desde el nivel inicial	Cambio en porcentaje desde el nivel inicial
Semana 36	153,1 (3,5)	8,5 (3,5)	8,5 (2,4)	77,1 (2,5)	-67,5 (2,5)	-45,1 (1,8)
Semana 52	154,4 (3,5)	9,8 (3,5)	9,0 (2,6)	74,3 (2,6)	-70,3 (2,6)	-47,1 (1,9)
Semana 64	152,4 (3,3)			75,8 (2,4)		
Semana 78	157,6 (3,9)			84,0 (2,8)		

^a Se describe el nivel inicial usando medias y errores estándar.

Nota: Medias de mínimos cuadrados (MC), errores estándar (EE) y valor de p tomado del análisis MMRM (modelo de efectos mixtos con medidas repetidas). El modelo incluye los efectos categóricos fijos de grupo de tratamiento, estratos de aleatorización según IVRS, momento de tiempo, interacción de tratamiento por momento de tiempo, interacción de estratos por momento de tiempo, así como las covariables fijas continuas de valor de C-LDL en el nivel inicial y la interacción de valor de C-LDL en el nivel inicial por momento de tiempo

Modelo MMRM y descripción del nivel inicial realizados en pacientes con un valor en el nivel inicial y un valor post-nivel inicial en al menos una de las ventanas de análisis usadas en el modelo.

Criterios secundarios de valoración de la eficacia clave

La **Tabla 11** resume los resultados de análisis de los criterios secundarios de valoración clave en el orden jerárquico. Todos los criterios secundarios de valoración clave son estadísticamente significativos según el procedimiento de prueba jerárquico.

5

Tabla 11

Criterio de valoración	Análisis	Resultados	Valor de p
C-LDL calculado - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	Durante el tratamiento	Diferencia media de MC frente a placebo de -58,1 %	<0,0001
C-LDL calculado - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 12	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de -49,2 %	<0,0001
C-LDL calculado - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 12	Durante el tratamiento	Diferencia media de MC frente a placebo de -49,5 %	<0,0001
Apo-B - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de -45,8 %	<0,0001
Apo-B - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	Durante el tratamiento	Diferencia media de MC frente a placebo de -45,9 %	<0,0001
C no HDL - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de -52,4 %	<0,0001
C no HDL - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	Durante el tratamiento	Diferencia media de MC frente a placebo de -52,6 %	<0,0001
C total - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de -38,7 %	<0,0001

Criterio de valoración	Análisis	Resultados	Valor de p
Apo-B - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 12	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de -37,5 %	<0,0001
C no HDL - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 12	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de -43,7 %	<0,0001
C total - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 12	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de -32,5 %	<0,0001
C-LDL calculado - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 52	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de -56,2 %	<0,0001
Proporción de pacientes en riesgo CV muy alto que alcanzan C-LDL calculado < 70 mg/dL (1,81 mmol/L) o pacientes en riesgo CV alto que alcanzan C-LDL calculado < 100 mg/dL (2,59 mmol/L) en la Semana 24	IDT	estimación combinada para la razón de probabilidades frente a placebo de 155,1	<0,0001
Proporción de pacientes en riesgo CV muy alto que alcanzan C-LDL calculado < 70 mg/dL (1,81 mmol/L) o pacientes en riesgo CV alto que alcanzan C-LDL calculado < 100 mg/dL (2,59 mmol/L) en la Semana 24	Durante el tratamiento	estimación combinada para la razón de probabilidades frente a placebo de 149,1	<0,0001
Proporción de pacientes que alcanzan C-LDL calculado <70 mg/dL (1,81 mmol/L) en la Semana 24	IDT	estimación combinada para la razón de probabilidades frente a placebo de 237,1	<0,0001
Proporción de pacientes que alcanzan C-LDL calculado <70 mg/dL (1,81 mmol/L) en la Semana 24	Durante el tratamiento	estimación combinada para la razón de probabilidades frente a placebo de 237,9	<0,0001
Lp(a) - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	IDT	estimación combinada para la diferencia media ajustada frente al placebo de -17,7 %	<0,0001
C-HDL - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de 8 %	<0,0001
TGs en ayunas - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	IDT	estimación combinada para la diferencia media ajustada frente al placebo de -16,1 %	<0,0001
Apolipoproteína A1 - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de 4,7 %	<0,05

5 El análisis durante el tratamiento del cambio en porcentaje de C-LDL desde el nivel inicial hasta la Semana 24 muestra resultados muy coherentes con el análisis IDT (diferencia media de MC frente a placebo de - 58,1 % en el análisis durante el tratamiento frente a - 57,9 % en el análisis IDT). De hecho, de pocos pacientes se recogieron valores de C-LDL post-tratamiento (es decir, más de 21 días después de la última inyección) en la Semana 24: 6 pacientes (3,7 %) en el grupo con placebo y 2 pacientes (0,6 %) en el grupo con alirocumab. Se observó una disminución estadísticamente significativa en el cambio en porcentaje en C-LDL desde el nivel inicial hasta la Semana 12 (es decir, antes del posible ajuste ascendente de la dosis) en el análisis IDT en el grupo con alirocumab (media de MC frente al nivel inicial - 43,5 %) en comparación con el grupo con placebo (media de MC frente al nivel inicial + 5,7 %) (diferencia media de MC frente a placebo de - 49,2 %, p < 0,0001).

15 Los criterios secundarios de valoración clave de Apo B, C no HDL, C total, Lp(a), C-HDL y TGs en diversos momentos de tiempo, así como la proporción de pacientes que alcanzan sus objetivos de C-LDL y la proporción de pacientes que alcanzan C-LDL calculado < 70 mg/dL en la Semana 24, fueron estadísticamente significativos según el procedimiento de prueba jerárquico. Para el grupo con alirocumab C-LDL medio (DE) en el nivel inicial, C no LDL, ApoB y la mediana (IQR) de los niveles de Lp(a) fueron 144,7 (51,3), 170,3 (54,6), 114,3 (30,8) y 34 (12:82) mg/dL respectivamente. Para el grupo con placebo el C-LDL medio (DE) en el nivel inicial, C no LDL, ApoB y la mediana (IQR) de los niveles de Lp(a) fueron 144,4 (46,8), 169,6 (50,6), 113,4 (28:5) y 23 (8,72) mg/dL respectivamente. Después de 24 semanas, el cambio en % de la media de MC (EE) desde el nivel inicial hasta la Semana 24 para los niveles de C no LDL, ApoB Lp(a) en el grupo con alirocumab fue -42,8 %, -41,1 % y -25,2 %, respectivamente. El cambio en % de la media de MC (EE) desde el nivel inicial hasta la Semana 24 para los niveles de C no LDL, ApoB Lp(a) para el grupo con placebo

fue 9,6 %, 4,7 % y -7,5 %, respectivamente. La diferencia media de MC frente a placebo para C no LDL, ApoB y Lp(a) fue -52,4 %, -45,8 % y 17,7 %, respectivamente.

5 La proporción de pacientes en riesgo cardiovascular (CV) muy alto que alcanzan C-LDL calculado <70 mg/dL (1,81 mmol/L) o pacientes en riesgo CV alto que alcanzan C-LDL calculado <100 mg/dL (2,59 mmol/L) en la Semana 24 fue significativamente más alto en el grupo con alirocumab que con placebo (estimación combinada para la proporción de 72,1 % en el grupo con alirocumab frente a 2,4 % en el grupo con placebo, p<0,0001).

Se observaron dos valores de C-LDL calculados consecutivos <25 mg/dL (< 0,65 mmol/L) en 16 (5,0 %) pacientes. No se ha observado preocupación de seguridad particular en estos pacientes.

10 **Tabla 12 - Número (%) de pacientes con 2 C-LDL calculados consecutivos < 25 mg/dL (<0,65 mmol/L) durante el periodo de tratamiento - Población de seguridad**

	Placebo (N=163)	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=322)
Pacientes con 2 valores de C-LDL calculados consecutivos <25 mg/dL ¹	0/163	16/317 (5,0 %)
Tiempo hasta el primer valor de C-LDL calculado < 25 mg/dL (semanas) ²		
Número	0	16
Media (DE)		14,79 (11,37)
Mediana		14,14
Mín : máx		3,1 : 36,1
Pacientes con 2 valores de C-LDL calculados consecutivos <15 mg/dL ¹	0/163	6/317 (1,9 %)
Tiempo hasta el primer valor de C-LDL calculado < 15 mg/dL (semanas) ²		
Número	0	6
Media (DE)		18,31 (12,35)
Mediana		20,14
Mín : máx		4,6 : 36,1

El número (n) representa el subconjunto del número total de pacientes que cumplieron los criterios

El denominador (/N) dentro de un grupo de tratamiento es el número de pacientes para el grupo de tratamiento que tenían al menos dos valores de C-LDL calculados evaluados al menos 21 días separados en el periodo de eficacia

¹ se consideran 2 valores consecutivos si se separan en al menos 21 días

² Primer valor de C-LDL calculado <25 o <15 mg/dL entre los primeros 2 valores de C-LDL calculados consecutivos <25 o <15 mg/dL por paciente

Resultados del resumen de seguridad:

Alirocumab fue bien tolerado durante el periodo de tratamiento.

Tabla 13 - Visión general del perfil de acontecimientos adversos: Acontecimientos adversos emergentes del tratamiento - Población de seguridad

n (%)	Placebo		Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W	
	(N=163)		(N=322)	
Pacientes con cualquier TEAE	122	(74,8 %)	249	(77,3 %)
Pacientes con cualquier SAE emergente del tratamiento	15	(9,2 %)	39	(12,1 %)
Pacientes con cualquier TEAE que conduce a muerte	0		4	(1,2 %)
Pacientes con cualquier TEAE que conduce a interrupción permanente del tratamiento	8	(4,9 %)	10	(3,1 %)

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un TEAE

5 En general, las proporciones de pacientes que informaron al menos un acontecimiento adverso emergente del tratamiento (TEAE) (77,3 % en el grupo con alirocumab y 74,8 % en el grupo con placebo) o al menos un TEAE que conduce a interrupción permanente (3,1 % en el grupo con alirocumab y 4,9 % en el grupo con placebo) fueron similares en ambos grupos. El SOC "trastornos musculoesquelético y de tejido conjuntivo" fue informada en 22,4 % de pacientes en el grupo con alirocumab frente a 25,2 % en el grupo con placebo. Los TEAEs más frecuentemente informados en ambos grupos de tratamiento fueron "reacción del sitio de inyección" (11,8 % frente a 9,8 % en el grupo con alirocumab frente a con placebo, respectivamente) y "nasofaringitis" (9,9 % frente a 6,7 % en el grupo con alirocumab frente a con placebo, respectivamente). Entre los eventos de interés, no se detectó señal particular para TEAEs relacionados con eventos alérgicos, eventos neurológicos, trastornos neurocognitivos y diabetes. El SOC "neoplasias benignas, malignas y no especificadas" se observó en 2,8 % de pacientes en el grupo con alirocumab frente a 0,6 % en el grupo con placebo sin patrón clínico particular en eventos individuales (todos estos eventos fueron informados como no relacionados con IMP por el investigador). Los TEAEs "eventos cardiovasculares confirmados por validación" fueron informados para 1,9 % de pacientes en el grupo con alirocumab y 1,2 % en el grupo con placebo.

10 Se informaron seis muertes (1,9 %) como no relacionadas con IMP por el investigador en el grupo con alirocumab frente a ninguna en el grupo con placebo: dos infartos de miocardio (IM) (uno clasificado como IM agudo y uno clasificado como muerte súbita cardíaca), dos cánceres metastásicos (cáncer de pulmón de células no pequeñas y carcinoma pancreático con síndrome de Trousseau secundario que causa múltiples accidentes cerebrovasculares embólicos), una pseudo-obstrucción colónica que sigue a cirugía abdominal en un paciente, y muerte cardíaca repentina en un paciente debido a insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad de las arterias coronarias. Ambos pacientes con IM tuvieron múltiples factores de riesgo para enfermedad de las arterias coronarias. Con respecto a los cánceres, el tiempo hasta la aparición de los primeros síntomas (aproximadamente 3,5 y 7,5 meses después del comienzo del medicamento en investigación) no es sugerente de una función causal del medicamento en investigación.

Se observaron anomalías no relevantes para PCSA.

30 **Ejemplo 3: Un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos, para evaluar la eficacia y seguridad de alirocumab en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica no controlada adecuadamente con su terapia modificadora de lípidos**

Introducción

35 El objetivo del estudio era evaluar la eficacia y seguridad de alirocumab en mejorar los parámetros de lípidos en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) que han dejado de alcanzar el objetivo de tratamiento de C-LDL con terapia máxima tolerada con estatinas, con o sin terapia modificadora de lípidos (TML) adicional. Se incluyeron en este estudio pacientes que no alcanzan el objetivo de dosis máxima tolerada de terapia diaria con estatinas, con o sin otra TML, y que su tratamiento de fondo se mantuvo durante todo el estudio.

40 Este estudio específico (**Figura 3**) fue realizado para demostrar en pacientes con HFhe que no estuvieron en su objetivo de C-LDL, que alirocumab 75 mg q2w o 75 mg q2w/150 mg q2w como terapia complementaria a estatina +/- otra TML, provoca una reducción estadísticamente significativa y clínicamente trascendente en C-LDL. Esta población que no está en el objetivo de C-LDL con TML optimizada representa un grupo de riesgo más alto con una necesidad médica sin cumplir bien identificada que se puede tratar añadiendo alirocumab a sus terapias reductoras de C-LDL.

Objetivos del estudio

El objetivo primario del estudio era demostrar la reducción de C-LDL por alirocumab como terapia complementaria a la terapia con estatinas diaria máxima tolerada estable con o sin otra TML en comparación con placebo después de 24 semanas de tratamiento en pacientes con HFhe.

- 5 Los objetivos secundarios del estudio fueron: 1) evaluar el efecto de alirocumab 75 mg en comparación con placebo sobre C-LDL después de 12 semanas de tratamiento; 2) evaluar el efecto de alirocumab sobre otros parámetros de lípidos (por ejemplo, ApoB, C no HDL, C total, Lp[a], C-HDL, niveles de TG y niveles de ApoA-1); 3) evaluar el efecto a largo plazo de alirocumab sobre C-LDL; 4) evaluar la seguridad y tolerabilidad de alirocumab; y 5) evaluar el desarrollo de anticuerpos anti-alirocumab.

Diseño del estudio

- 10 Fue un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos, multinacional, en pacientes con HFhe que no fueron controlados adecuadamente con su TML (es decir, terapia con estatinas diaria máxima tolerada estable +/- otra TML). No controlada adecuadamente se definió como un C-LDL ≥ 70 mg/dL (1,81 mmol/L) en la visita de selección (Semana 2) en pacientes con antecedentes de ECV documentada o C-LDL ≥ 100 mg/dL (2,59 mmol/L) en la visita de selección (Semana -2) en pacientes sin antecedentes de ECV documentada. Los
15 pacientes se aleatorizaron en una relación 2:1 para recibir o 75 mg de alirocumab o placebo por inyección SC, cada 2 semanas, además de la terapia con estatinas diaria máxima tolerada estable (atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina) con o sin otra TML. La aleatorización se estratificó según antecedentes previos de o infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular isquémico, y tratamiento con estatinas (atorvastatina 40 mg a 80 mg al día o rosuvastatina 20 mg a 40 mg al día frente a simvastatina sea cual sea la dosis diaria, atorvastatina inferior a 40 mg al día, o rosuvastatina inferior a 20 mg al día).
20

El estudio consistió en tres periodos: un periodo de selección, un periodo de tratamiento y un periodo de seguimiento.

El periodo de selección fue hasta 2 semanas, que incluye una visita intermedia durante la que el paciente o cuidador fue entrenado para auto-inyectar/inyectar usando una dosis de placebo.

- 25 El periodo de tratamiento de doble ciego fue 78 semanas. La primera inyección de fármaco del estudio se administró en el sitio clínico en el día 1, después de completarse las evaluaciones del estudio, y tan pronto como fue posible después de que el paciente se aleatorizara en el estudio. El paciente/cuidador se administró con inyecciones posteriores fuera de la clínica según el programa de administración. En los días donde la visita del estudio clínico coincide con la administración, la dosis de fármaco del estudio se administró después de que se realizaran todas las evaluaciones del estudio y se recogieran todas las muestras de laboratorio. La última dosis de fármaco del estudio se
30 administró en la Semana 76. En la Semana 12, los pacientes aleatorizados a alirocumab, en un modo cegado, o: 1) continuaron con alirocumab 75 mg cada 2 semanas, si el C-LDL de la Semana 8 fue < 70 mg/dL (1,81 mmol/L), o 2) ajuste ascendente de la dosis hasta alirocumab 150 mg cada 2 semanas, si el C-LDL de la Semana 8 fue ≥ 70 mg/dL (1,81 mmol/L).

- 35 El periodo de seguimiento (si es aplicable) fue 8 semanas después del final del DBTP para pacientes que no consintieron participar en el estudio de extensión de etiqueta abierta, o si interrumpieron prematuramente el tratamiento en estudio.

- 40 Se les pidió a los pacientes que siguieran una dieta estable (equivalente a la dieta de Cambios en el Estilo de Vida Terapéutico del Panel III de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol [TLC de NCEP ATP III] / Apéndice 5) desde la selección hasta la visita del final del estudio. La dosis diaria de estatina u otra TML (si es aplicable) debe permanecer estable desde la selección hasta la visita del final del estudio. Empezando en la Semana 24, se puede modificar la TML de fondo en ciertas condiciones como se describe después. La **Tabla 1** del Ejemplo 2 es relevante para este ejemplo y proporciona un resumen de la dieta TLC para colesterol alto.

El laboratorio central notificó a un médico externo independiente cualquier paciente que alcanzara 2 niveles de C-LDL calculados consecutivos < 25 mg/dL (0,65 mmol/L). Se monitorizaron los pacientes que cumplen este criterio.

- 45 *Selección de pacientes*

La población del estudio consistió en pacientes con HFhe que no fueron controlados adecuadamente con una dosis diaria estable máxima tolerada de una estatina durante al menos 4 semanas antes de la visita de selección (Semana -2), con o sin otra TML.

- 50 Un paciente debe haber cumplido los siguientes criterios para que sea elegible para inclusión en el estudio: 1) pacientes con HFhe* que no fueron controlados adecuadamente** con una dosis diaria máxima tolerada*** de estatina con o sin otra TML, a una dosis estable antes de la visita de selección (Semana -2).

*El diagnóstico de HFhe se debe hacer o por genotipificación o por criterios clínicos. Para los pacientes no genotipificados, el diagnóstico clínico se puede basar o en los criterios de Simon Broome para HF definida o en los criterios de la OMS/Dutch Lipid Network con una puntuación de > 8 puntos.

La hipercolesterolemia familiar definida se definió en el presente documento igual que en el Ejemplo 2. La posible hipercolesterolemia familiar se definió en el presente documento igual que en el Ejemplo 2. Los criterios de la OMS (criterios clínicos de la Dutch Lipid Network) para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) expuestos en la **Tabla 2** en el Ejemplo 2 fueron los mismos para este ejemplo.

5 ***"No controlado adecuadamente" se definió en el presente documento igual que en el Ejemplo 2.

Antecedentes documentados de ECC se definió en el presente documento igual que en el Ejemplo 2.

Los equivalentes de riesgo de ECC (incluyen 1 o más de los siguientes criterios): 1) enfermedad arterial periférica documentada (se debe cumplir uno de los siguientes criterios): A) claudicación intermitente actual (molestia muscular en la extremidad inferior producida por ejercicio que es tanto reproducible como se alivia por reposo en el plazo de 10 minutos) de supuesto origen aterosclerótico junto con índice tobillo-brazo igual o inferior a 0,90 en cualquier pierna en reposo, o B) antecedentes de claudicación intermitente (molestia muscular en la extremidad inferior producida por ejercicio que es tanto reproducible como aliviada por reposo en el plazo de 10 minutos) junto con procedimiento endovascular o intervención quirúrgica en una o ambas piernas debido a enfermedad aterosclerótica, o C) antecedentes de isquemia crítica de las extremidades junto con trombólisis, procedimiento endovascular o intervención quirúrgica en una o ambas piernas debido a enfermedad aterosclerótica; 2) accidente cerebrovascular isquémico previo documentado con un déficit neurológico isquémico focal que persistió más de 24 horas, que se considera que es de origen aterotrombótico. Se deben haber realizado CT o IRM para descartar hemorragia y enfermedad neurológica no isquémica.

****"Dosis máxima tolerada" se definió en el presente documento igual que en el Ejemplo 2.

20 Los pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión anteriores se seleccionaron por los siguientes criterios de exclusión, que se clasifican en las tres subsecciones siguientes: criterios de exclusión relacionados con la metodología del estudio, criterios de exclusión relacionados con el comparador activo y/o terapias de fondo obligatorias, y criterios de exclusión relacionados con el actual conocimiento de alirocumab.

Los criterios de exclusión relacionados con la metodología del estudio fueron: 1) paciente sin diagnóstico de HFhe hecho o por genotipificación o por criterios clínicos; 2) C-LDL <70 mg/dL (<1,81 mmol/L) en la visita de selección (Semana -2) en pacientes con antecedentes de ECV documentada. NOTA: ECV se define como ECC, accidente cerebrovascular isquémico, o enfermedad arterial periférica como se ha descrito anteriormente; 3) C-LDL <100 mg/dL (<2,59 mmol/L) en la visita de selección (Semana -2) en pacientes sin antecedentes de ECV documentada; 4) no están en una dosis estable de TML (incluyendo estatina) durante al menos 4 semanas y/o fenofibrato durante al menos 6 semanas, según sea aplicable, antes de la visita de selección (Semana -2) y desde la selección hasta la aleatorización; 5) tomando actualmente otra estatina distinta de simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina; 6) no se toma diariamente simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina o no se toma a una dosis registrada; 7) dosis diarias superiores a atorvastatina 80 mg, rosuvastatina 40 mg, o simvastatina 40 mg (excepto pacientes con simvastatina 80 mg durante más de 1 año, que son elegibles); 8) uso de fibratos, distintos de fenofibrato en el plazo de 6 semanas desde la visita de selección (Semana -2) o entre las visitas de selección y de aleatorización; 9) uso de productos nutracéuticos o terapias de venta sin receta que puede afectar los lípidos que no han estado en una cantidad/dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la visita de selección (Semana -2) o entre las visitas de selección y de aleatorización; 10) uso de productos de arroz de levadura roja en el plazo de 4 semanas desde la visita de selección (Semana -2), o entre las visitas de selección y de aleatorización; 11) paciente que ha recibido tratamiento de plasmaféresis en el plazo de 2 meses antes de la visita de selección (Semana -2), o tiene planes de recibirlo durante el estudio; 12) IM reciente (en el plazo de 3 meses antes de la visita de selección [semana -2] o entre las visitas de selección y de aleatorización), angina inestable que conduce a hospitalización, intervención coronaria percutánea (ICP), cirugía de injerto de derivación de las arterias coronarias (IDAC), arritmia cardíaca no controlada, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, revascularización carotídea, procedimiento endovascular o intervención quirúrgica para enfermedad vascular periférica; 13) plan de someterse a ICP programada, IDAC, revascularización carotídea o periférica durante el estudio; 14) tensión arterial sistólica >160 mmHg o tensión arterial diastólica >100 mmHg en la visita de selección o la visita de aleatorización; 15) antecedentes de insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) en el plazo de los últimos 12 meses; 16) antecedentes conocidos de un accidente cerebrovascular hemorrágico; 17) edad <18 años o mayoría de edad legal en la visita de selección (Semana -2), cualquiera que sea mayor; 18) pacientes no previamente informados sobre una dieta baja en colesterol antes de la visita de selección (Semana -2); 19) diabetes recién diagnosticada (en el plazo de 3 meses naturales antes de la visita de aleatorización [Semana 0]) o mal controlada (hemoglobina A1c [HbA1c] >9 % en la visita de selección [Semana -2]); 20) presencia de cualquier enfermedad endocrina no controlada clínicamente trascendente conocida por influir en los lípidos o lipoproteínas en suero. Nota: Se pueden incluir pacientes con terapia de reemplazo tiroideo si la dosificación ha sido estable durante al menos 12 semanas antes de la selección y entre las visitas de selección y de aleatorización, y el nivel de hormona estimulante de la tiroides (TSH) está dentro del intervalo normal del laboratorio central en la visita de selección; 21) antecedentes de cirugía bariátrica en el plazo de 12 meses antes de la visita de selección (Semana -2); 22) peso inestable definido por una variación >5 kg en el plazo de 2 meses antes de la visita de selección (Semana -2); 23) antecedentes conocidos de HF homocigótica; 24) antecedentes conocidos de pérdida de función de PCSK9 (es decir, mutación genética o variación de secuencias); 25) uso de corticosteroides

sistémicos, a menos que se usen como terapia de sustitución para enfermedad hipofisaria-suprarrenal con un régimen estable durante al menos 6 semanas antes de la visita de aleatorización (Semana 0). Nota: Las terapias esteroideas tópicas, intrarticulares, nasales, inhaladas y oftálmicas no se consideran 'sistémicas' y se permiten; 26) uso de terapia continua de reemplazo hormonal de estrógenos o testosterona a menos que el régimen haya sido estable en las últimas 6 semanas antes de la visita de selección (Semana -2) y sin planes de cambiar el régimen durante el estudio; 27) antecedentes de cáncer en el plazo de los últimos 5 años, excepto cáncer de piel de células basales adecuadamente tratado, cáncer de piel de células escamosas, o cáncer de cuello uterino *in situ*; 28) antecedentes conocidos de una prueba de VIH positiva; 29) paciente que ha tomado cualquier fármaco en investigación distinto de los kits de placebo de entrenamiento de alirocumab en el plazo de 1 mes o 5 semividas, cualquiera que sea más largo; 30) paciente que ha sido tratado previamente con al menos 1 dosis de alirocumab o cualquier otro anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 en otros estudios clínicos; 31) condiciones/situaciones tales como: a) cualquier anomalía clínicamente trascendente identificada en el momento de la selección que, a criterio del investigador o cualquier investigador colaborador, impediría la terminación segura del estudio o restringiría la evaluación de criterios de valoración; por ejemplo, enfermedades sistémicas importantes, pacientes con una esperanza de vida corta; o b) considerados por el investigador o cualquier investigador colaborador como inapropiados para este estudio por cualquier motivo, por ejemplo: i) considerados incapaces de cumplir requisitos específicos del protocolo, tales como visitas programadas; ii) los considerados incapaces de administrar o tolerar inyecciones a largo plazo según el paciente o el investigador; iii) investigador o cualquier investigador colaborador, farmacéutico, coordinador del estudio, otro personal del estudio o pariente de los mismos directamente implicado en la realización del protocolo, etc.; iv) presencia de cualquier otra condición (por ejemplo, geográfica o social), tanto actual como anticipada, que el investigador sienta que; 32) datos de laboratorio durante el período de selección (que no incluye laboratorios de aleatorización en la Semana 0, a menos que se indique lo contrario): i) prueba positiva para antígeno de superficie de la hepatitis B o anticuerpo de la hepatitis C (confirmada por prueba refleja); ii) positivo de beta-hCG en suero o prueba de embarazo en orina (incluyendo la Semana 0) en mujeres en potencial de procrear; iii) TG >400 mg/dL (>4,52 mmol/L) (se permite 1 laboratorio de repetición); iv) eGFR <30 mL/min/1,73 m² según la ecuación del Estudio de MDRD de 4 variables (calculado por el laboratorio central); v) alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) >3 x límite superior de la normalidad (ULN) (se permite 1 laboratorio de repetición); vi) CPK >3 x ULN (se permite 1 laboratorio de repetición); vii) TSH < límite inferior de la normalidad (LLN) o > ULN (se permite 1 laboratorio de repetición).

Los criterios de exclusión relacionados con el comparados activo y/o las terapia de fondo obligatorias fueron: 1) todas las contraindicaciones a las terapias de fondo o advertencias/precauciones de uso (cuando convenga) como se presenta en el etiquetado nacional de productos respectivo.

Los criterios de exclusión relacionados con el actual conocimiento de alirocumab fueron: 1) hipersensibilidad conocida a anticuerpo monoclonal o cualquier componente del medicamento; 2) mujeres embarazadas o lactantes; 3) mujeres en potencial de procrear que no están protegidas por método(s) altamente eficaces de control de la natalidad (como se define en el documento de consentimiento informado y/o en un adjunto al protocolo local) y/o que no están dispuestas o son incapaces de hacerse la prueba de embarazo. Nota: Las mujeres en potencial de procrear deben tener una prueba de embarazo negativa confirmada en las visitas de selección y de aleatorización. Deben usar un método anticonceptivo eficaz durante toda la duración del tratamiento en estudio y durante 10 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio, y acceder a repetir la prueba de embarazo en orina en las visitas designadas. Los métodos anticonceptivos aplicados tienen que cumplir los criterios de un método altamente eficaz de control de la natalidad según la "Nota orientativa sobre estudios de seguridad no clínicos para la realización de ensayos clínicos humanos para productos farmacéuticos (CPMP/ICH/286/95)". Las mujeres posmenopáusicas deben ser amenorreicas durante al menos 12 meses.

45 *Tratamientos en estudio*

El tratamiento en estudio fue una única inyección SC de 1 mL para una dosis de 75 mg o 150 mg de alirocumab o placebo proporcionada en un autoinyector, administrada en el abdomen, muslo, o área externa del brazo superior. La primera inyección de fármaco del estudio se administró en el sitio clínico, tan pronto como fuera posible después de que el paciente se aleatorizó en el estudio. El paciente se monitorizó en el sitio clínico durante 30 minutos tras la primera inyección. El paciente/cuidador administró las inyecciones posteriores fuera de la clínica, según el programa de administración. En los días donde la visita del estudio clínico coincidió con la administración, la dosis de fármaco del estudio se administró después de que se realizaran todas las evaluaciones del estudio y se recogieran todas las muestras de laboratorio. La administración subcutánea de fármaco del estudio se debe administrar cada 2 semanas a aproximadamente la misma hora del día (basado en la preferencia del paciente); fue aceptable para la administración entrar dentro de una ventana de +/- 3 días.

Se suministró medicamento de alirocumab estéril a una concentración de 75 mg/mL o 150 mg/mL en histidina, pH 6,0, polisorbato 20, y sacarosa en un autoinyector.

Se suministró placebo idéntico a alirocumab en la misma formulación que alirocumab, sin la adición de proteína, en un autoinyector.

Todos los pacientes estuvieron tomando una estatina diaria estable máxima tolerada (atorvastatina, rosuvastatina, o simvastatina) +/- otra TML durante toda la duración del estudio. La dosis de estatina y la dosis de otra TML (si es aplicable) deben haber permanecido estables durante toda la duración del estudio, desde la selección hasta la visita del final del estudio.

- 5 Durante el periodo de tratamiento de doble ciego, se permitió la modificación a la TML de fondo antes de la Semana 24 solo en ciertas condiciones: 1) circunstancias excepcionales - preocupaciones principales (que incluyen, pero no se limitan a, alerta de TG, abajo, publicada por el laboratorio central) garantizan dichos cambios, por el criterio del investigador; o 2) una alerta de TG confirmada - el paciente cumple la alerta de TG previamente especificada (TG ≥ 500 mg/dL [5,65 mmol/L]).
- 10 Durante el periodo de tratamiento de doble ciego, se permitió la modificación a la TML de fondo después de la Semana 24 solo en ciertas condiciones: 1) circunstancias excepcionales, por el criterio del investigador; 2) una alerta de TG confirmada - el paciente cumple la alerta de TG previamente especificada (TG ≥ 500 mg/dL [5,65 mmol/L], o 3) C-LDL aumentó en al menos 25 % en comparación con el C-LDL de la visita de aleatorización (y no existe otra explicación razonable).
- 15 Para una alerta de rescate de laboratorio de aumento de C-LDL >25 % en comparación con la C-LDL de la visita de aleatorización en 2 ocasiones consecutivas, el investigador debe haber garantizado que no existe explicación razonable para el control de C-LDL insuficiente (tal como una causa médica alternativa como el uso de corticosteroides, etc.) y en particular que: el cumplimiento de la dieta era apropiado; el cumplimiento de TML de fondo era apropiado; y el tratamiento en estudio se administró como se planeó. Si cualquiera de lo anterior pudiera explicar razonablemente el control de C-LDL insuficiente, el investigador debe haber enfatizado la necesidad absoluta de cumplir el tratamiento y, si se necesita, organizado una entrevista específica con un profesional de la nutrición cualificado y enfatizado la necesidad absoluta de cumplir la dieta, y realizado una evaluación de C-LDL cegada en el plazo de 1 a 2 meses. El tratamiento de rescate se puede iniciar en el supuesto caso de que no se pudiera encontrar motivo para C-LDL por encima del valor umbral.
- 20
- 25 Si no se pudiera encontrar motivo para C-LDL por encima del valor umbral, o si la acción apropiada dejara de reducir C-LDL por debajo del valor umbral, se puede haber introducido medicación de rescate. La eficacia de cualquiera de dichos cambios se haría basándose en la falta de umbral de rescate de la prueba de lípidos cegados en la siguiente extracción de laboratorio rutinariamente programada. Los pacientes por protocolo ya recibieron una dosis máxima tolerada de estatina, por lo que el ajuste ascendente de la dosis de estatina o cambio no sería una opción. Para la reducción de C-LDL adicional, el investigador puede haber considerado añadir: un inhibidor de la absorción de colesterol (ezetimiba), o un secuestrante de la unión a ácidos biliares (las resinas colestiramina y colestipol, o colesevelam, un polímero no absorbible). También pueden haber sido considerados los siguientes agentes modificadores de lípidos: fibrato (Nota: se debe tener precaución cuando se combinan fibratos con otras medicaciones hipocolesterolemiantes tales como estatinas debido al riesgo de miopatía. Cuando se combina un fibrato con una estatina, el fenofibrato es el fibrato de elección debido a que no afecta la glucuronidación de estatinas. El único fibrato permitido por protocolo fue el fenofibrato); ácido nicotínico (niacina) (Nota: La niacina aumenta la glucemia, pero se ha mostrado que es eficaz en modificar los trastornos de los lípidos en personas con diabetes si se mantiene el control de glucosa).
- 30
- 35 La dosis de fármaco del estudio aumentó (se ajustó de forma ascendente la dosis) desde 75 mg hasta 150 mg SC cada 2 semanas, empezando en la Semana 12, para un paciente individual en el caso C-LDL ≥ 70 mg/dL en la visita de la Semana 8.
- 40
- Los pacientes se aleatorizaron para recibir o alirocumab o placebo en una relación de 2:1, con aleatorización de bloques permutados. La aleatorización se estratificó según antecedentes previos de IM o accidente cerebrovascular isquémico (Sí/No) y dosis de estatina ("Sí" como atorvastatina 40 mg a 80 mg al día o rosuvastatina 20 mg a 40 mg al día y "No" como simvastatina sea cual sea la dosis diaria, atorvastatina inferior a 40 mg al día o rosuvastatina inferior a 20 mg al día) como efectos fijos; y el C-LDL en el nivel inicial calculado como covariable.
- 45
- Las medicaciones simultáneas se deben haber mantenido hasta un mínimo durante el estudio. Si se considera necesario para el bienestar del paciente y es poco probable que interfiera con el fármaco del estudio, se podrían haber administrado medicaciones simultáneas (distintas de las que están prohibidas durante el estudio) a criterio del investigador, con una dosis estable (cuando fuera posible).
- 50
- Se permitieron productos nutracéuticos o terapias de venta sin receta que pudieran afectar los lípidos solo si habían sido usados a una dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la visita de selección, durante el periodo de selección, y se mantuvieron durante las primeras 24 semanas del periodo de tratamiento de doble ciego. Después de la visita de la Semana 24, se permitió la modificación a estos productos nutracéuticos o terapias de venta sin receta, pero en general se debería haber evitado. Los ejemplos de dichos productos nutracéuticos o terapias de venta sin receta incluyen ácidos grasos omega-3 a dosis <1000 mg, estanoles de planta tales como los encontrados en Benecol, aceite de semilla de lino y psilio.
- 55

Las mujeres en potencial de procrear deben haber usado un método anticonceptivo eficaz durante todo el tratamiento en estudio, y durante 10 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio.

5 Las medicaciones simultáneas prohibidas desde la visita de selección inicial hasta la visita del final de estudio incluyeron las siguientes: estatinas, distintas de atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina; fibratos, distintos de fenofibrato; y productos de arroz de levadura roja.

Criterios de valoración del estudio

10 Las características del nivel inicial incluyeron demografía estándar (por ejemplo, edad, raza, peso, altura, etc.), características de la enfermedad que incluyen antecedentes personales, y antecedentes de medicación para cada paciente.

15 El criterio primario de valoración de eficacia fue el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 24, que se definió como: $100 \times (\text{Valor de C-LDL calculado en la Semana 24} - \text{Valor de C-LDL calculado en el nivel inicial}) / \text{Valor de C-LDL calculado en el nivel inicial}$. El valor de C-LDL calculado en el nivel inicial fue el último nivel de C-LDL obtenido antes de la primera dosis del fármaco del estudio. El C-LDL calculado en la Semana 24 fue el nivel de C-LDL obtenido dentro de la ventana de análisis de la Semana 24 y durante el periodo de eficacia principal. El periodo de eficacia principal se definió como el tiempo desde la primera inyección del fármaco del estudio de doble ciego hasta 21 días después de la última inyección del fármaco del estudio de doble ciego o hasta el límite superior de la ventana de análisis de la Semana 24, sea cual sea primero.

20 Los criterios secundarios de valoración de la eficacia clave fueron: 1) el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12: definición y reglas similares que para el criterio primario de valoración de eficacia, excepto que el C-LDL calculado en la Semana 12 fue el nivel de C-LDL obtenido dentro de la ventana de análisis de la Semana 12 y durante el periodo de eficacia de 12 semanas. El periodo de eficacia de 12 semanas se definió como el tiempo desde la primera inyección del fármaco del estudio de doble ciego hasta el contacto con el IVRS de re-suministro de la Visita 6 o hasta 21 días después de la última inyección del fármaco del estudio, sea cual sea primero. La muestra de sangre recogida el día del contacto con el IVRS de re-suministro de la Visita 6 se considerará como antes de la valoración; 2) el cambio en porcentaje en ApoB desde el nivel inicial hasta la Semana 24. Misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 3) el cambio en porcentaje en C no HDL desde el nivel inicial hasta la Semana 24. Misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 4) el cambio en porcentaje en C total desde el nivel inicial hasta la Semana 24. Misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 5) el cambio en porcentaje en ApoB desde el nivel inicial hasta la Semana 12. Misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 6) el cambio en porcentaje en C no HDL desde el nivel inicial hasta la Semana 12. Misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 7) el cambio en porcentaje en C total desde el nivel inicial hasta la Semana 12. Misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 8) el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 52. Las definiciones y reglas son similares a las usadas para el criterio primario de valoración sustituyendo la semana 24 por la Semana 52; 9) la proporción de pacientes que alcanzan el objetivo de C-LDL en la Semana 24, es decir, C-LDL <70 mg/dL (1,81 mmol/L) en caso de ECV previa o <100 mg/dL (2,59 mmol/L) para pacientes sin ECV previa, definido como: $(\text{número de pacientes cuyo valor de C-LDL calculado en la Semana 24 alcanzan objetivo de C-LDL} / \text{número de pacientes en [intención de tratar modificada (población ITM)])} \times 100$, usando la definición y las reglas usadas para el criterio primario de valoración; 10) la proporción de pacientes que alcanzan C-LDL <70 mg/dL (1,81 mmol/L) en la Semana 24; 11) el cambio en porcentaje en Lp(a) desde el nivel inicial hasta la Semana 24. Misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 12) el cambio en porcentaje en C-HDL desde el nivel inicial hasta la Semana 24. Misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 13) el cambio en porcentaje en C-HDL desde el nivel inicial hasta la Semana 12. Misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 14) el cambio en porcentaje en Lp(a) desde el nivel inicial hasta la Semana 12. Misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 15) el cambio en porcentaje en TG en ayunas desde el nivel inicial hasta la Semana 24. Misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 16) el cambio en porcentaje en TG en ayunas desde el nivel inicial hasta la Semana 12. Misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 17) el cambio en porcentaje en ApoA-1 desde el nivel inicial hasta la Semana 24. Misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 18) el cambio en porcentaje en ApoA-1 desde el nivel inicial hasta la Semana 12. Misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12.

55 Otros criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron: 1) el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 78. Las definiciones y reglas son similares a las usadas para el criterio primario de valoración sustituyendo la semana 24 por la Semana 78; 2) la proporción de pacientes que alcanzan el objetivo de C-LDL en las Semanas 12, 52 y 78, es decir, C-LDL <70 mg/dL (1,81 mmol/L) en caso de ECV previa o <100 mg/dL (2,59 mmol/L) para pacientes sin ECV previa; 3) la proporción de pacientes que alcanzan C-LDL <100 mg/dL

- (2,59 mmol/L) en la Semana 24; 4) la proporción de pacientes que alcanzan C-LDL <100 mg/dL (2,59 mmol/L) en la Semana 12; 5) la proporción de pacientes que alcanzan C-LDL <70 mg/dL (1,81 mmol/L) en la Semana 12; 6) el cambio absoluto en C-LDL calculado (mg/dL y mmol/L) desde el nivel inicial hasta las semanas 12, 24, 52 y 78; 7) el cambio en porcentaje en ApoB, C no HDL, C total, Lp(a), C-HDL, TG en ayunas y ApoA-1 desde el nivel inicial hasta las semanas 52 y 78; 8) el cambio en la relación ApoB/ApoA-1 desde el nivel inicial hasta las semanas 12, 24, 52 y 78; 9) la proporción de pacientes con ApoB <80 mg/dL (0,8 g/L) en las Semanas 12, 24, 52 y 78; 10) la proporción de pacientes con C no HDL <100 mg/dL en las Semanas 12, 24, 52 y 78; 11) la proporción de pacientes con C-LDL calculado <70 mg/dL (1,81 mmol/L) y/o $\geq 50\%$ de reducción en C-LDL calculado (si C-LDL calculado ≥ 70 mg/dL [1,81 mmol/L]) en las Semanas 12, 24, 52 y 78.
- 5
- 10 Otros criterios de valoración fueron: 1) estado de anticuerpos anti-alirocumab (positivo/negativo) y títulos evaluados durante todo el estudio; 2) el cambio en porcentaje en proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) desde el nivel inicial hasta las semanas 24, 52 y 78; 3) el cambio absoluto en HbA1c (%) desde el nivel inicial hasta las semanas 24, 52 y 78; y 4) respuesta de cada punto de EQ-5D, puntuación de índice y cambio de la puntuación de índice desde el nivel inicial hasta la semana 52.
- 15 *Visitas del estudio*
- Se programaron las siguientes visitas:
- En la visita 1/Selección/Día -14 a -8; Visita 2/Selección/Día -7 (+/-3 días); Visita 3/Nivel inicial/Semana 0/Día 1; Visita 4/Semana 4/Día 29 (+/- 7 días); Visita 6/Semana 12/Día 85 (+/- 3 días); Visita 7/Semana 16/Día 113 (+/- 7 días); Visita 8/Semana 24/Día 169 (+/- 3 días)/Evaluación del criterio primario de valoración; Visita 9/Semana 36/Día 253 (+/-7 días); Visita 10/Semana 52/Día 365 (+/-5 días); Visita 11/Semana 64/Día 449 (+/-7 días); Visita 12/Semana 78/Día 547 (+/-5 días); y el Final de estudio/Visita 13/Semana 86/Día 603 (+/-7 días).
- 20
- Se realizaron antecedentes médicos/quirúrgicos, antecedentes de medicación, características demográficas, altura, antígeno de superficie de la hepatitis B y prueba de embarazo en suero con el fin de determinar la elegibilidad del estudio o caracterizar la población en el nivel inicial.
- 25 Todas las muestras de laboratorio se recogieron antes de administrar la dosis de fármaco del estudio.
- Las muestras de sangre para los paneles de lípidos se deben recoger por la mañana, en ayunas (es decir, durante la noche al menos 10 horas de ayuno, solo agua, y abstenerse de fumar) para todas las visitas clínicas. Se recomendó no consumir alcohol en el plazo de 48 horas y no hacer ejercicio físico intenso en el plazo de las 24 horas precedentes al muestreo de sangre. Nota: si el paciente no estaba en ayunas, no se recogió la muestra de sangre para lípidos y se programó una nueva cita el día después (o tan pronto como fuera posible a esa fecha), con un recordatorio de que el paciente estuviera en ayunas.
- 30
- Tamaño de muestra y consideraciones de potencia*
- Un tamaño de muestra total de 45 pacientes (30 en alirocumab y 15 en placebo) tendrá 95 % de potencia para detectar una diferencia en el cambio medio en porcentaje en C-LDL de 30 % con un nivel de significancia bilateral de 0,05; suponiendo una desviación estándar común de 25 % y que todos los 45 pacientes tienen un criterio primario de valoración evaluable.
- 35
- Para cumplir los requisitos normativos a través del programa, el tamaño de muestra aumentó hasta 126 pacientes con alirocumab, con la intención de entender la seguridad en una población más grande. Para tener al menos 126 pacientes con alirocumab tratados durante 12 meses en este estudio, y suponiendo una tasa de abandonos de 10 % durante el primer periodo de 3 meses y una tasa de abandonos de 20 % durante el periodo de 9 meses restante, se aumentó el tamaño de muestra total y se redondeó hasta 250 pacientes, con una relación de aleatorización 2:1 (alirocumab: 167, placebo: 83).
- 40
- Poblaciones de análisis*
- Población por intención de tratar*
- 45 La población aleatorizada incluyó todos los pacientes aleatorizados, y se analizó según el tratamiento asignado por aleatorización.
- La población IDT (también conocida como la población completa de análisis [PCA]) se definió como todos los pacientes aleatorizados que tuvieron un criterio primario de valoración evaluable. El criterio de valoración fue evaluable cuando se cumplieron las dos siguientes condiciones: 1) disponibilidad de un valor de C-LDL calculado en el nivel inicial; y 2) disponibilidad de al menos 1 valor de C-LDL calculado dentro de 1 de las ventanas de análisis hasta la Semana 24.
- 50
- Se analizaron los pacientes en la población IDT según el grupo de tratamiento asignado por aleatorización (es decir, grupo de tratamiento como se aleatorizó).

Intención de tratar modificada

Se definió la población IDTm como toda población aleatorizada que tomó al menos 1 dosis o parte de una dosis de fármaco del estudio y tuvo un criterio primario de valoración evaluable. El criterio de valoración se consideró evaluable (es decir, periodo de tratamiento de eficacia) cuando se cumplieron ambas de las siguientes condiciones: 1) disponibilidad de un valor de C-LDL calculado en el nivel inicial; y 2) disponibilidad de al menos 1 valor de C-LDL calculado durante el periodo de tratamiento de eficacia y dentro de una de las ventanas de análisis hasta la Semana 24. El periodo de tratamiento de eficacia se define como el tiempo desde la primera inyección del fármaco del estudio de doble ciego hasta 21 días después de la última inyección del fármaco del estudio de doble ciego.

Se analizaron los pacientes en la población IDTm según el grupo de tratamiento asignado por aleatorización.

10 *Población de análisis de seguridad*

La población de seguridad considerada para los análisis de seguridad fue la población aleatorizada que recibió al menos 1 dosis o parte de una dosis del fármaco del estudio. Los pacientes se analizaron según el tratamiento en realidad recibido (es decir, grupo de tratamiento como se trató, placebo o alirocumab).

Resultados

15 *Descripción de las poblaciones de estudio*

Se aleatorizó un total de 249 pacientes (82 al grupo con placebo y 167 al grupo con alirocumab) en este estudio. Se aleatorizó un paciente en el grupo con placebo, pero no recibió tratamiento en estudio debido al motivo de retirada del consentimiento antes de recibir la primera inyección de IMP. Por tanto, el paciente se excluyó de la población de seguridad. Se excluyeron dos pacientes entre los pacientes aleatorizados (uno en el grupo con placebo anterior y uno en el grupo con alirocumab) de las poblaciones IDT y IDTm debido a la falta de evaluaciones post-C-LDL en el nivel inicial.

Tabla 14: Poblaciones de análisis

	Placebo (N=82)	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=167)	Todos (N=249)
Población aleatorizada	82 (100 %)	167 (100 %)	249 (100 %)
Población de eficacia:			
Intención de tratar (IDT)	81 (98,8 %)	166 (99,4 %)	247 (99,2 %)
Intención de tratar modificada (IDTm)	81 (98,8 %)	166 (99,4 %)	247 (99,2 %)
Población de calidad de vida	80 (97,6 %)	164 (98,2 %)	244 (98,0 %)
Población de anticuerpos anti-alirocumab	77 (93,9 %)	166 (99,4 %)	243 (97,6 %)
Población de seguridad	81 (98,8 %)	167 (100 %)	248 (99,6 %)

Nota: Los pacientes de la población de seguridad y de anticuerpos anti-alirocumab se tabulan según el tratamiento en realidad recibido (como se trataron). Para las otras poblaciones, los pacientes se tabulan según su tratamiento aleatorizado

25 En el grupo con alirocumab, entre los 158 pacientes que recibieron al menos una inyección después de la Semana 12, 61 (38,6 %) pacientes recibieron ajuste ascendente de la dosis automático en la Semana 12 en un modo ciego desde alirocumab 75 mg Q2W hasta 150 mg Q2W.

Disposiciones de sujetos

30 En cuanto a la fecha tope de datos de análisis de la primera etapa, se presenta a continuación el estado del paciente para los 249 pacientes aleatorizados: 1) 0 (0,0 %) pacientes completaron el periodo de tratamiento de doble ciego de 78 semanas, debido a pacientes en tratamiento que aún no llegan a la visita de la Semana 78; 2) 234 (94,0 %) pacientes estuvieron aún en tratamiento: 78 (95,1 %) en el grupo con placebo y 156 (93,4 %) en el grupo con alirocumab; 3) 9 (3,6 %) pacientes aleatorizados y tratados interrumpieron prematuramente los tratamientos en estudio antes de la Semana 24: 1 (1,2 %) en el grupo con placebo y 8 (4,8 %) en el grupo con alirocumab. 4 (1,6 %) pacientes terminaron prematuramente los tratamientos en estudio debido a acontecimientos adversos: 0 en el grupo con placebo frente a 4 (2,4 %) en el grupo con alirocumab. 3 (1,2 %) pacientes terminaron prematuramente los tratamientos en

estudio debido a un mal cumplimiento del protocolo: 1 (1,2 %) en el grupo con placebo y 2 (1,2 %) en el grupo con alirocumab. 2 (0,8 %) pacientes terminaron prematuramente los tratamientos en estudio debido a diversos otros motivos: 0 en el grupo con placebo frente a 2 (1,2 %) en el grupo con alirocumab; 4) 13 (5,2 %) pacientes aleatorizados y tratados interrumpieron prematuramente los tratamientos en estudio antes de la Semana 52: 2 (2,4 %) en el grupo con placebo y 11 (6,6 %) en el grupo con alirocumab. 5 (2,0 %) pacientes terminaron prematuramente los tratamientos en estudio debido a acontecimientos adversos: 0 en el grupo con placebo frente a 5 (3,0 %) en el grupo con alirocumab. 3 (1,2 %) pacientes terminaron prematuramente los tratamientos en estudio debido a un mal cumplimiento del protocolo: 1 (1,2 %) en el grupo con placebo y 2 (1,2 %) en el grupo con alirocumab. 5 (0,8 %) pacientes terminaron prematuramente los tratamientos en estudio debido a diversos otros motivos: 1 (1,2 %) en el grupo con placebo y 4 (2,4 %) en el grupo con alirocumab; 5) 14 (5,6 %) pacientes terminaron prematuramente los tratamientos en estudio antes de completar el periodo de tratamiento de 78 semanas: 3 (3,7 %) en el grupo con placebo y 11 (6,6 %) en el grupo con alirocumab. 6 (2,4 %) pacientes terminaron prematuramente los tratamientos en estudio debido a acontecimientos adversos: 1 (1,2 %) en el grupo con placebo y 5 (3,0 %) en el grupo con alirocumab. 3 (1,2 %) pacientes terminaron prematuramente los tratamientos en estudio debido a un mal cumplimiento del protocolo: 1 (1,2 %) en el grupo con placebo y 2 (1,2 %) en el grupo con alirocumab. 5 (2,0 %) pacientes terminaron prematuramente los tratamientos en estudio debido a diversos otros motivos: 1 (1,2 %) en el grupo con placebo y 4 (2,4 %) en el grupo con alirocumab.

La siguiente tabla proporciona la disponibilidad de valores de C-LDL con el tiempo. En la Semana 24, el criterio primario de valoración de eficacia estuvo disponible para 78 (96,3 %) pacientes en el grupo con placebo y 157 (94,5 %) en el grupo con alirocumab. Hubo 77 (95,1 %) evaluaciones durante el tratamiento y 1 (1,2 %) evaluación sin tratamiento en el grupo con placebo, como en comparación con 155 (93,4 %) evaluaciones durante el tratamiento y 2 (1,2 %) evaluaciones sin tratamiento en el grupo con alirocumab. En la Semana 52, el criterio secundario de valoración de eficacia clave estuvo disponible para 78 (96,3 %) pacientes en el grupo con placebo y 158 (95,2 %) pacientes en el grupo con alirocumab.

Tabla 15: Disponibilidad de C-LDL calculado con el tiempo - Población IDT

C-LDL calculado	Placebo (N=81)			Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=166)		
	Valor durante el tratamiento	Valor post-tratamiento	Valor faltante	Valor durante el tratamiento	Valor post-tratamiento	Valor faltante
SEMANA 4	79 (97,5 %)	0	2 (2,5 %)	162 (97,6 %)	0	4 (2,4 %)
SEMANA 8	79 (97,5 %)	0	2 (2,5 %)	156 (94,0 %)	0	10 (6,0 %)
SEMANA 12	76 (93,8 %)	0	5 (6,2 %)	151 (91,0 %)	1 (0,6 %)	14 (8,4 %)
SEMANA 16	77 (95,1 %)	0	4 (4,9 %)	149 (89,8 %)	3 (1,8 %)	14 (8,4 %)
SEMANA 24	77 (95,1 %)	1 (1,2 %)	3 (3,7 %)	155 (93,4 %)	2 (1,2 %)	9 (5,4 %)
SEMANA 36	73 (90,1 %)	0	8 (9,9 %)	153 (92,2 %)	2 (1,2 %)	11 (6,6 %)
SEMANA 52	78 (96,3 %)	0	3 (3,7 %)	155 (93,4 %)	3 (1,8 %)	8 (4,8 %)

Se obtuvo un valor durante el tratamiento después de la primera inyección del tratamiento en estudio y en el plazo de 21 días después de la última inyección del tratamiento en estudio.

Se obtuvo un valor post-tratamiento más de 21 días después de la última inyección del tratamiento en estudio.

Faltó el criterio primario de valoración para 12 (4,9 %) pacientes en la Semana 24. En la visita de la Semana 24, los motivos para valores faltantes fueron los siguientes: 1) 4 sujetos con muestras no obtenidas debido a interrupción del estudio antes de tiempo; 2) 2 sujetos estuvieron aún con el tratamiento, pero no se hizo C-LDL en la Semana 24; 3) se obtuvieron 6 muestras en la Semana 24, pero no se pudo calcular C-LDL (5 con TGs >400 mg/dL y se informó C-LDL medido, 1 con >400 mg/dL pero no se informó C-LDL medido).

Características demográficas y del nivel inicial

En general, las características demográficas, las características de enfermedad en el nivel inicial, los parámetros de lípidos de eficacia en el nivel inicial, antecedentes de TML y uso de TML de fondo fueron homogéneos entre los pacientes aleatorizados al grupo con alirocumab y los pacientes aleatorizados al grupo con placebo (véase la Tabla 16). Particularmente, el C-LDL medio en el nivel inicial en el grupo con alirocumab fue 134,6 mg/dL (DE=41,1 mg/dL) en comparación con aquél en el grupo con placebo que era 134,0 mg/dL (DE=41,4 mg/dL) con una media global de 134,4 mg/dL (DE=41,1 mg/dL). Una excepción posiblemente notable es la diferencia observada en IMC en el nivel inicial, con un IMC medio de 28,6 kg/m² (DE=4,6 kg/m²) en el grupo con alirocumab en comparación con 27,7 kg/m² (DE=4,7 kg/m²) en el grupo con placebo.

Tabla 16. Características en el nivel inicial de la población de pacientes de FH II

Característica	Alirocumab (N=167)	Placebo (N=82)
Edad, media (DE), años	53,2 (12,9)	53,2 (12,5)
Diagnóstico de HFhe†, % (n)		
Genotipificación	70,1 % (117)	81,7 % (67)
Criterios clínicos	29,9 % (50)	18,3 % (15)
Varón	51,5 % (86)	54,9 % (45)
Raza, blanca	98,2 % (164)	97,6 % (80)
IMC, media (DE), kg/m ²	28,6 (4,6)	27,7 (4,7)
Antecedentes de ECC	34,1 % (57)	37,8 % (31)
Equivalentes de riesgo de ECC †	9,0 % (15)	4,9 % (4)
Fumador actual	21,6 % (36)	15,9 % (13)
Hipertensión	34,1 % (57)	29,3 % (24)
Diabetes de tipo 2	4,2 % (7)	3,7 % (3)
% (N) de pacientes a menos que se establezca. Todos los pacientes con terapia de fondo de estatina máxima tolerada ± otra terapia hipolipemiente. El diagnóstico de HFhe se debe hacer o por genotipificación o por criterios clínicos. Para los pacientes no genotipificados, el diagnóstico clínico se puede basar o en los criterios de Simon Broome para HF definida o en los criterios de la OMS/Dutch Lipid Network con una puntuación de >8 puntos.		

Tabla 17: Características de la enfermedad y otros datos relevantes en el nivel inicial - Población aleatorizada

	Placebo (N=82)	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=167)	Todos (N=249)	Valor de p frente a placebo
Tipo de hipercolesterolemia				
Hipercolesterolemia heterocigótica (HFhe)	familiar 82 (100 %)	167 (100 %)	249 (100 %)	
Hipercolesterolemia no familiar (H no F)	0	0	0	
Tiempo desde el diagnóstico de hipercolesterolemia (años)				

ES 2 779 402 T3

	Placebo (N=82)	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=167)	Todos (N=249)	Valor de p frente a placebo
Número	82	167	249	0,4938
Media (DE)	12,7 (8,8)	12,9 (7,9)	12,8 (8,2)	
Mediana	10,8	12,3	11,5	
Mín : máx	0 : 42	0 : 40	0 : 42	
Confirmación de diagnóstico*				
Por genotipificación	67 (81,7 %)	117 (70,1 %)	184 (73,9 %)	
Por OMS/Simon Broome	18 (22,0 %)	52 (31,1 %)	70 (28,1 %)	
Definida/Cierta	18 (22,0 %)	52 (31,1 %)	70 (28,1 %)	

* Se puede confirmar el diagnóstico de HFhe por tanto genotipificación como criterios de la OMS o Simon Broome.

Nota: Se proporcionan valores de p que comparan los datos en el nivel inicial entre grupos de tratamiento para fin descriptivo, como una herramienta de selección, usando la prueba exacta de Fisher para datos cualitativos y la prueba unilateral de ANOVA asintótica para puntuaciones de Wilcoxon (prueba de Kruskal-Wallis) para datos continuos.

Tabla 18: TML de fondo en la aleatorización - Población aleatorizada

	Placebo (N=82)	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=167)	Todos (N=249)	Valor de p frente a placebo
Cualquier estatina	82 (100 %)	167 (100 %)	249 (100 %)	
Tomando estatina de alta intensidad	72 (87,8 %)	144 (86,2 %)	216 (86,7 %)	0,8434
Dosis diaria de atorvastatina (mg)				
10	2 (2,4 %)	2 (1,2 %)	4 (1,6 %)	
20	0	8 (4,8 %)	8 (3,2 %)	
40	13 (15,9 %)	27 (16,2 %)	40 (16,1 %)	
80	16 (19,5 %)	28 (16,8 %)	44 (17,7 %)	
Otras dosis	1 (1,2 %)	0	1 (0,4 %)	
Dosis diaria de rosuvastatina (mg)				
5	1 (1,2 %)	1 (0,6 %)	2 (0,8 %)	
10	2 (2,4 %)	4 (2,4 %)	6 (2,4 %)	
20	8 (9,8 %)	30 (18,0 %)	38 (15,3 %)	
40	33 (40,2 %)	59 (35,3 %)	92 (36,9 %)	
Otras dosis	1 (1,2 %)	1 (0,6 %)	2 (0,8 %)	

Dosis diaria de simvastatina (mg)

10	1	(1,2 %)	0		1	(0,4 %)
20	1	(1,2 %)	3	(1,8 %)	4	(1,6 %)
40	0		3	(1,8 %)	3	(1,2 %)
80	3	(3,7 %)	1	(0,6 %)	4	(1,6 %)
Otras dosis	0		0		0	
Cualquier TML distinta de estatinas*	57	(69,5 %)	117	(70,1 %)	174	(69,9 %)
Cualquier TML distinta de nutracéuticos	54	(65,9 %)	115	(68,9 %)	169	(67,9 %)
Ezetimiba	53	(64,6 %)	112	(67,1 %)	165	(66,3 %)
Nutracéuticos	7	(8,5 %)	8	(4,8 %)	15	(6,0 %)

Nota: Se proporcionan valores de p que comparan los datos en el nivel inicial entre grupos de tratamiento para fin descriptivo, como una herramienta de selección, usando la prueba exacta de Fisher.

*en combinación con estatinas o no.

Tabla 19 - Antecedentes cardiovasculares y desglose de factores de riesgo

Característica	Alirocumab (N=323)	Placebo (N=163)
Antecedentes de ECC	34,1 % (57)	37,8 % (31)
IM agudo	16,2 % (27)	17,1 % (14)
IM silencioso	0,6 % (1)	2,4 % (2)
Angina inestable	9,0 % (15)	9,8 % (8)
Revasc. coronaria	27,5 % (46)	29,3 % (24)
Otra ECC clínicamente trascendente	16,2 % (27)	20,7 % (17)
Equivalentes de riesgo de ECC	9,0 % (15)	4,9 % (4)
Accidente cerebrovascular isquémico	3,0 % (5)	1,2 % (1)
Enfermedad arterial periférica	3,0 % (5)	1,2 % (1)
ERC moderada	1,2 % (2)	1,2 % (1)
Diabetes + 2 o más factores de riesgo	3,0 % (5)	2,4 % (2)
% (N) de pacientes a menos que se establezca. Todos los pacientes con terapia de fondo de estatina máxima tolerada ± otra terapia hipolipemiente		

Tabla 20: Parámetros de eficacia de lípidos en el nivel inicial - Resumen cuantitativo en unidades convencionales - Población aleatorizada

	Placebo (N=82)	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=167)	Todos (N=249)	Valor de p frente a placebo
C-LDL calculado (mg/dL)				
Número	82	167	249	0,8507
Media (DE)	134,0 (41,4)	134,6 (41,1)	134,4 (41,1)	
Mediana	126,0	128,0	126,0	
Q1 : Q3	109,0 : 151,0	107,0 : 154,0	108,0 : 151,0	
Min: Max	74 : 295	58 : 303	58 : 303	
C-LDL medido (mg/dL)				
Número	70	149	219	0,6375
Media (DE)	130,2 (36,6)	132,6 (40,6)	131,8 (39,3)	
Mediana	125,5	126,0	126,0	
Q1 : Q3	104,0 : 145,0	104,0 : 149,0	104,0 : 147,0	
Min: Max	71 : 249	49 : 310	49 : 310	
C-HDL (mg/dL)				
Número	82	167	249	0,4437
Media (DE)	54,2 (15,7)	52,6 (15,7)	53,1 (15,7)	
Mediana	51,0	50,0	51,0	
Q1 : Q3	42,0 : 63,0	42,0 : 61,0	42,0 : 62,0	
Mín : máx	25 : 103	24 : 110	24: 110	
C total (mg/dL)				
Número	82	167	249	0,9589
Media (DE)	211,7 (45,6)	211,6 (45,8)	211,6 (45,6)	
Mediana	200,0	205,0	202,0	
Q1 : Q3	179,0: 237,0	178,0 : 242,0	179,0 : 239,0	
Min: Max	133 : 376	123 : 391	123 : 391	
C no HDL (mg/dL)				
Número	82	167	249	0,8208
Media (DE)	157,5 (43,7)	159,0 (44,8)	158,5 (44,4)	
Mediana	150,5	147,0	149,0	
Q1 : Q3	129,0: 170,0	127,0 : 181,0	127,0 : 177,0	

ES 2 779 402 T3

	Placebo (N=82)	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=167)	Todos (N=249)	Valor de p frente a placebo
Mín : máx	93 : 320	76 : 326	76 : 326	
TGs en ayunas (mg/dL)				
Número	82	167	249	0,6593
Media (DE)	116,6 (56,8)	123,2 (69,3)	121,0 (65,4)	
Mediana	100,5	105,0	104,0	
Q1:Q3	81,0 : 136,0	81,0 : 144,0	81,0 : 141,0	
Min: Max	47 : 366	46: 581	46 : 581	
Apo-B (mg/dL)				
Número	81	167	248	0,9533
Media (DE)	107,7 (23,9)	107,9 (27,4)	107,9 (26,3)	
Mediana	103,0	102,0	102,0	
Q1 : Q3	91,0 : 116,0	91,0 : 122,0	91,0 : 121,0	
Min: Max	74 : 187	57 : 208	57 : 208	
Apo-A1 (mg/dL)				
Número	81	167	248	0,3472
Media (DE)	148,9 (29,6)	146,3 (29,4)	147,2 (29,4)	
Mediana	150,0	142,0	144,5	
Q1 : Q3	129,0 : 166,0	127,0 : 160,0	128,0 : 162,5	
Mín : máx	82 : 223	90 : 252	82 : 252	
Apo-B/Apo-A1 (relación)				
Número	81	167	248	0,7518
Media (DE)	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	
Mediana	0,7	0,7	0,7	
Q1 : Q3	0,6 : 0,8	0,6 : 0,9	0,6 : 0,9	
Mín : máx	0 : 1	0 : 2	0 : 2	
Lipoproteína-(a) (mg/dL)				
Número	81	167	248	0,9910
Media (DE)	50,9(59,7)	49,8 (69,2)	50,2 (66,1)	

	Placebo (N=82)	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=167)	Todos (N=249)	Valor de p frente a placebo
Mediana	21,0	22,0	22,0	
Q1 : Q3	7,0 : 76,0	8,0 : 70,0	7,5 : 75,0	
Mín : máx	2 : 232	2 : 555	2 : 555	
C total/C-HDL (relación)				
Número	82	167	249	0,6572
Media (DE)	4,2 (1,3)	4,3 (1,5)	4,3 (1,5)	
Mediana	3,9	3,9	3,9	
Q1 : Q3	3,3 : 4,8	3,3 : 5,0	3,3 : 4,9	
Mín : máx	2 : 9	2 : 11	2 : 11	

Nota: Se proporcionan valores de p que comparan los datos en el nivel inicial entre grupos de tratamiento para fin descriptivo, como una herramienta de selección, usando la prueba unilateral de ANOVA asintótica para puntuaciones de Wilcoxon (prueba de Kruskal-Wallis).

No se planeó la recogida de C-LDL medido en el protocolo inicial y se añadió en una modificación. Por tanto, los valores de C-LDL medidos están disponibles para menos pacientes en comparación con los valores de C-LDL calculado.

5 *Grado de exposición*

La exposición a inyecciones fue similar a través de los grupos de tratamiento con una exposición media de aproximadamente 58 - 60 semanas. Los pacientes tratados con alirocumab se expusieron durante 2 - 75,9 semanas y los pacientes tratados con placebo durante 11,6 - 75,7 semanas. La mayoría (93,5 % : 97,5 %, alirocumab : placebo, respectivamente) de los pacientes se trataron durante más de 52 semanas.

- 10 En el grupo con alirocumab, entre los 158 pacientes que recibieron al menos una inyección después de la Semana 12, 61 (38,6 %) pacientes recibieron ajuste ascendente de la dosis automático en un modo ciego en la Semana 12 desde alirocumab 75 mg Q2W hasta 150 mg Q2W. A 26 pacientes no se les dio la oportunidad de ajuste ascendente de la dosis en la Semana 12 debido a valores de C-LDL faltantes en la Semana 8 en el momento de la decisión del ajuste ascendente de la dosis. De los 26 pacientes para los que faltaba el valor de C-LDL de la Semana 8, a 4 pacientes
- 15 con alirocumab se les debería haber ajustado de forma ascendente la dosis basándose en los datos de C-LDL en la Semana 8 ahora disponibles. Los restantes pacientes estuvieron o en el grupo de tratamiento con placebo, o las visitas de C-LDL de la Semana 8 para los pacientes con alirocumab estuvieron por debajo del corte de C-LDL < 70 mg/dL para el ajuste ascendente de la dosis.

Análisis de eficacia

20 *Análisis de eficacia primaria en la población IDT*

- Se proporciona el análisis del criterio primario de valoración (cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 24) basándose en un modelo MMRM sobre la población IDT, usando estimaciones de las medias de MC en la Semana 24. Este enfoque de medidas repetidas incluye todos los valores de C-LDL recogidos durante el tratamiento y sin tratamiento hasta la Semana 52. En la Semana 24, 3 (3,7 %) pacientes en el grupo con placebo y 9 (5,4 %) pacientes en el grupo con alirocumab no tuvieron un valor de C-LDL calculado (**Tabla 15**). Estos valores faltantes fueron tenidos en cuenta por el modelo MMRM.
- 25

- El análisis de eficacia primaria mostró una disminución estadísticamente significativa en el cambio en porcentaje desde el C-LDL en el nivel inicial calculado en la Semana 24 en el análisis IDT para el grupo de tratamiento con alirocumab (media de MC = -48,7 %) en comparación con placebo (media de MC = 2,8 %). La diferencia media de MC entre el grupo de tratamiento con alirocumab y los grupos de tratamiento con placebo es -51,4 % (p < 0,0001). 81,4 % de pacientes con HFhe en el grupo con alirocumab alcanzaron los objetivos de C-LDL a las 24 semanas, en comparación con 11,3 % para el grupo con placebo.
- 30

5 **Tabla 21: Cambio en porcentaje desde el nivel inicial en C-LDL calculado en la Semana 24 (análisis IDT):
Análisis MMRM - Población IDT**

Colesterol de LDL calculado	Placebo (N=81)	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=166)
Nivel inicial (mmol/L)		
Número	81	166
Media (DE)	3,470 (1,078)	3,486 (1,069)
Mediana	3,263	3,289
Min: Max	1,92 : 7,64	1,50 : 7,85
Nivel inicial (mg/dL)		
Número	81	166
Media (DE)	134,0 (41,6)	134,6 (41,3)
Mediana	126,0	127,0
Min: Max	74 : 295	58 : 303
Cambio en porcentaje en la Semana 24 desde el nivel inicial (%)		
Media de MC (EE)	2,8 (2,8)	-48,7 (1,9)
Diferencia media de MC (EE) frente a placebo		-51,4 (3,4)
IC del 95 %		(-58,1 a -44,8)
Valor de p frente a placebo		<.0001

Nota: Medias de mínimos cuadrados (MC), errores estándar (EE) y valor de p tomados del análisis MMRM (modelo de efectos mixtos con medidas repetidas). El modelo incluye los efectos categóricos fijos de grupo de tratamiento, estratos de aleatorización según IVRS, momento de tiempo, interacción de tratamiento por momento de tiempo, interacción de estratos por momento de tiempo, así como las covariables fijas continuas del valor de C-LDL calculado en el nivel inicial y la interacción de valor en el nivel inicial por momento de tiempo.

Modelo MMRM y descripción del nivel inicial realizados en pacientes con un valor en el nivel inicial y un valor post-nivel inicial en al menos una de las ventanas de análisis usadas en el modelo.

El valor de p va seguido por un "*" si es estadísticamente significativo según el enfoque jerárquico fijado usado para garantizar un fuerte control de la tasa de error global de tipo 1 al nivel de 0,05.

C-LDL calculado con el tiempo

10 La **Figura 4** es un gráfico que muestra el cambio en porcentaje medio de MC (+/- EE) de C-LDL desde el nivel inicial con el tiempo para la población IDT. Nota: Medias de mínimos cuadrados (MC) y errores estándar (EE) tomados del análisis MMRM (modelo de efectos mixtos con medidas repetidas).

El modelo incluye los efectos categóricos fijos del grupo de tratamiento, momento de tiempo, interacción de tratamiento por momento de tiempo, así como las covariables fijas continuas del valor de C-LDL en el nivel inicial y la interacción de C-LDL en el nivel inicial por momento de tiempo.

15

Tabla 22: C-LDL calculado con el tiempo - Población IDT

C-LDL calculado	Placebo (N=81)			Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=166)		
	Valor	Cambio desde el nivel inicial	Cambio en porcentaje desde el nivel inicial	Valor	Cambio desde el nivel inicial	Cambio en porcentaje desde el nivel inicial
Media de MC (EE) (mmol/L)						
Nivel inicial	3,470 (0,120)	NA	NA	3,486 (0,083)	NA	NA
Semana 4	3,485 (0,077)	0,004 (0,077)	1,1 (2,0)	1,924 (0,054)	-1,56 (0,054)	-45,2 (1,4)
Semana 8	3,561 (0,090)	0,081 (0,090)	3,3 (2,4)	1,913 (0,063)	-1,57 (0,063)	-45,3 (1,7)
Semana 12	3,585 (0,097)	0,104 (0,097)	4,6 (2,6)	1,960 (0,068)	-1,52 (0,068)	-43,8 (1,8)
Semana 16	3,508 (0,101)	0,028 (0,101)	2,4 (2,7)	1,649 (0,071)	-1,83 (0,071)	-51,9 (1,9)
Semana 24	3,537 (0,103)	0,057 (0,103)	2,8 (2,8)	1,754 (0,072)	-1,73 (0,072)	-48,7 (1,9)
Semana 36	3,603 (0,117)	0,122 (0,117)	5,1 (3,2)	1,788 (0,081)	-1,69 (0,081)	-48,0 (2,2)
Semana 52	3,718 (0,125)	0,237 (0,125)	8,4 (3,3)	1,708 (0,088)	-1,77 (0,088)	-50,3 (2,3)
Semana 64	3,601 (0,107)			1,657 (0,075)		
Semana 78	3,574 (0,109)			1,806 (0,076)		
Media de MC (EE) (mg/dL)						
Nivel inicial	134,0 (4,6)	NA	NA	134,6 (3,2)	NA	NA
Semana 4	134,6 (3,0)	0,2 (3,0)	1,1 (2,0)	74,3 (2,1)	-60,1 (2,1)	-45,2 (1,4)
Semana 8	137,5 (3,5)	3,1 (3,5)	3,3 (2,4)	73,9 (2,4)	-60,5 (2,4)	-45,3 (1,7)
Semana 12	138,4 (3,7)	4,0 (3,7)	4,6 (2,6)	75,7 (2,6)	-58,7 (2,6)	-43,8 (1,8)
Semana 16	135,5 (3,9)	1,1 (3,9)	2,4 (2,7)	63,7 (2,7)	-70,7 (2,7)	-51,9 (1,9)

C-LDL calculado	Placebo (N=81)			Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=166)		
	Valor	Cambio desde el nivel inicial	Cambio en porcentaje desde el nivel inicial	Valor	Cambio desde el nivel inicial	Cambio en porcentaje desde el nivel inicial
Semana 24	136,6 (4,0)	2,2 (4,0)	2,8 (2,8)	67,7 (2,8)	-66,7 (2,8)	-48,7 (1,9)
Semana 36	139,1 (4,5)	4,7 (4,5)	5,1 (3,2)	69,0 (3,1)	-65,3 (3,1)	-48,0 (2,2)
Semana 52	143,6 (4,8)	9,2 (4,8)	8,4 (3,3)	65,9 (3,4)	-68,4 (3,4)	-50,3 (2,3)
Semana 64	139,0 (4,1)			64,0 (2,9)		
Semana 78	138,0 (4,2)			69,7 (2,9)		

*El nivel inicial se describe usando medias y errores estándar.

Nota: Medias de mínimos cuadrados (MC), errores estándar (EE) y valor de p tomados del análisis MMRM (modelo de efectos mixtos con medidas repetidas). El modelo incluye los efectos categóricos fijos de grupo de tratamiento, estratos de aleatorización según IVRS, momento de tiempo, interacción de tratamiento por momento de tiempo, interacción de estratos por momento de tiempo, así como las covariables fijas continuas del valor de C-LDL en el nivel inicial y la interacción de valor de C-LDL en el nivel inicial por momento de tiempo.

Modelo MMRM y descripción del nivel inicial realizados en pacientes con un valor en el nivel inicial y un valor post-nivel inicial en al menos una de las ventanas de análisis usadas en el modelo.

Sensibilidad al grave incumplimiento de GCP

No hubo ningún sitio con grave incumplimiento de GCP en este estudio.

Análisis de la eficacia secundaria clave

- 5 La siguiente tabla resume los resultados de análisis de todos los criterios secundarios de valoración clave en el orden jerárquico para la prueba estadística al nivel de significancia de 0,05. Este estudio ha alcanzado efectos estadísticamente significativos en favor de los pacientes tratados con alirocumab para todos, excepto para el último en la jerarquía (es decir, Apo A-1 - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 12) de los criterios secundarios de valoración clave de la eficacia.
- 10 Para aclaración, el análisis IDT se define para pacientes en la población IDT e incluye todas las evaluaciones de los criterios de valoración en una ventana de análisis, independientemente del estado de administración del tratamiento en estudio (es decir, incluye evaluaciones post-tratamiento). El análisis durante el tratamiento se define para pacientes en la población IDTm e incluye todas las evaluaciones de los criterios de valoración desde la primera inyección del fármaco del estudio de doble ciego hasta el día de la última inyección + 21 días (es decir, incluye evaluaciones en el
- 15 periodo de tratamiento de eficacia).

Tabla 23: Resumen de criterios secundarios de valoración de la eficacia clave

Criterio de valoración/Análisis	Resultado de placebo			Resultado de alirocumab			Comparación	Valor de p
1. C-LDL en WK24 - análisis IDT	Media 2,8 %	de	MC:	Media 48,7 %	de	MC:	- Dif: -51,4 %	<0,0001
2. C-LDL en WK 24 - análisis durante el tratamiento	Media 2,7 %	de	MC:	Media 49,4 %	de	MC:	- Dif: -52,2 %	<0,0001

ES 2 779 402 T3

Criterio de valoración/Análisis	Resultado de placebo			Resultado de alirocumab			Comparación	Valor de p
3. C-LDL en WK12 - análisis IDT	Media 4,6 %	de	MC:	Media 43,8 %	de	MC:	- Dif: -48,4 %	<0,0001
4. C-LDL en WK12 - análisis durante el tratamiento	Media 4,6 %	de	MC:	Media 44,2 %	de	MC:	- Dif: -48,8 %	<0,0001
5. Apo B en WK24 - análisis IDT	Media 3,5 %	de	MC:	Media 42,8 %	de	MC:	- Dif: -39,3 %	<0,0001
6. Apo B en WK24 - análisis durante el tratamiento	Media 3,5 %	de	MC:	Media 43,2 %	de	MC:	- Dif: -39,8 %	<0,0001
7. C no HDL en WK24 - análisis IDT	Media 3,1 %	de	MC:	Media 42,6 %	de	MC:	- Dif: -45,7 %	<0,0001
8. C no HDL en WK24 - análisis durante el tratamiento	Media 3,1 %	de	MC:	Media 43,2 %	de	MC:	- Dif: -46,4 %	<0,0001
9. Colesterol total en WK24 - análisis IDT	Media 2,1 %	de	MC:	Media 30,6 %	de	MC:	- Dif: -32,8 %	<0,0001
10. Apo B en WK12 - análisis IDT	Media 0,9 %	de	MC:	Media 35,4 %	de	MC:	- Dif: -34,5 %	<0,0001
11. C no HDL en WK12 - análisis IDT	Media 4,1 %	de	MC:	Media 37,9 %	de	MC:	- Dif: -42,0 %	<0,0001
12. Colesterol total en WK12 - análisis IDT	Media 3,4 %	de	MC:	Media 26,6 %	de	MC:	- Dif: -29,9 %	<0,0001
13. C-LDL en WK52 - análisis IDT	Media 8,4 %	de	MC:	Media 50,3 %	de	MC:	- Dif: -58,8 %	<0,0001
14. CV muy alto C-LDL < 70 mg/dL o C-LDL CV alto < 100 mg/dL en WK24 - análisis IDT	Proporción=11,3 %			Proporción=81,4 %			Razón de probabilidades=52,2	<0,0001
15. CV muy alto C-LDL < 70 mg/dL o C-LDL CV alto < 100 mg/dL en WK24 - análisis durante el tratamiento	Proporción=11,6 %			Proporción=82,1 %			Razón de probabilidades=53,3	<0,0001
16. C-LDL < 70 mg/dL en WK24 - análisis IDT	Proporción=1,2 %			Proporción=68,2 %			Razón de probabilidades=239,7	<0,0001
17. C-LDL < 70 mg/dL en WK24 - análisis durante el tratamiento	Proporción=1,3 %			Proporción=68,8 %			Razón de probabilidades=240,6	<0,0001
18. Lp(a) en WK24 - análisis IDT	Media 10,0 %	de	MC:	Media 30,3 %	de	MC:	- Dif: -20,3 %	<0,0001
19. C-HDL en WK24 - análisis IDT	Media 0,8 %	de	MC:	Media 6,0 %	de	MC:	- Dif: 6,8 %	0,0009
20. Triglicéridos en ayunas en WK24 - análisis IDT	Media 0,4 %	de	MC:	Media 10,5 %	de	MC:	- Dif: -10,9 %	0,0017
19. Apo A-1 en WK24 - análisis IDT	Media 1,6 %	de	MC:	Media 2,8 %	de	MC:	- Dif: 4,4 %	0,0062
20. Lp(a) en WK12 - análisis IDT	Media 5,6 %	de	MC:	Media 24,7 %	de	MC:	- Dif: -19,1 %	<0,0001

Criterio de valoración/Análisis	Resultado de placebo	Resultado de alirocumab	Comparación	Valor de p
21. C-HDL en WK12 - análisis IDT	Media de 1,7 %	de MC: Media de MC: 6,0 %	Dif: 4,3 %	0,0147
22. Triglicéridos en ayunas en WK12 - análisis IDT	Media de 0,9 %	de MC: Media de MC: 8,0 %	- Dif: -8,9 %	0,0258
Apo A-1 en WK12 - análisis IDT	Media de 1,9 %	de MC: - Media de MC: 0,4 %	Dif: 2,3 %	0,1475

Prueba jerárquica terminada

Todos los criterios secundarios de valoración de la eficacia clave, excepto el cambio en porcentaje en Apo A-1 desde el nivel inicial hasta la Semana 12 en la población IDT, alcanzaron efectos estadísticamente significativos en favor de los pacientes tratados con alirocumab según el procedimiento de prueba jerárquico.

- 5 El análisis de eficacia secundario clave para cambio en porcentaje desde el nivel inicial de C-LDL calculado hasta la semana 24 en la población IDTm (análisis durante el tratamiento) mostró resultados coherentes con el análisis IDT con una disminución estadísticamente significativa en C-LDL calculado en el grupo de tratamiento con alirocumab (media de MC = -49,4 %) en comparación con placebo (media de MC = 2,7 %). La diferencia de tratamiento media de MC entre los pacientes tratados con alirocumab y los pacientes tratados con placebo es -52,2 % ($p < 0,0001$). De hecho, se recogieron pocos valores de C-LDL de pacientes post-tratamiento (es decir, más de 21 días después de la última inyección) en la Semana 24: 1 paciente (1,2 %) en el grupo con placebo y 2 pacientes (1,2 %) en el grupo con alirocumab.

- 15 La disminución en el cambio en porcentaje en Apo A-1 desde el nivel inicial hasta la Semana 24 en el análisis IDT no fue estadísticamente significativa: la media de MC frente al nivel inicial fue 0,4 % en el grupo con alirocumab y -1,9 % en el grupo con placebo (diferencia media de MC frente a placebo de 2,3 %, $p=0,1475$).

C-LDL calculada con el tiempo (incluye datos observados)

La **Figura 5** es un gráfico que muestra el cambio en porcentaje medio de MC (+/- EE) de C-LDL desde el nivel inicial durante el periodo de tratamiento de eficacia con el tiempo para la población IDTm.

Sumario

- 20 En general, las características demográficas, las características de enfermedad en el nivel inicial, parámetros de lípidos de eficacia en el nivel inicial, antecedentes de TML y uso de TML de fondo fueron comparables entre pacientes aleatorizados al grupo con alirocumab y pacientes aleatorizado al grupo con placebo. Particularmente, el C-LDL en el nivel inicial medio (DE) en el grupo con alirocumab fue 134,6 (41,1) mg/dL en comparación con aquél en el grupo con placebo que era 134,0 (41,4) mg/dL.
- 25 El criterio primario de valoración de eficacia y todos los criterios secundarios de valoración, excepto por cambio en porcentaje en Apo A-1 desde el nivel inicial hasta la Semana 12 en la población IDT (análisis IDT), alcanzó un beneficio estadísticamente significativo en favor de los pacientes tratados con alirocumab según el procedimiento de prueba jerárquica.

Resultados de seguridad resumen

- 30 Se aleatorizaron un total de 248 pacientes y recibieron al menos una dosis parcial del tratamiento en estudio (población de seguridad). A continuación hay un resumen de alto nivel de acontecimientos adversos y acontecimientos de interés.

Tabla 24: Visión general del perfil de acontecimientos adversos: Acontecimientos adversos emergentes del tratamiento - Población de seguridad

	Placebo (N=81)	Alirocumab 75 Q2W/hasta 150 Q2W (N=167)
Pacientes con cualquier TEAE	62 (76,5 %)	117 (70,1 %)
Pacientes con cualquier SAE emergente del tratamiento	7 (8,6 %)	10 (6,0 %)
Pacientes con cualquier TEAE que conduce a muerte	0	0

Pacientes con cualquier TEAE que conduce a interrupción permanente del tratamiento	1	(1,2 %)	5	(3,0 %)
--	---	---------	---	---------

TEAE: Acontecimiento adverso emergente del tratamiento, SAE: Acontecimiento adverso grave

n(%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un TEAE

5 Los SAEs emergentes del tratamiento ocurrieron en un total de 17 pacientes, específicamente 10 (6,0 %) pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab y 7 (8,6 %) pacientes en el grupo de tratamiento con placebo. No hubo más de 2 notificaciones en ningún SOC para cualquier grupo de tratamiento y no se informó ningún SAE individual más de una vez en cualquier grupo de tratamiento.

No se informaron muertes de pacientes en el momento de este análisis de la primera etapa.

10 Un total de 6 pacientes interrumpieron prematuramente el tratamiento en estudio debido a un TEAE. Específicamente, 5 (3,0 %) pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab interrumpieron el tratamiento antes de tiempo por adenocarcinoma rectal, diarrea, náuseas, angioedema, astenia y alanina aminotransferasa elevada. Un (1,2 %) paciente en el grupo de tratamiento con placebo lo interrumpió debido a síncope.

15 Los TEAEs ocurrieron en 117 (70,1 %) pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab y 62 (76,5 %) pacientes en el grupo de tratamiento con placebo. Los TEAEs que ocurrieron en ≥ 5 % de pacientes en cualquier grupo de tratamiento son: reacción del sitio de inyección (10,8 % frente a 7,4 % en el grupo con alirocumab y con placebo, respectivamente), cefalea (8,4 % frente a 8,6 % en el grupo con alirocumab y con placebo, respectivamente), mialgia (6,0 % frente a 6,2 % en el grupo con alirocumab y con placebo, respectivamente) y diarrea (5,4 % frente a 1,2 % en el grupo con alirocumab y con placebo, respectivamente).

Para TEAEs de especial interés (AESIs), los resultados se presentan por agrupaciones de términos preferentes SMQ pre-definidos.

20 Las reacciones del sitio de inyección (ISRs) emergentes del tratamiento ocurrieron en 18 (10,8 %) pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab y 6 (7,4 %) pacientes en el grupo de tratamiento con placebo. Ninguno de los AEs fue grave.

Los TEAEs alérgicos generales, identificados mediante el SMQ de MedDRA de "hipersensibilidad" ocurrieron en 17 (10,2 %) pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab y 6 (7,4 %) pacientes en el grupo de tratamiento con placebo. Ninguno de los AEs fue grave.

25 Los trastornos neurológicos emergentes del tratamiento ocurrieron en 7 (4,2 %) pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab y 2 (2,5 %) pacientes en el grupo de tratamiento con placebo. En el grupo con alirocumab, los PTs fueron: hipoestesia en 4 (2,4 %) pacientes, parestesia en 2 (1,2 %) y trastorno del equilibrio en 1 (0,6 %). Ninguno de los AEs fue grave.

30 Los trastornos neurocognitivos emergentes del tratamiento ocurrieron en 0 (0,0 %) pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab y 1 (1,2 %) pacientes en el grupo de tratamiento con placebo. El AE no fue grave.

35 Un total de 9 (5,4 %) pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab y 0 (0,0 %) pacientes en el grupo de tratamiento con placebo tuvieron 2 mediciones de C-LDL calculado consecutivas inferiores a 25 mg/dL. Para los pacientes con 2 mediciones de C-LDL calculado consecutivas inferiores a 25 mg/dL, los TEAEs ocurrieron en 3 (33,3 %) pacientes en el tratamiento de alirocumab. Los PTs fueron: gripe, enfermedades de tipo gripe y nasofaringitis. Ninguno de estos AEs fue grave, ni fueron AESIs.

Conclusión

40 Se pueden sacar las siguientes conclusiones de esta pronta revisión de los datos del estudio: 1) el estudio alcanzó el criterio primario de valoración de eficacia con una reducción estadísticamente significativa en C-LDL calculado en los pacientes tratados con alirocumab; 2) este estudio también alcanzó todos los criterios secundarios de valoración de la eficacia clave, excepto el último criterio de valoración (Apo A-1 en la Semana 12 en la población IDT (análisis IDT)); y 3) basado en los datos disponibles en el momento de este análisis de la primera etapa, la administración subcutánea de alirocumab a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y un C-LDL > 70 mg/dL o C-LDL > 100 mg/dL, dependiendo de los antecedentes de IM o accidente cerebrovascular en el nivel inicial, fue, en general, segura y bien tolerada.

45 Resumen de datos agrupados de los estudios FH I y FH II

A partir de los ratos reunidos de los estudios FH I y FH II se pueden sacar las siguientes conclusiones: 1) alirocumab auto-administrado produjo reducciones de C-LDL significativamente mayores frente al placebo después de 24

semanas (diferencia media de MC de 51,4-57,9 %); 2) la mayoría de los pacientes (>70 %) alcanzaron sus objetivos de C-LDL en la Semana 24; 3) las reducciones de C-LDL de 47,1-50,3 % en la Semana 52 se alcanzaron con alirocumab; 4) los niveles de C-LDL medio de 1,7-1,9 mmol/L (65,9-74,3 mg/dL) en la Semana 52 se alcanzaron con alirocumab; 5) aproximadamente 50 % de pacientes no requirieron ajuste ascendente de la dosis hasta alirocumab 150 mg Q2W sugiriendo que 75 mg Q2W puede ser suficiente para muchos pacientes; y 6) los TEAEs ocurrieron en una frecuencia similar en los brazos de alirocumab y placebo.

Específicamente, los datos combinados de los estudios FH I y FH II muestran que alirocumab produjo una reducción significativa en C-LDL en la Semana 24 con respecto a placebo. El cambio en % de la media de MC (EE) desde el nivel inicial en la Semana 24 fue -48,8 % para el grupo con alirocumab (N=488), en comparación con 7,1 % para el grupo con placebo (N=244). La diferencia media de MC (EE) frente al placebo fue -55,8 % (2,1) (P<0,0001). Además, solo 42 % de los pacientes con alirocumab requirieron ajuste ascendente de la dosis en la Semana 12 hasta la dosis de 150 mg Q2W.

Los valores de C-LDL calculados medios de MC (EE) frente al tiempo para los estudios ODYSSEY FH I y FH II se muestran en la **Figura 8**. Los valores indicados en el gráfico son el % de cambio medio de MC desde el nivel inicial hasta la Semana 24 y la Semana 52. La **Figura 9** es un gráfico que muestra los valores de C-LDL calculados medios de MC (EE) frente al tiempo para los estudios ODYSSEY FH I y FH II. Los valores indicados debajo del gráfico son los números de pacientes analizados en los diversos momentos de tiempo.

Entre los pacientes que recibieron el tratamiento de doble ciego durante al menos 12 semanas, 176/311 (56,6 %) en FH I y 97/158 (61,4 %) en FH II tuvieron los niveles de C-LDL <1,8 mmol/L en la Semana 8 y se mantuvieron con alirocumab 75 mg Q2W. Los niveles de C-LDL fueron estables con el tiempo en estos pacientes (**Figura 10**). Para pacientes en FH I que recibieron aumento de dosis hasta 150 mg Q2W, los niveles de C-LDL medios fueron 2,7 mmol/L (104,3 mg/dL) en la Semana 12 y 2,0 mmol/L (78,5 mg/dL) en la Semana 24. Los valores correspondientes en FH II fueron 2,6 mmol/L (98,6 mg/dL) en la Semana 12 y 1,9 mmol/L (71,8 mg/dL) en la Semana 24.

Los análisis de subgrupos del criterio primario de valoración de eficacia mostraron una reducción coherente de C-LDL calculado a través de un intervalo de características demográficas y del nivel inicial (**Figura 11**). El porcentaje de reducción en C-LDL (alirocumab frente a placebo) fue 60,1 % en varones y 50,6 % en mujeres (datos agrupados de FH I y FH II), con un valor de p para interacción de 0,0267. En los estudios individuales, las reducciones de C-LDL (frente a placebo) fueron 62,6 % para varones y 51,9 % para mujeres en FH I, y 53,5 % para varones y 49,2 % para mujeres en FH II.

Un resumen de datos de seguridad provisionales agrupados de los estudios FH I y FH II se expone en la Tabla 25A. Todos los datos se recogieron hasta la última visita del paciente en la Semana 52. El porcentaje de pacientes que tuvieron TEAEs, AEs graves y TEAEs que conducen a interrupción del tratamiento fueron comparables entre grupos de tratamiento en los estudios individuales (Tabla 25B). Una mayor proporción de pacientes tuvieron reacciones del sitio de inyección en los grupos con alirocumab frente al placebo en FH I (12,4 % frente a 11,0 %) y FH II (11,4 % frente a 7,4 %). La mayoría de las reacciones del sitio de inyección se clasificaron de intensidad leve. Ninguna reacción del sitio de inyección condujo a la interrupción del fármaco del estudio. Ninguno de los eventos neurológicos o alérgicos informados (Tabla 3) fue grave. Se informó prurito en dos (0,6 %) y tres (1,8 %) pacientes tratados con alirocumab en FH I y II, respectivamente, y un paciente tratado con placebo en cada estudio (0,6 % y 1,2 %, respectivamente). Se informaron pocos acontecimientos neurocognitivos con alirocumab (2 [0,6 %] en FH I, ninguno en FH II) o placebo (2 [1,2 %] en FH I, 1 [1,2 %] en FH II; Tabla 3). En FH I y FH II, respectivamente, 85,8 % y 91,6 % de los pacientes tratados con alirocumab (87,7 % y 90,1 % de placebo) recibieron tratamiento en estudio durante ≥76 semanas.

Tabla 25A: Análisis de seguridad provisionales (datos agrupados de los estudios FH I y FH II)

% (N) de pacientes Todos los pacientes con terapia de fondo de estatina máxima tolerada ± otra terapia hipolipemiente	Alirocumab (N=489)	Placebo (N=244)
TEAEs	74,8 % (366)	75,4 % (184)
SAEs emergentes del tratamiento	10,0 % (49)	9,0 % (22)
TEAEs que conducen a muerte	0,8 % (4)	0
TEAEs que conducen a interrupción	3,1 % (15)	3,7 % (9)
Acontecimientos adversos de interés		
Acontecimientos CV adjudicados	1,6 % (8)	1,2 % (3)
Reacciones del sitio de inyección	11,5 % (56)	9,0 % (22)

% (N) de pacientes Todos los pacientes con terapia de fondo de estatina máxima tolerada ± otra terapia hipolipemiente	Alirocumab (N=489)	Placebo (N=244)
Trastornos neurocognitivos	0,2 % (1)	1,2 % (3)
ALT >3 x ULN	2,1 % (10/488)	1,2 % (3/244)
Creatina cinasa >3 x ULN	3,5 % (17/483)	6,2 % (15/243)
Otros acontecimientos adversos		
Nasofaringitis	10,2 % (50)	11,1 % (27)
Gripe	8,8 % (43)	6,1 % (15)
Cefalea	5,5 % (27)	6,6 % (16)
Dolor de espalda	4,9 %	3,7 %
Infección de las vías respiratorias superiores	4,3 %	4,9 %
artralgia	3,9 %	4,9 %
infección de las vías urinarias	3,9 %	2,5 %
Diarrea	3,7 %	2,5 %
Mialgia	3,5 %	4,9 %
gastroenteritis	3,3 %	3,3 %
sinusitis	3,3 %	2,9 %
espasmos musculares	3,1 %	0,4 %
mareos	2,9 %	3,7 %
náuseas	2,5 %	3,7 %
dolor en las extremidades	1,8 %	3,3 %
fatiga	3,1 %	2,5 %
enfermedades de tipo gripe	2,9 %	2,0 %
bronquitis	2,7 %	2,5 %
dolor abdominal	2,5 %	1,6 %
creatinina fosfocinasa en sangre	2,5 %	2,9 %
tos	1,6 %	2,5 %
hipertensión	1,6 %	2,5 %
cistitis	1,2 %	1,6 %
dolor de cuello	0,4 %	2,0 %

Tabla 25B: Análisis de seguridad final (datos agrupados de los estudios FH I y FH II)

n (%)	FH I		FH II	
	Alirocumab (n = 322)	Placebo (n = 163)	Alirocumab (n = 167)	Placebo (n = 81)
TEAEs	263 (81,7)	129 (79,1)	125 (74,9)	66(81,5)

n (%)	FH I		FH II	
	Alirocumab (n = 322)	Placebo (n = 163)	Alirocumab (n = 167)	Placebo (n = 81)
SAEs emergentes del tratamiento	44 (13,7)	22 (13,5)	15 (9,0)	8 (9,9)
TEAEs que conducen a muerte ^a	6 (1,9)	0	0	0
TEAEs que conducen a interrupción del tratamiento	11 (3,4)	10 (6,1)	6 (3,6)	1 (1,2)
TEAEs que ocurren en ≥5 % pacientes (en cualquier grupo)				
Reacción del sitio de inyección	40 (12,4)	18 (11,0)	19 (11,4)	6 (7,4)
Valor de p de la prueba exacta de Fisher ^b	0,77		0,38	
Nasofaringitis	36 (11,2)	12 (7,4)	21 (12,6)	18 (22,2)
Infección de las vías respiratorias superiores	22 (6,8)	14 (8,6)	5 (3,0)	1 (1,2)
Artralgia	20 (6,2)	9 (5,5)	8 (4,8)	7 (8,6)
Gripe	20 (6,2)	10 (6,1)	24 (14,4)	7 (8,6)
Dolor de espalda	18 (5,6)	7 (4,3)	12 (7,2)	6 (7,4)
Sinusitis	17 (5,3)	7 (4,3)	1 (0,6)	2 (2,5)
Cefalea	15 (4,7)	9 (5,5)	16 (9,6)	7 (8,6)
Diarrea	10 (3,1)	5 (3,1)	11 (6,6)	1 (1,2)
Bronquitis	10 (3,1)	9 (5,5)	4 (2,4)	1 (1,2)
Mareos	7 (2,2)	6 (3,7)	8 (4,8)	5 (6,2)
Mialgia	6 (1,9)	11 (6,7)	10 (6,0)	5 (6,2)
Enfermedades de tipo gripe	6 (1,9)	1 (0,6)	9 (5,4)	5 (6,2)
Acontecimientos de seguridad de interés				
Acontecimientos CV positivamente validados	8 (2,5)	3 (1,8)	2 (1,2)	1 (1,2)
TEAEs alérgicos generales ^c	28 (8,7)	16 (9,8)	19 (11,4)	5 (6,2)
TEAEs neurológicos ^c	12 (3,7)	7 (4,3)	7 (4,2)	2 (2,5)
Trastornos neurocognitivos ^c	2 (0,6)	2 (1,2)	0	1 (1,2)
Desarrollo/empeoramiento de diabetes ^b	6 (1,9)	4 (2,5)	4 (2,4)	2 (2,5)
Trastornos oftalmológicos ^c	3 (0,9)	4 (2,5)	3 (1,8)	1 (1,2)
Alanina aminotransferasa >3 x ULN	5/322 (1,6)	2/163 (1,2)	6/166 (3,6)	1/81 (1,2)
Creatina cinasa >3 x ULN	13/318 (4,1)	10/163 (6,1)	8/165 (4,8)	6/80 (7,5)

Ejemplo 4: Un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos, para evaluar la eficacia y seguridad de alirocumab en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica y C-LDL superior o igual a 160 mg/dl con su terapia modificadora de lípidos

Este estudio incluyó pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) con o sin antecedentes de IM documentado o accidente cerebrovascular isquémico.

El objetivo del presente estudio era evaluar la eficacia y seguridad de alirocumab en pacientes con HFhe cuyo nivel de C-LDL fue superior o igual a 160 mg/dL (4,14 mmol/L) con terapia con estatinas máxima tolerada con o sin TML adicional.

Este estudio específico (**Figura 6**) se realizó para demostrar en pacientes con HFhe, con C-LDL superior o igual a 160 mg/dL, que alirocumab 150 mg Q2W como terapia complementaria a estatina +/- otra TML provoca una reducción en C-LDL estadísticamente significativa y clínicamente trascendente. Esta población con dicho alto nivel de C-LDL a pesar de una TML optimizada representa un grupo de riesgo más alto con una necesidad médica sin cumplir bien identificada que puede ser tratada añadiendo alirocumab a su terapia reductora de C-LDL.

Objetivos del estudio

El objetivo primario del estudio era demostrar la reducción de C-LDL por alirocumab como terapia complementaria a la terapia con estatinas diaria máxima tolerada estable con o sin otra TML en comparación con placebo después de 24 semanas de tratamiento en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) y C-LDL superior o igual a 160 mg/dL (4,14 mmol/L).

Los objetivos secundarios fueron: 1) evaluar el efecto de alirocumab en comparación con placebo sobre C-LDL después de 12 semanas de tratamiento; 2) evaluar el efecto de alirocumab sobre otros parámetros de lípidos (es decir, niveles de Apo B, C no HDL, C total, Lp (a), C-HDL, TG y de Apo A-1); 3) evaluar el efecto de alirocumab a largo plazo sobre C-LDL; 4) evaluar la seguridad y tolerabilidad de alirocumab; 5) evaluar el desarrollo de anticuerpos anti-alirocumab.

Diseño del estudio

Este fue un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos, no equilibrado (2:1, alirocumab: placebo), multicéntrico, multinacional, para evaluar la eficacia y la seguridad de alirocumab en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) y C-LDL superior o igual a 160 mg/dL con o sin su TML (es decir, la terapia con estatinas diaria máxima tolerada estable +/- otra TML). La aleatorización se estratificó según antecedente previo de infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular isquémico [Sí/No], y tratamiento con estatinas (atorvastatina 40 a 80 mg al día o rosuvastatina 20 a 40 mg al día frente a simvastatina sea cual sea la dosis diaria, atorvastatina inferior a 40 mg al día o rosuvastatina inferior a 20 mg al día). Después de la aleatorización, los pacientes recibieron tratamiento de doble ciego del estudio (o alirocumab o placebo) cada 2 semanas durante un periodo de 78 semanas, además de la terapia con estatinas diaria máxima tolerada estable +/- otra TML.

Después de completarse el periodo de tratamiento de doble ciego de 18 meses, todos los pacientes que completaron satisfactoriamente el estudio ODYSSEY High FH tuvieron la oportunidad de participar en un estudio de extensión de etiqueta abierta. Por consiguiente, todos los pacientes recibirán alirocumab en la entrada en el estudio de extensión de etiqueta abierta independientemente del tratamiento en estudio recibido durante el periodo de tratamiento de doble ciego de 18 meses.

El estudio consistió en 3 periodos: selección, tratamiento de doble ciego y seguimiento.

El periodo de selección fue hasta 3 semanas de duración que incluye una visita intermedia durante la que el paciente (u otra persona designada, tal como cónyuge, pariente, etc.) fue entrenado para auto-inyectar/inyectar con placebo para alirocumab. Se realizaron evaluaciones de elegibilidad para permitir la aleatorización de los pacientes en el estudio.

El periodo de tratamiento de doble ciego fue un periodo del tratamiento en estudio de doble ciego aleatorizado de 18 meses. La primera inyección durante el periodo de doble ciego se hizo en el sitio el día de aleatorización (Semana 0 [D1] - V3) y tan pronto como fue posible después de la llamada al IVRS/IWRS para aleatorización en el estudio. Las inyecciones posteriores se hicieron por el paciente (auto-inyección) u otra persona designada (tal como cónyuge, pariente, etc.) en una localización preferida por el paciente (casa...). Los pacientes aleatorizados a alirocumab recibieron una dosis de 150 mg de IMP desde la aleatorización (V3) hasta la Semana 76 (es decir, Semanas 0, 2, 4, 6, 8...a 76).

El periodo de seguimiento (si fue aplicable) fue un periodo de 8 semanas después del final del DBTP para pacientes que no dieron el consentimiento para participar en el estudio de extensión de etiqueta abierta o si interrumpieron prematuramente el tratamiento en estudio.

La medición de laboratorio de los parámetros de lípidos se realizó por un laboratorio central durante el estudio.

Se monitorizaron y gestionaron los pacientes que alcanzaron 2 niveles de C-LDL calculados consecutivos <25 mg/dL (0,65 mmol/L) durante el estudio.

5 La estatina y otra TML (si es aplicable) debe haber sido estable (incluyendo la dosis) durante las primeras 24 semanas del DBTP, excepto circunstancias excepcionales por las que las preocupaciones principales (incluyendo, pero no se limitan a, alerta de TG informada por el laboratorio central) garantizan dichos cambios, según el criterio del investigador. En la Semana 24 en adelante, se modificó la TML de fondo solo en ciertas condiciones como se describen a continuación.

Los pacientes deben haber llevado una dieta estable (dieta TLC de NCEP-ATPIII o equivalente) durante toda la duración del estudio desde la selección, como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 2 (véase la **Tabla 1**). El dietista o personal del sitio con entrenamiento apropiado revisó la dieta del paciente en la visita de selección y periódicamente durante todo el estudio.

10 La duración del estudio incluyó un periodo de selección de hasta 3 semanas, un DBTP de 78 semanas para eficacia y evaluación de seguridad, y un periodo de seguimiento post-tratamiento de 8 semanas después de la última visita del DBTP para pacientes que no dieron el consentimiento para participar en el estudio de extensión de etiqueta abierta o si interrumpieron prematuramente el tratamiento en estudio. Así, la duración máxima del estudio por paciente fue aproximadamente 89 semanas (es decir, 20 meses) (hasta 3 semanas selección +78 semanas tratamiento de doble ciego +8 semanas seguimiento). El final de estudio por paciente fue la última visita planeada del protocolo o la resolución/estabilización de todos los SAEs, y AESI, sea cual sea primero.

Selección de pacientes

20 Los criterios de inclusión fueron: 1) pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe)* que no fueron controlados adecuadamente con una dosis diaria de estatina máxima tolerada,** con o sin otra terapia modificadora de lípidos (TML) a dosis estables antes de la visita de selección (Semana -3).

El diagnóstico de HFhe se debe haber hecho o por genotipificación o por criterios clínicos. Para los pacientes no genotipificados, el diagnóstico clínico se puede haber basado en o los criterios de Simon Broome con un criterio para HF definida o los criterios de la OMS/Dutch Lipid Network con una puntuación >8 puntos. Véanse los criterios descritos anteriormente en el Ejemplo 2.

25 Definición de dosis máxima tolerada: fueron aceptables cualquiera de los siguientes): 1) rosuvastatina 20 mg o 40 mg al día; 2) atorvastatina 40 mg o 80 mg al día; 3) simvastatina 80 mg al día (si ya se está tomando la dosis durante >1 año - véase el criterio de exclusión E 06); o 4) pacientes incapaces de estar en cualquier de las dosis de estatina anteriores, deben haber sido tratados con la dosis de atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina diaria que se consideró apropiada para el paciente según el criterio o preocupaciones del investigador. Algunos ejemplos de motivos aceptables para que un paciente tome una menor dosis de estatinas incluye, pero no se limitaron a: efectos adversos a cualquier dosis, edad avanzada, bajo índice de masa corporal, prácticas regionales, ficha técnica local, medicaciones simultáneas tales como intolerancia a la glucosa/glucosa alterada en ayunas.

35 Los pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión anteriores se seleccionaron por los siguientes criterios de exclusión, que se clasifican y numeran en las 3 subsecciones siguientes: criterios de exclusión relacionados con la metodología del estudio, criterios de exclusión relacionados con las terapias de fondo, y criterios de exclusión relacionados con alirocumab.

40 Los criterios de exclusión relacionados con la metodología del estudio fueron: 1) paciente sin diagnóstico de HFhe hecho o por genotipificación o por criterios clínicos; 2) C-LDL <160 mg/dL (<4,14 mmol/L) en la visita de selección (Semana -3); 3) no están en una dosis estable de TML (incluyendo estatina) durante al menos 4 semanas y/o fenofibrato durante al menos 6 semanas según sea aplicable, antes de la visita de selección (Semana -3) o desde la selección hasta la aleatorización; 4) actualmente tomaba una estatina distinta de simvastatina, atorvastatin o rosuvastatina; 5) no se toma diariamente simvastatina, atorvastatina, o rosuvastatina o no se toma a una dosis registrada; 6) dosis diarias superiores a atorvastatina 80 mg, rosuvastatina 40 mg o simvastatina 40 mg (excepto por pacientes con simvastatina 80 mg durante más de un año, que son elegibles); 7) uso de fibratos, distintos de fenofibrato en el plazo de 6 semanas de la visita de selección (Semana -3) o entre las visitas de selección y de aleatorización; 8) uso de productos nutracéuticos o terapias de venta sin receta que pueden afectar los lípidos que no han estado en una cantidad/dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la visita de selección (Semana -3) o entre las visitas de selección y de aleatorización; 9) uso de productos de arroz de levadura roja en el plazo de 4 semanas desde la visita de selección (Semana -3) o entre las visitas de selección y de aleatorización; 10) paciente que ha recibido tratamiento de plasmaféresis en el plazo de 2 meses antes de la visita de selección (Semana -3), o tiene planes de recibirlo durante el estudio; 11) IM reciente (en el plazo de 3 meses antes de la visita de selección [Semana -3] o entre las visitas de selección y de aleatorización), angina inestable que conduce a hospitalización, intervención coronaria percutánea (ICP), cirugía de injerto de derivación de las arterias coronarias (IDAC), arritmia cardíaca no controlada, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), revascularización carotídea, procedimiento endovascular o intervención quirúrgica para enfermedad vascular periférica; 12) plan de someterse a ICP programada, IDAC, revascularización carotídea o periférica durante el estudio; 13) tensión arterial sistólica >160 mmHg o tensión arterial diastólica >100 mmHg en la visita de selección o la visita de aleatorización; 14) antecedentes de insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) en el plazo de los

últimos 12 meses; 15) antecedentes conocidos de un accidente cerebrovascular hemorrágico; 16) edad <18 años o mayoría de edad legal en la visita de selección (Semana -3), cualquiera que sea mayor; 17) pacientes no previamente informados sobre una dieta baja en colesterol antes de la visita de selección (Semana -3); 18) diabetes recién diagnosticada (en el plazo de 3 meses naturales antes de la visita de aleatorización [Semana 0]) o mal controlada (HbA1c >9 % en la visita de selección [Semana -3]); 19) presencia de cualquier enfermedad endocrina no controlada clínicamente trascendente conocida por influir en los lípidos o lipoproteínas en suero. Nota: Se pueden incluir pacientes con terapia de reemplazo tiroideo si la dosificación ha sido estable durante al menos 12 semanas antes de la selección y entre las visitas de selección y de aleatorización, y el nivel de TSH está dentro del intervalo normal del laboratorio central en la visita de selección; 20) antecedentes de cirugía bariátrica en el plazo de 12 meses antes de la visita de selección (Semana -3); 21) peso inestable definido por una variación >5 kg en el plazo de 2 meses antes de la visita de selección (Semana -3); 22) antecedentes conocidos de HF homocigótica; 23) antecedentes conocidos de pérdida de función de PCSK9 (es decir, mutación genética o variación de secuencias); 24) uso de corticosteroides sistémicos, a menos que se usen como terapia de sustitución para enfermedad hipofisaria-suprarrenal con un régimen estable durante al menos 6 semanas antes de la visita de aleatorización (Semana 0). Nota: Las terapias esteroideas tópicas, intrarticulares, nasales, inhaladas y oftálmicas no se consideran "sistémicas" y se permiten; 25) uso de terapia continua de reemplazo hormonal de estrógenos o testosterona a menos que el régimen haya sido estable en las últimas 6 semanas antes de la visita de selección (Semana -2) y sin planes de cambiar el régimen durante el estudio; 26) antecedentes de cáncer en el plazo de los últimos 5 años, excepto cáncer de piel de células basales adecuadamente tratado, cáncer de piel de células escamosas o cáncer de cuello uterino *in situ*; 27) antecedentes conocidos de una prueba de VIH positiva; 28) paciente que ha tomado cualquier fármaco en investigación distinto de los kits de placebo de entrenamiento de alirocumab en el plazo de 1 mes o 5 semividas, cualquiera que sea más largo; 29) paciente que ha sido tratado previamente con al menos una dosis de alirocumab o cualquier otro anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 en otros ensayos clínicos; 30) paciente que retira el consentimiento durante el periodo de selección (paciente que no desea continuar o no vuelve); 31) condiciones/situaciones tales como cualquier anomalía clínicamente trascendente identificada en el momento de la selección que, a criterio del investigador o cualquier investigador colaborador, impediría la terminación segura del estudio o restringiría la evaluación de criterios de valoración; por ejemplo, enfermedades sistémicas importantes, pacientes con una esperanza de vida corta considerados por el investigador o cualquier investigador colaborador como inapropiados para este estudio por cualquier motivo, por ejemplo: a) considerados incapaces de cumplir requisitos específicos del protocolo, tales como visitas programadas; b) considerados incapaces de administrar o tolerar inyecciones a largo plazo según el paciente o el investigador; c) investigador o cualquier investigador colaborador, farmacéutico, coordinador del estudio, otro personal del estudio o pariente de los mismos directamente implicado en la realización del protocolo, etc.; d) presencia de cualquier otra condición (por ejemplo, geográfica o social...) actual o anticipada, que el investigador sienta que restringiría o limitaría la participación del paciente durante la duración del estudio; 32) datos de laboratorio durante el periodo de selección (que no incluye laboratorios de aleatorización en la Semana 0): a) prueba positiva para antígeno de superficie de la hepatitis B o anticuerpo de la hepatitis C; b) positivo de beta-hCG en suero o prueba de embarazo en orina (incluyendo la Semana 0) en mujeres en potencial de procrear; c) triglicéridos >400 mg/dL (>4,52 mmol/L) (se permite 1 laboratorio de repetición); d) eGFR <30 mL/min/1,73 m² según la ecuación del Estudio de MDRD de 4 variables (calculado por el laboratorio central); e) ALT o AST >3 x ULN (se permite 1 laboratorio de repetición); f) CPK >3 x ULN (se permite 1 laboratorio de repetición); g) TSH <límite inferior de la normalidad (LLN) o >límite superior de la normalidad (ULN) (se permite 1 laboratorio de repetición).

Los criterios de exclusión relacionados con las terapias de fondo fueron: 1) todas las contraindicaciones a las terapias de fondo o advertencias/precauciones de uso (cuando convenga) como se presenta en el etiquetado nacional de productos respectivo.

Los criterios de exclusión relacionados con alirocumab fueron: 1) hipersensibilidad conocida a anticuerpo monoclonal o cualquier componente del medicamento; 2) mujeres embarazadas o lactantes; 3) mujeres en potencial de procrear que no están protegidas por método(s) altamente eficaces de control de la natalidad (como se define en el documento de consentimiento informado y/o en un adjunto al protocolo local) y/o que no están dispuestas o son incapaces de hacerse la prueba de embarazo. Nota: Las mujeres en potencial de procrear deben haber tenido una prueba de embarazo negativa confirmada en las visitas de selección y de aleatorización. Deben haber usado un método anticonceptivo eficaz durante toda la duración del tratamiento en estudio, y durante 10 semanas después de la última ingesta de IMP, y acceder a repetir la prueba de embarazo en orina en las visitas designadas. Los métodos anticonceptivos aplicados tuvieron que cumplir los criterios de un método altamente eficaz de control de la natalidad según la "Nota orientativa sobre estudios de seguridad no clínicos para la realización de ensayos clínicos humanos y la autorización de comercialización de productos farmacéuticos (CPMP/ICH/286/95)". Las mujeres posmenopáusicas deben haber sido amenorreicas durante al menos 12 meses.

Tratamientos en estudio

Se suministró el medicamento estéril alirocumab a una concentración de 150 mg/mL en histidina, pH 6,0, polisorbato 20 y sacarosa. El medicamento se suministró como un volumen de 1 mL en un autoinyector.

Se preparó placebo estéril para alirocumab en la misma formulación que alirocumab sin la adición de proteína como 1 mL de volumen en un autoinyector.

- 5 Durante el periodo de tratamiento de doble ciego, se administró alirocumab o placebo por vía subcutánea cada 2 semanas, empezando en la Semana 0 continuando hasta la última inyección (Semana 76) 2 semanas antes del final del periodo de tratamiento de doble ciego. Si la inyección fue programada para tener lugar en la misma fecha que la visita del estudio, entonces la IMP debe haber sido administrada después de que hubiera sido completado el muestreo de sangre.
- La IMP debe haber sido idealmente administrada cada 2 semanas por vía subcutánea a aproximadamente la misma hora del día; sin embargo, fue aceptable tener un periodo de ventana de ± 3 días. El tiempo del día se basó en la preferencia del paciente.
- 10 Las siguientes clases de fármacos se identificaron como especialidades farmacéuticas no en investigación (NIMP) debido a que la medicación fue o una terapia de fondo o una posible medicación de rescate: estatinas (rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina); inhibidores de la absorción del colesterol (ezetimiba); secuestrantes de la unión a ácidos biliares (tales como colestiramina, colestipol, colesevelam); ácido nicotínico; fenofibrato; ácidos grasos omega-3 (≥ 1000 mg al día).
- Se monitorizaron los pacientes que alcanzaron 2 C-LDL calculados consecutivos < 25 mg/dL (0,65 mmol/L).
- 15 Se tomaron muestra(s) adicional(es) de los pacientes que tuvieron un título de 240 o superior para anticuerpo anti-alirocumab en la visita de seguimiento, a los 6 a 12 meses después de la última dosis, y a partir de aquí aproximadamente cada 3 a 6 meses hasta que el título volvió a estar por debajo de 240.
- 20 Los pacientes se aleatorizaron para recibir o placebo o alirocumab durante el periodo del tratamiento en estudio de doble ciego usando una relación 1:2, con aleatorización de bloques permutados. La aleatorización se estratificó según antecedentes previos de infarto de miocardio (IM) o accidente cerebrovascular isquémico [Sí/No], y tratamiento con estatinas (atorvastatina 40 a 80 mg al día o rosuvastatina 20 a 40 mg al día frente a simvastatina sea cual sea la dosis diaria, atorvastatina inferior a 40 mg al día o rosuvastatina inferior a 20 mg al día).
- 25 Una medicación simultánea fue cualquier tratamiento recibido por el paciente simultáneamente al estudio (hasta la visita de seguimiento). Las medicaciones simultáneas se debieron mantener a un mínimo durante el estudio. Sin embargo, si estas se consideraron necesarias para el bienestar del paciente y fue poco probable que interfirieran con la IMP, se pudieron administrar a criterio del investigador, con una dosis estable (cuando fuera posible). Además de la información específica relacionada con las medicaciones simultáneas proporcionadas en esta sección, se permitirá cualquier otra medicación (medicaciones) simultánea(s). Si el paciente tuvo un C-LDL $>$ o igual a 160 mg/dL (4,14 mmol/L) en la visita de selección (Semana -3) y se trató con una estatina solo, es decir, sin TML adicional, el investigador tuvo que informar el motivo del paciente para no estar en una segunda TML. Para TML de fondo, que incluye estatinas, los sitios deben haber seguido la etiqueta de producto nacional para la monitorización de seguridad y el manejo de pacientes.
- 30 Se permitieron productos nutracéuticos o terapias de venta sin receta que pudieran afectar los lípidos solo si habían sido usados a una dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la visita de selección, durante el periodo de selección, y se mantuvieron durante las primeras 24 semanas del periodo de tratamiento de doble ciego. Después de la visita de la Semana 24, se permitió la modificación a estos productos nutracéuticos o terapias de venta sin receta, pero en general deben haber sido evitado. Los ejemplos de dichos productos nutracéuticos o terapias de venta sin receta incluyeron ácidos grasos omega-3 a dosis < 1000 mg, estanoles de planta tales como los encontrados en Benecol, aceite de semilla de lino y psilio.
- 35 Los pacientes deben haber estado con dosis de estatinas registradas diarias máximas toleradas estables con otra TML durante al menos 4 semanas (6 semanas para fenofibrato) antes de la visita de selección. Durante el estudio, los pacientes deben haber permanecido en estas dosis de estatinas diarias registradas máximas toleradas estables con otra TML. Se cegaron los valores del perfil de lípidos obtenidos después de la aleatorización. Sin embargo, los sitios tuvieron conocimiento de la alerta de triglicéridos, así como el umbral de rescate del valor de C-LDL para tomar decisiones sobre la TML de fondo del paciente. Desde la visita de selección (Semana -3) hasta la Semana 24 del periodo de tratamiento de doble ciego, la TML de fondo no debe haber sido cambiada. No debe haber tenido lugar ajuste de dosis, interrupción o inicio de otras estatinas u otra TML durante este tiempo, excepto circunstancias excepcionales por las que las preocupaciones principales (incluyendo, pero no se limitan a, la alerta de triglicéridos informada por el laboratorio central) garantizaron dichos cambios, según el criterio del investigador.
- 40 Para una alerta de triglicéridos ($TG \geq 500$ mg/dL (5,65 mmol/L)) que se confirmó por repetición de la prueba, el investigador iba a realizar investigaciones, gestionar el paciente, y modificar la TML de fondo según su criterio médico.
- 45 Para una notificación de rescate de C-LDL en la visita de la Semana 24 y después, es decir, aumento de C-LDL > 25 % en comparación con la visita de aleatorización C-LDL en dos ocasiones consecutivas, el investigador debe haber garantizado que no existió explicación razonable de control insuficiente de C-LDL (tal como una causa médica alternativa como el uso de corticosteroides, etc.) y en particular que: el cumplimiento de la dieta fue apropiado; el cumplimiento de TML de fondo fue apropiado; y el tratamiento en estudio se administró como se planeó. Si cualquiera de lo anterior pudiera haber explicado razonablemente el control insuficiente de C-LDL, el investigador debería haber
- 50
- 55

emprendido la acción apropiada, es decir, enfatizado la necesidad absoluta de cumplir el tratamiento, si se necesita organizar una entrevista específica con un profesional cualificado de la nutrición y enfatizar la necesidad absoluta de cumplir la dieta, y realizado una evaluación de C-LDL cegada en el plazo de 1 a 2 meses. Si no se pudo encontrar ninguno de los motivos mencionados anteriormente, o si la acción apropiada dejó de reducir C-LDL por debajo del valor de alerta, puede haber sido introducida la medicación de rescate. La eficacia de cualquiera de dichos cambios se hizo basándose en la ausencia de notificación de rescate de C-LDL enviada en la prueba de lípidos cegada en la siguiente extracción de laboratorio programada.

Si no se pudo encontrar el motivo para C-LDL por encima del valor umbral, o si la acción apropiada dejó de reducir C-LDL por debajo del valor umbral, puede haber sido introducida medicación de rescate. La eficacia de cualquiera de dichos cambios se haría basándose en la falta de umbral de rescate de la prueba de lípidos cegada en la siguiente extracción de laboratorio rutinariamente programada. Los pacientes por protocolo ya recibieron una dosis máxima tolerada de estatina, por lo que no fue una opción el ajuste ascendente de la dosis de estatina o cambio. Para la reducción de C-LDL adicional, el investigador puede haber considerado: un inhibidor de la absorción de colesterol (ezetimiba), o un secuestrante de la unión a ácidos biliares (las resinas colestiramina y colestipol, o colesevelam, un polímero no absorbible). También se pueden haber considerado los siguientes agentes modificadores de lípidos: fibrato (Nota: Se debe tener cuidado cuando se combinan fibratos con otras medicaciones hipocolesterolemiantes tales como estatinas debido al riesgo de miopatía. Cuando se combina un fibrato con una estatina, el fenofibrato es el fibrato de elección debido a que no afecta la glucuronidación de estatinas); el único fibrato permitido por protocolo fue el fenofibrato; ácido nicotínico (niacina) (Nota: La niacina aumenta la glucemia, pero se ha mostrado que es eficaz en modificar los trastornos de los lípidos en personas con diabetes si se mantiene el control de glucosa).

En resumen, la TML de fondo no se debe haber modificado desde la selección hasta la visita de seguimiento. Sin embargo, hasta la Semana 24, si se alcanzó una alerta de TG confirmada o si hubo una preocupación clínica aplastante (a criterio del investigador), entonces se permitió la modificación de la TML de fondo. Desde la Semana 24 en adelante, si se alcanzó una alerta de TG confirmada, o si se obtuvo un umbral de rescate para C-LDL (y no existe otra explicación razonable), o si hubo una preocupación clínica aplastante (a criterio del investigador), entonces se permitió una modificación de la TML de fondo.

Se requirió que las mujeres en potencial de procrear tomaran un método anticonceptivo eficaz durante todo el tratamiento en estudio y durante 10 semanas después de la última inyección de IMP (es decir, visita de seguimiento).

Las medicaciones simultáneas prohibidas desde la visita de selección inicial hasta la visita de seguimiento incluyeron las siguientes: estatinas distintas de simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina; fibratos, distintos de fenofibrato; y productos de arroz de levadura roja.

Criterios de valoración del estudio

El criterio primario de valoración de eficacia fue el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 24, que se definió como: $100 \times (\text{Valor de C-LDL calculado en la Semana 24} - \text{Valor de C-LDL calculado en el nivel inicial}) / \text{Valor de C-LDL calculado en el nivel inicial}$. El valor de C-LDL calculado en el nivel inicial fue el último nivel de C-LDL obtenido antes de la primera inyección de IMP de doble ciego. El C-LDL calculado en la Semana 24 fue el nivel de C-LDL obtenido dentro de la ventana de análisis de la Semana 24 y durante el periodo de eficacia principal. El periodo de eficacia principal se definió como el tiempo desde la primera inyección de doble ciego de IMP hasta 21 días después de la última inyección de IMP de doble ciego o hasta el límite superior de la ventana de análisis de la Semana 24, sea cual sea primero. Se pueden usar todos los valores de C-LDL calculado (programados o no programados, en ayunas o no en ayunas) para proporcionar un valor para el criterio primario de valoración de eficacia si es apropiado según la definición anterior.

Los criterios secundarios de valoración de la eficacia clave fueron: 1) El cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12: definición y reglas similares a para el criterio primario de valoración de eficacia, excepto que el C-LDL calculado en la Semana 12 fue el nivel de C-LDL obtenido dentro de la ventana de análisis de la Semana 12 y durante el periodo de eficacia de 12 semanas. El periodo de eficacia de 12 semanas se definió como el tiempo desde la primera inyección de doble ciego de IMP hasta el contacto con el IVRS de re-suministro de la Visita 6 o hasta 21 días después de la última inyección de IMP de doble ciego, sea cual sea primero. La muestra de sangre recogida el día del contacto con el IVRS de re-suministro de la Visita 6 se consideró como antes de la valoración; 2) el cambio en porcentaje en Apo B desde el nivel inicial hasta la Semana 24. Misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 3) el cambio en porcentaje en C no HDL desde el nivel inicial hasta la Semana 24. Misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 4) el cambio en porcentaje en C total desde el nivel inicial hasta la Semana 24. Misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 5) el cambio en porcentaje en Apo B desde el nivel inicial hasta la Semana 12. Misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 6) el cambio en porcentaje en C no HDL desde el nivel inicial hasta la Semana 12. Misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 7) el cambio en porcentaje en C total desde el nivel inicial hasta la Semana 12. Misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 8) el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 52. Las

definiciones y reglas fueron similares a las usadas para el criterio primario de valoración sustituyendo la Semana 24 por la Semana 52. El periodo de eficacia de 52 semanas se definió como el tiempo desde la primera IMP de doble ciego hasta 21 días después de la última inyección de IMP de doble ciego, o hasta el límite superior de la ventana de análisis de la Semana 52 sea cual sea primero; 9) la proporción de pacientes que alcanzan el objetivo de C-LDL en la Semana 24, es decir, C-LDL <70 mg/dL (1,81 mmol/L) en caso de ECV previa o <100 mg/dL (2,59 mmol/L) para pacientes sin ECV, se definió como: (número de pacientes cuyo valor de C-LDL calculado en la Semana 24 alcanzan el objetivo de C-LDL / número de pacientes en la población IDTm)*100, usando la definición y las reglas usadas para el criterio primario de valoración; 10) el cambio en porcentaje en Lp(a) desde el nivel inicial hasta la Semana 24. Misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 11) el cambio en porcentaje en C-HDL desde el nivel inicial hasta la Semana 24. Misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 12) el cambio en porcentaje en C-HDL desde el nivel inicial hasta la Semana 12. Misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 13) el cambio en porcentaje en Lp(a) desde el nivel inicial hasta la Semana 12. Misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 14) el cambio en porcentaje en TG en ayunas desde el nivel inicial hasta la Semana 24. Misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 15) el cambio en porcentaje en TG en ayunas desde el nivel inicial hasta la Semana 12. Misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12; 16) el cambio en porcentaje en Apo A-1 desde el nivel inicial hasta la Semana 24. Misma definición y reglas que para el criterio primario de valoración; 17) el cambio en porcentaje en Apo A-1 desde el nivel inicial hasta la Semana 12. Misma definición y reglas que para el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 12.

Otros criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron: 1) el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 78: Las definiciones y reglas fueron similares a las usadas para el criterio primario de valoración sustituyendo la Semana 24 por la Semana 78; 2) la proporción de pacientes que alcanzan el objetivo de C-LDL en las Semanas 12, 52 y 78, es decir, C-LDL <70 mg/dL (1,81 mmol/L) en caso de ECV previa o <100 mg/dL (2,59 mmol/L) para pacientes sin ECV previa; 3) la proporción de pacientes que alcanzan LDL C <100 mg/dL (2,59 mmol/L) en la Semana 24; 4) la proporción de pacientes que alcanzan C-LDL <100 mg/dL (2,59 mmol/L) en la Semana 12; 5) la proporción de pacientes que alcanzan C-LDL <70 mg/dL (1,81 mmol/L) en la Semana 24; 6) la proporción de pacientes que alcanzan C-LDL <70 mg/dL (1,81 mmol/L) en la Semana 12; 7) el cambio absoluto en C-LDL calculado (mg/dL y mmol/L) desde el nivel inicial hasta las Semanas 12, 24, 52 y 78; 8) el cambio en porcentaje en Apo B, C no HDL, C total, Lp (a), C-HDL, TG en ayunas y Apo A-1 desde el nivel inicial hasta la Semana 52 y 78; 9) el cambio en relación Apo B/Apo A-1 desde el nivel inicial hasta las Semanas 12, 24, 52 y 78; 10) la proporción de pacientes con Apo B <80 mg/dL (0,8 g/L) en las Semanas 12, 24, 52 y 78; 11) la proporción de pacientes con C no HDL <100 mg/dL en las Semanas 12, 24, 52 y 78; 12) la proporción de pacientes con C-LDL calculado <70 mg/dL (1,81 mmol/L) y/o ≥ 50 % de reducción en C-LDL calculado (si C-LDL calculado ≥ 70 mg/dL [1,81 mmol/L]) en las Semanas 12, 24, 52 y 78.

C total, C-HDL, TG, Apo B, Apo A-1, y Lp (a) fueron directamente medidos por el laboratorio central. C-LDL se calculó usando la fórmula de Friedewald en todas las visitas (excepto Semana -1 y la visita de seguimiento). Si los valores de TG superaron 400 mg/dL (4,52 mmol/L), entonces el laboratorio central midió de forma refleja (mediante el método de cuantificación beta) el C-LDL en vez de calcularlo. Se calculó C no HDL restando C-HDL del C total. Se calculó la relación Apo B/Apo A-1.

Los datos de laboratorio clínico consistieron en análisis de orina, hematología (número de eritrocitos, hemoglobina, anchura de la distribución de glóbulos rojos (RDW), recuento de reticulocitos, hematocrito, plaquetas, número de leucocitos con fórmula leucocítica), analítica química estándar (glucosa, sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, calcio, fósforo, nitrógeno ureico, creatinina, ácido úrico, proteína total, LDH, albúmina, γ -glutamyltransferasa [yGT]), anticuerpo de la hepatitis C, panel hepático (ALT, AST, ALP y bilirrubina total) y CPK.

Las constantes vitales incluyeron: frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y diastólica en sedestación.

Otros criterios de valoración incluyeron: evaluaciones de anticuerpo anti-alirocumab, hs-CRP, HbA_{1c}, Cuestionario EQ-5D y muestras farmacogenéticas.

Los anticuerpos anti-alirocumab incluyeron el estado de anticuerpos (positivo/negativo) y los títulos de anticuerpos. Se extrajeron periódicamente durante todo el estudio muestras de suero para la determinación de anticuerpos anti-alirocumab. La primera muestra programada en la visita de aleatorización se obtuvo antes de la inyección de IMP (predosis). Se tomaron muestra(s) adicional(es) de los pacientes que tuvieron un título de 240 o superior para anticuerpos anti-alirocumab en la visita de seguimiento a los 6 a 12 meses después de la última dosis, y a partir de aquí, aproximadamente cada 3 a 6 meses hasta que el título volvió a estar por debajo de 240. Se analizaron muestras de anticuerpos anti-alirocumab usando un inmunoensayo de doble captura basado en el título validado no cuantitativo. Implicó una selección inicial, un ensayo de confirmación basado en especificidad por el fármaco y una medición del título de anticuerpos anti-alirocumab en la muestra. El límite inferior de detección fue aproximadamente 1,5 ng/mL. Las muestras que dieron positivo en el ensayo de ADA se evaluaron para anticuerpos neutralizantes usando un ensayo de unión a ligando validado, no cuantitativo, competitivo. El límite inferior de detección basado en un anticuerpo neutralizante de control positivo monoclonal fue 390 ng/mL.

El cambio en porcentaje en hs-CRP desde el nivel inicial hasta la Semana 24, 52 y 78.

El cambio absoluto en HbA1c (%) desde el nivel inicial hasta la Semana 24, 52 y 78.

5 EQ-5D es una medida normalizada del estado de salud desarrollado por el Grupo EuroQol para proporcionar una medida genérica simple de la salud para valoración clínica y económica. EQ-5D, como una medida de la calidad de vida relacionada con la salud, define la salud en términos de 5 dimensiones: movilidad, cuidado de sí mismo, actividades usuales, dolor/molestia, ansiedad/depresión. Cada dimensión puede adoptar una de las tres respuestas (3 niveles ordinales de gravedad): 'sin problema' (1), "algunos problemas" (2), "graves problemas" (3). El estado de salud general se definió como un número de 5 dígitos. Los estados de salud definidos por la clasificación de 5 dimensiones se pueden convertir en puntuaciones del índice correspondientes que cuantifican el estado de salud, donde 0 representa 'muerte' y 1 representa "salud perfecta".

Procedimientos del estudio

15 Para todas las visitas después del Día 1/Semana 0 (visita de aleatorización), se dejó un periodo de tiempo de un cierto número de días. El periodo de ventana para las visitas en las Semanas 12 y 24 fue ± 3 días, en la Semana 52 y 78 fue ± 5 días, y para todas las otras visitas en el sitio fue ± 7 días durante el periodo de tratamiento de doble ciego, y periodo de seguimiento. Se permitió un periodo de ventana de +3 días para la visita de aleatorización (Día1/Semana 0) y ± 7 días para la visita de entrenamiento de la inyección en la selección (Semana -1).

20 El muestreo de sangre para la determinación de parámetros de lípidos (es decir, C total, C-LDL, C-HDL, TG, C no HDL, Apo B, Apo A-1, relación Apo B/Apo A-1, Lp [a]) se debió realizar por la mañana, en ayunas (es decir, durante la noche, al menos 10-12 horas de ayuno y abstenerse de fumar) para todas las visitas en el sitio durante todo el estudio. Se recomendó no consumir alcohol en el plazo de 48 horas y no hacer ejercicio físico intenso en el plazo de las 24 horas precedentes al muestreo de sangre. Nota: Si el paciente no estaba en ayunas, no se recogió la muestra de sangre y al paciente se les dio una nueva cita el día después (o tan pronto como fuera posible a esa fecha) con instrucciones de estar en ayunas (véanse las condiciones anteriores).

25 Solo se seleccionaron los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. El periodo de selección tuvo lugar hasta 3 semanas o 21 días (y tan pronto como fuera posible, tras la recepción de los criterios de elegibilidad del laboratorio) antes de la visita de aleatorización/Día 1. La primera visita de selección (Semana -3) tuvo lugar desde 21 hasta 8 días antes de la visita de aleatorización. Si se planeó que otra persona designada administrara las inyecciones al paciente durante el estudio, entonces esta persona debe haber estado presente en la visita de entrenamiento de inyección (Semana -1).

30 Se programaron las siguientes visitas: Visita de selección (Visita 1/Semana -3/Día -21 hasta -8); Selección (Visita 2/Semana -1/Día -7 ± 7); Visita de aleatorización (Visita 3/Semana 0/Día 1 +3); Visita 4/ Semana 4/Día 29 ± 7); Visita 5/Semana 8/Día 57 ± 7); Visita 6/ Semana 12/ Día 85 ± 3 ; Visita 7/ Semana 16/Día 113 ± 7); Visita 8/ Semana 24/Día 169 ± 3 ; Visita 9/ Semana 36/Día 253 ± 7 ; Visita 10/ Semana 52/ Mes 12/Día 365 ± 5 ; Visita 11/Semana 64/Día 449 ± 7 ; Visita 12/ Semana 78/ Mes 18/Día 547 ± 5 (visita de final de tratamiento); y Visita 13/Semana 86/Día 603 ± 7 (visita de seguimiento).

Seguridad

40 Los acontecimientos de seguridad monitorizados fueron la aparición de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) informados por el paciente u observados por el investigador, acontecimientos adversos graves (SAEs), TEAEs que conducen a la interrupción del tratamiento, AEs de especial interés (reacciones locales del sitio de inyección, eventos alérgicos, eventos neurológicos seleccionados y eventos cardiovasculares con resultado de validación), manifestación de PCSA (anomalías potencialmente clínicamente trascendentes) en parámetros de laboratorio, análisis específicos para diabetes o control alterado de la glucosa y pacientes con 2 C-LDL consecutivos < 25 mg/dL.

Métodos estadísticos

45 Determinación del tamaño de muestra:

50 Un tamaño de muestra total de 45 pacientes (30 en alirocumab y 15 en placebo) tuvo 95 % de potencia para detectar una diferencia en el cambio en porcentaje medio en C-LDL de 30 % con un nivel de significancia bilateral de 0,05 y suponiendo una desviación estándar común de 25 %, y todos estos 45 pacientes que tienen un criterio primario de valoración evaluable. Se ha seleccionado un tamaño de muestra total final de 105 pacientes con una relación de aleatorización 2:1 (alirocumab 70: placebo 35) para proporcionar al menos 50 pacientes expuestos a alirocumab durante 12 meses en el análisis de la primera etapa y suponiendo una tasa de abandonos de 10 % con respecto al primer periodo de 3 meses y una tasa de abandonos de 20 % con respecto al primer periodo de 3-12 meses.

Momento exacto de los análisis:

Los análisis de la primera etapa incluyen los criterios de valoración de eficacia hasta la Semana 52 (análisis de eficacia final) y análisis de seguridad provisional, que se realizó en todos los datos de seguridad hasta la fecha tope común del estudio (visita de la Semana 52 del último paciente). El análisis de los datos de lípidos más allá de la Semana 52 fue descriptivo. Los resultados de los análisis de la primera etapa se presentan en el presente documento.

- 5 El análisis de la segunda etapa (final) se realizará al final del estudio y consistirá en el análisis final de los criterios de valoración de eficacia hasta la Semana 78 y los análisis de seguridad final.

Poblaciones de análisis:

10 La población del análisis de eficacia primaria fue la población por intención de tratar (IDT), definida como todos los pacientes aleatorizados que tuvieron un criterio primario de valoración de eficacia evaluable, es decir, aquellos con un valor de C-LDL calculado en el nivel inicial disponible, y al menos un valor de C-LDL calculado disponible dentro de una de las ventanas de análisis hasta la Semana 24 (incluyendo todo el C-LDL calculado durante el tratamiento y sin tratamiento).

15 La población de análisis de eficacia secundaria fue la población de intención de tratar modificada (IDTm), definida como todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis o parte de una dosis de la especialidad farmacéutica en investigación (IMP) de doble ciego y que tuvieron un valor de C-LDL calculado disponible en el nivel inicial y al menos uno dentro de una de las ventanas de análisis hasta la Semana 24 durante el periodo de tratamiento de eficacia. El periodo de tratamiento de eficacia se definió como el tiempo desde la primera administración de IMP de doble ciego hasta 21 días después de la última inyección de doble ciego.

20 La población de seguridad incluyó todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis o parte de una dosis de la IMP de doble ciego.

Análisis de eficacia:

25 Se realizaron análisis primarios de criterios de valoración de eficacia usando un enfoque de IDT (basado en la población IDT definida anteriormente), que incluye todos los datos de lípidos, independientemente de si el paciente estuvo continuando la terapia o no. Esto corresponde a estimados de IDT, definidos para criterios primarios y secundarios de valoración clave. Además, los análisis también se realizaron usando un enfoque durante el tratamiento (basado en la población IDTm definida anteriormente), que incluye datos de lípidos recogidos durante el periodo de tratamiento de eficacia. Esto corresponde a estimados durante el tratamiento de criterios secundarios de valoración clave.

30 El enfoque de IDT analizó todos los pacientes, independientemente de su cumplimiento con el tratamiento; evaluó el beneficio de la estrategia de tratamiento y reflejó en la medida de lo posible el efecto en una población de pacientes. El enfoque durante el tratamiento analizó el efecto del tratamiento, restringido al periodo durante el que los pacientes recibieron en realidad el tratamiento. Evaluó el beneficio que un tratamiento alcanzaría en pacientes que cumplen el tratamiento hasta el momento de tiempo considerado.

Se realizaron análisis de eficacia según el tratamiento como se aleatorizó.

35 Todas las mediciones, programadas o sin programar, en ayunas o no en ayunas, se asignaron a ventanas de análisis para proporcionar una evaluación para los momentos de tiempo de la Semana 4 a la Semana 78.

40 Con respecto al análisis de eficacia primaria (enfoque de IDT), el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 24 se analizó usando un enfoque de modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM). Se usaron todos los datos post-nivel inicial disponibles de las ventanas de análisis de la Semana 4 a la Semana 52 y el MMRM tuvo en cuenta los datos faltantes. El modelo incluyó los efectos categóricos fijos de grupo de tratamiento (placebo frente a alirocumab), estratos de aleatorización (según IVRS), momento de tiempo (Semana 4 a Semana 52), interacción de tratamiento por momento de tiempo e interacción de estratos por momento de tiempo, así como las covariables fijas continuas del valor de C-LDL en el nivel inicial y la interacción de valor en el nivel inicial por tiempo. Este modelo proporcionó estimaciones de medias de mínimos cuadrados (medias de MC) ajustadas al nivel inicial en la Semana 24 para ambos grupos de tratamiento con su intervalo de confianza del 95 % correspondiente. Para comparar the alirocumab to el grupo con placebo, se usó una instrucción apropiada para probar las diferencias de estas estimaciones al nivel alfa del 5 %.

50 Se ha definido un procedimiento jerárquico para probar criterios secundarios de valoración clave mientras que se controlaba para multiplicidad (usando el orden anterior de criterios secundarios de valoración clave). El primer criterio secundario de valoración clave fue el cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 24 usando un enfoque durante el tratamiento.

Se analizaron las variables secundarias continuas que se anticipó que tenían una distribución normal (es decir, lípidos distintos de TGs y Lp(a)) usando el mismo modelo de MMRM que para el criterio primario de valoración. Se analizaron los criterios de valoración continua que se anticipó que tenían una distribución no normal (es decir, TGs y Lp(a))

usando el enfoque de múltiple imputación para la manipulación de valores faltantes seguido por el robusto modelo de regresión con criterio de valoración de interés como variable de respuesta usando la estimación de la M (usando el procedimiento SAS ROBUSTREG) con grupo de tratamiento, estratos de aleatorización (según IVRS) y valor(es) en el nivel inicial correspondiente(s) como efectos para comparar los efectos del tratamiento. Se proporcionaron la estimación combinada para la media en ambos grupos de tratamiento, así como las diferencias de estas estimaciones, con sus SEs correspondientes, IC del 95 % y valor de p (mediante el procedimiento SAS MIANALYZE).

Se analizaron los criterios secundarios de valoración de la eficacia binarios usando el enfoque de múltiple imputación para la manipulación de valores faltantes seguido por regresión logística estratificada con grupo de tratamiento como efecto principal y valor(es) en el nivel inicial correspondiente(s) como covariable, estratificado por factores de aleatorización (según IVRS). Se proporcionaron estimaciones combinadas de razón de probabilidades frente a placebo, IC del 95 % y valor de p (mediante el procedimiento SAS MIANALYZE).

Análisis de seguridad:

Los análisis de seguridad fueron descriptivos, realizados en la población de seguridad según el tratamiento en realidad recibido. Los análisis de seguridad se centraron en el periodo de TEAE definido como el momento desde la primera dosis de doble ciego hasta 70 días después de la última inyección de doble ciego. No se consideraron en el periodo de TEAE los TEAE que se desarrollaron, empeoraron, o se volvieron graves o PCSA que ocurren después de la inclusión del paciente en el estudio de extensión de etiqueta abierta (LTS13643). El periodo de TEAE se truncó en la fecha tope común del estudio.

Resultados

Pacientes del estudio

Recuento de pacientes

De los 107 pacientes aleatorizados (72 y 35 pacientes en los grupos con alirocumab y placebo, respectivamente), un paciente en el grupo con alirocumab no tuvo ningún valor de C-LDL calculado en el nivel inicial y, por tanto, no se incluyó en las poblaciones IDT y IDTm.

Tabla 26 - Poblaciones de análisis

	Placebo	Alirocumab 150 Q2W	Todos
Población aleatorizada	35 (100 %)	72 (100 %)	107 (100 %)
Poblaciones de eficacia			
Intención de tratar (IDT)	35 (100 %)	71 (98,6 %)	106 (99,1 %)
Intención de tratar modificada (IDTm)	35 (100 %)	71 (98,6 %)	106 (99,1 %)
Población de seguridad	35	72	107

Nota: Los pacientes de la población de seguridad se tabulan según el tratamiento en realidad recibido (como se trataron).

Para las otras poblaciones, los pacientes se tabulan según su tratamiento aleatorizado.

Disposición del estudio

Se evaluaron la disposición del estudio, exposición y análisis de seguridad usando todos los datos hasta la fecha tope común del estudio (definida como la fecha de la visita de la Semana 52 del último paciente). Por tanto, este análisis de la primera etapa incluye datos de eficacia hasta la Semana 52 y datos de seguridad más allá de la Semana 52 y hasta la Semana 78 o visita de seguimiento para algunos pacientes. La disposición de pacientes se muestra en la **Figura 12**.

En este estudio, se identificaron un sitio con 7 pacientes aleatorizados y un segundo sitio con 6 pacientes aleatorizados con grave incumplimiento de GCP, y los sitios fueron cerrados. Para el primer sitio cerrado, uno de los hallazgos clave estuvo relacionado con las inyecciones de IMP, que informaron algunos pacientes que habían recibido mientras que los kits correspondientes fueron descubiertos en el frigorífico. El informe de estas inyecciones se corrigió en la base de datos pero no se podrían excluir otros problemas sobre las inyecciones. Para el segundo sitio, se observaron

constantes preocupaciones con la realización del estudio y la documentación asociada relacionada con el estudio durante la monitorización rutinaria.

5 Entre estos 13 pacientes, uno estaba aún en curso en la fecha tope, uno lo interrumpió por acontecimiento adverso, un paciente se mudó, 3 pacientes lo interrumpieron por mal cumplimiento del protocolo y 7 pacientes lo interrumpieron debido a la decisión del cierre del sitio.

10 Hubo en total 10 (9,3 %) pacientes aleatorizados que completaron el periodo de tratamiento en estudio de doble ciego de 78 semanas y 76 (71,0 %) pacientes aleatorizados con tratamiento en curso en el momento de la fecha tope de análisis de la primera etapa. La IMP de doble ciego fue interrumpida prematuramente antes de la Semana 78 para 6 (17,1 %) pacientes en el grupo con placebo y 15 (20,8 %) pacientes en el grupo con alirocumab. Todos estos pacientes lo interrumpieron prematuramente en realidad antes de la Semana 52. Los principales motivos para la interrupción del tratamiento en estudio fueron "otros motivos", mal cumplimiento y acontecimientos adversos. Estos "otros motivos" incluyeron los 7 pacientes que lo interrumpieron debido a la decisión de cierre del sitio como se ha mencionado anteriormente, 1 retirada de paciente no especificada de otro modo, 1 retirada de paciente debido a resultados de colesterol obtenidos independientemente y 1 paciente se mudó.

15 En este análisis de la primera etapa, los resultados finales están disponibles para criterio primario de valoración de eficacia en la Semana 24 y los criterios secundarios de valoración de la eficacia clave se evaluaron en la Semana 12, Semana 24 y Semana 52. La siguiente tabla proporciona la disponibilidad de C-LDL con el tiempo. En la Semana 24, el criterio primario de valoración de eficacia estuvo disponible para 33 (94,3 %) en el grupo con placebo y 63 (88,7 %) en el grupo con alirocumab.

20

Tabla 27 - Disponibilidad de C-LDL calculado con el tiempo - Población IDT

C-LDL calculado	Valor durante el tratamiento	Placebo (N=35)		Alirocumab 150 Q2W (N=71)		
		Valor post-tratamiento	Valor faltante	Valor durante el tratamiento	Valor post-tratamiento	Valor faltante
Semana 4	31 (88,6 %)	0	4 (11,4 %)	67 (94,4 %)	0	4 (5,6 %)
Semana 8	34 (97,1 %)	0	1 (2,9 %)	66 (93,0 %)	0	5 (7,0 %)
Semana 12	33 (94,3 %)	0	2 (5,7 %)	68 (95,8 %)	0	3 (4,2 %)
Semana 16	28 (80,0 %)	0	7 (20,0 %)	66 (93,0 %)	0	5 (7,0 %)
Semana 24	33 (94,3 %)	0	2 (5,7 %)	62 (87,3 %)	1 (1,4 %)	8 (11,3 %)
Semana 36	30 (85,7 %)	1 (2,9 %)	4 (11,4 %)	60 (84,5 %)	3 (4,2 %)	8 (11,3 %)
Semana 52	27 (77,1 %)	0	8 (22,9 %)	52 (73,2 %)	2 (2,8 %)	17 (23,9 %)

25 Faltó el criterio primario de valoración para 10 pacientes en la Semana 24 (2 y 8 pacientes en los grupos con placebo y con alirocumab, respectivamente). En la visita de la Semana 24 (según monitorización de CRF), los motivos de pérdida fueron los siguientes: no se hicieron 3 muestras debido a interrupción del estudio antes de tiempo; se hicieron 3 muestras fuera de la ventana de tiempo de análisis; no se hicieron 2 muestras debido a que no se hizo la visita en la Semana 24; y 2 muestras disponibles, pero no se pudo hacer la medición (lipemia, cantidad insuficiente, TGs > 400 mg/dL [$> 4,52$ mmol/L], pérdida de muestra, etc.).

30 El número más alto de datos faltantes en la Semana 52 se debe principalmente a la decisión de cerrar los dos sitios debido al grave incumplimiento de GCP.

35 Faltó el criterio de valoración de C-LDL en la Semana 52 para 25 de los 106 pacientes. Los motivos para faltar los resultados fueron los siguientes: no se hicieron 17 muestras debido a la interrupción del estudio antes de tiempo que incluye 11 pacientes de los dos sitios cerrados; se hicieron 3 muestras fuera de la ventana de tiempo de análisis; no se hizo 1 muestra debido a que no se hizo la Semana 52; 1 muestra faltante mientras se hizo la visita de la Semana 52; y 3 muestras disponibles pero no se pudo hacer la medición (TGs > 400 mg/dL [$> 4,52$ mmol/L] y hemólisis).

Características demográficas y del nivel inicial

Resumen de las características de la población:

Se aleatorizaron 107 HFhe pacientes diagnosticados por genotipificación (17,8 %) y criterios de la OMS/Dutch Lipid Network (puntuación de >8 puntos) o criterios de Simon Broome para HF definida (82,2 %) 2:1 con respecto a alirocumab (150 mg Q2W) o placebo.

- 5 Las características demográficas, las características de enfermedad y los parámetros de lípidos en el nivel inicial fueron, en general, similares en el grupo con alirocumab en comparación con el grupo con placebo: diagnóstico de HFhe mediante genotipificación en el grupo con alirocumab (19,4 %) frente a con placebo (14,3 %); diagnóstico de HFhe a través de los criterios clínicos en el grupo con alirocumab (80,6 %) frente a con placebo (85,7 %); una edad media (DE) en el grupo con alirocumab de 49,8 años (14,2) frente a una edad media del grupo con placebo de 52,1 años (11,2); porcentaje de blanca raza en el grupo con alirocumab (88,9 %) frente a con placebo (85,7 %); y un IMC medio (DE) en el grupo con alirocumab de 28,8 kg/m² (5,2) frente a un IMC medio en el grupo con placebo de 28,9 kg/m² (4,2). Se observaron algunos desequilibrios debido al pequeño tamaño de muestra del estudio: una proporción más alta de pacientes femeninos en el grupo con alirocumab (51,4 %) frente al grupo con placebo (37,1 %); diagnóstico de hipercolesterolemia más reciente en el grupo con alirocumab (mediana de 9,8 años) frente al grupo con placebo (mediana de 17,4 años); una menor proporción de pacientes considerados como de riesgo CV muy alto en el grupo con alirocumab (52,8 %) que en el grupo con placebo (65,7 %) principalmente causado por antecedentes personales del procedimiento de revascularización coronaria; y una menor proporción de pacientes recibieron ezetimiba en la aleatorización en el grupo con alirocumab (19,4 %) que en el grupo con placebo (34,3 %). Los antecedentes cardiovasculares y los factores de riesgo de los pacientes en tanto los grupos de alirocumab como de placebo se muestran en la **Tabla 28**.

Tabla 28 - Antecedentes cardiovasculares y factores de riesgo

	Placebo (N=35)	Alirocumab 150 Q2W (N=72)	Todos (N=107)
Todos los pacientes con terapia de fondo de estatina máxima tolerada ± otra THL			
Antecedentes de ECC, % (n)	43,1 % (31)	62,9 % (22)	49,5 % (53)
IM agudo, % (n)	22,1 % (16)	22,9 % (8)	22,4 % (24)
IM silencioso, % (n)	1,4 % (1)	0	0,9 % (1)
Angina inestable, % (n)	9,7 % (7)	17,1 % (6)	12,1 % (13)
Procedimientos de revascularización coronaria, % (n)	15,3 % (11)	40,0 % (14)	23,4 % (25)
Otra ECC clínicamente trascendente, % (n)	27,8 % (20)	28,6 % (10)	28,0 % (30)
Fumador actual, % (n)	16,7 % (12)	25,7 % (9)	19,6 % (21)
Hipertensión, % (n)	55,6 % (40)	60,0 % (21)	57,0 % (61)
Diabetes de tipo 2, % (n)	12,5 % (9)	17,1 % (6)	14,0 % (15)

- 25 En la aleatorización, todos los pacientes se trataron con una estatina, recibiendo 72,9 % la estatina de alta intensidad (atorvastatina 40 a 80 mg al día o rosuvastatina 20 a 40 mg al día) y recibiendo 6,5 % simvastatina 80 mg. Además de la estatina, 19,4 % y 34,3 % de los pacientes estuvieron recibiendo ezetimiba en los grupos con alirocumab y con placebo, respectivamente. La **Tabla 30** muestra las terapias modificadoras de lípidos (TMLs) de fondo de las poblaciones tratadas con alirocumab y placebo en la aleatorización, así como de la población aleatorizada total.

- 30 La **Tabla 31** muestra los parámetros de eficacia de lípidos en el nivel inicial de las poblaciones tratadas con alirocumab y placebo, así como la población aleatorizada total. El C-LDL calculado medio (DE) en el nivel inicial fue 197,8 (53,4) mg/dL (5,123 (1,38) mmol/L). C no HDL medio (DE) en el nivel inicial fue 226,4 (55,3) mg/dL. C total medio (DE) en el nivel inicial fue 274,4 (54,0) mg/dL. C-HDL medio (DE) en el nivel inicial fue 48,1 (13,3) mg/dL. La relación media de MC (DE) de C total/C-HDL en el nivel inicial fue 6,135 (2,119). Los triglicéridos en ayunas medios (DE) (TGs) en el nivel inicial fueron 149,8 (86,6) mg/dL. La lipoproteína-(a) media (DE) en el nivel inicial fue 41,2 (46,6) mg/dL. Apo-B media (DE) en el nivel inicial fue 140,9 (31,0) mg/dL. Apo-A1 media (DE) en el nivel inicial fue 137,5 (23,3) mg/dL. La relación Apo-B/Apo-A1 media (DE) en el nivel inicial fue 1,061 (0,323) mg/dL.

La exposición a las inyecciones fue similar a través de grupos de tratamiento con una exposición media de 60,7 semanas en el grupo con placebo y 58,3 semanas en el grupo con alirocumab.

5

Tabla 29 - Características de la enfermedad y otros datos relevantes del nivel inicial - Población aleatorizada

	Placebo (N=35)		Alirocumab 150 Q2W (N=72)		Todos (N=107)	
Tipo de hipercolesterolemia						
Hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe)	35	(100 %)	72	(100 %)	107	(100 %)
Hipercolesterolemia no familiar (no FH)	0		0		0	
Tiempo desde el diagnóstico de hipercolesterolemia (años)						
Número	35		72		107	
Media (DE)	16,41	(12,62)	11,48	(10,48)	13,09	(11,41)
Mediana	17,42		9,76		11,70	
Mín : máx	0,0	: 42,8	0,0	: 39,9	0,0	: 42,8
Confirmación de diagnóstico						
Por genotipificación	5	(14,3 %)	14	(19,4 %)	19	(17,8 %)
Por OMS/Simon Broome ^a	30	(85,7 %)	58	(80,6 %)	88	(82,2 %)

^a para diagnóstico de HFhe no confirmado por genotipificación.

Tabla 30 - TML de fondo en la aleatorización - Población aleatorizada

	Placebo (N=35)		Alirocumab 150 Q2W (N=72)		Todos (N=107)	
Cualquier estatina	35	(100 %)	72	(100 %)	107	(100 %)
Tomando estatina de alta dosis	28	(80,0 %)	57	(79,2 %)	85	(79,4 %)
Tomando estatina de alta intensidad	25	(71,4 %)	53	(73,6 %)	78	(72,9 %)
Dosis diaria de atorvastatina (mg)	10	(28,6 %)	22	(30,6 %)	32	(29,9 %)
10	0		0		0	
20	0		0		0	
40	3	(8,6 %)	10	(13,9 %)	13	(12,1 %)
80	7	(20,0 %)	11	(15,3 %)	18	(16,8 %)

	Placebo (N=35)		Alirocumab 150 Q2W (N=72)		Todos (N=107)	
Otras dosis	0		1	(1,4 %)	1	(0,9 %)
Dosis diaria de rosuvastatina (mg)	16	(45,7 %)	33	(45,8 %)	49	(45,8 %)
5	1	(2,9 %)	2	(2,8 %)	3	(2,8 %)
10	0		0		0	
20	3	(8,6 %)	8	(11,1 %)	11	(10,3 %)
40	12	(34,3 %)	23	(31,9 %)	35	(32,7 %)
Otras dosis	0		0		0	
Dosis diaria de simvastatina (mg)	10	(28,6 %)	19	(26,4 %)	29	(27,1 %)
10	1	(2,9 %)	4	(5,6 %)	5	(4,7 %)
20	1	(2,9 %)	2	(2,8 %)	3	(2,8 %)
40	5	(14,3 %)	9	(12,5 %)	14	(13,1 %)
80	3	(8,6 %)	4	(5,6 %)	7	(6,5 %)
Otras dosis	0		0		0	
Cualquier TML distinta de estatinas ^a	13	(37,1 %)	16	(22,2 %)	29	(27,1 %)
Cualquier TML distinta de nutracéuticos	12	(34,3 %)	16	(22,2 %)	28	(26,2 %)
Ezetimiba	12	(34,3 %)	14	(19,4 %)	26	(24,3 %)
Nutracéuticos	1	(2,9 %)	0		1	(0,9 %)

^a en combinación con estatinas o no.

La estatina de alta intensidad corresponde a atorvastatina 40 a 80 mg al día o rosuvastatina 20 a 40 mg al día.

La estatina de alta dosis corresponde a atorvastatina 40 a 80 mg al día, rosuvastatina 20 a 40 mg al día, o simvastatina 80 mg al día.

Tabla 31 – Parámetros de eficacia de lípidos en el nivel inicial - Resumen cuantitativo en unidades convencionales - Población aleatorizada

	Placebo (N=35)	Alirocumab 150 Q2W (N=72)	Todos (N=107)
C-LDL calculado (mg/dL)			
Número	35	71	106
Media (DE)	201,0 (43,4)	196,3 (57,9)	197,8 (53,4)
Mediana	201,0	180,0	181,0
Q1 : Q3	166,0 : 240,0	165,0 : 224,0	165,0 : 224,0
Min: Max	137 : 279	89 : 402	89 : 402

ES 2 779 402 T3

	Placebo (N=35)	Alirocumab 150 Q2W (N=72)	Todos (N=107)
C no HDL (mg/dL)			
Número	35	72	107
Media (DE)	231,5 (47,6)	223,9 (58,8)	226,4 (55,3)
Mediana	226,0	204,0	209,0
Q1 : Q3	194,0 : 274,0	189,5: 251,0	191,0 : 260,0
Mín : máx	153 : 326	117 : 419	117 : 419
C total (mg/dL)			
Número	35	72	107
Media (DE)	276,4 (46,8)	273,5 (57,5)	274,4 (54,0)
Mediana	272,0	256,0	259,0
Q1 : Q3	237,0 : 313,0	242,5 : 300,5	241,0 : 310,0
Mín : máx	202 : 364	171 : 458	171 : 458
C-HDL (mg/dL)			
Número	35	72	107
Media (DE)	44,9 (11,3)	49,6 (14,0)	48,1 (13,3)
Mediana	42,0	45,5	45,0
Q1 : Q3	39,0 : 51,0	39,5 : 57,5	39,0 : 55,0
Mín : máx	24 : 72	28: 84	24 : 84
TGs en ayunas (mg/dL)			
Número	35	72	107
Media (DE)	156,3 (89,3)	146,6 (85,6)	149,8 (86,6)
Mediana	122,0	131,5	129,0
Q1: Q3	95,0 : 193,0	87,5 : 160,5	94,0 : 171,0
Min: Max	62: 455	40 : 512	40 : 512
Lipoproteína-(a) (mg/dL)			
Número	34	71	105
Media (DE)	46,2 (50,3)	38,8 (44,9)	41,2 (46,6)
Mediana	30,0	22,0	26,0
Q1 : Q3	11,0: 42,0	8,0 : 50,0	10,0: 48,0
Min: Max	2 : 201	2: 189	2 : 201

ES 2 779 402 T3

	Placebo (N=35)	Alirocumab 150 Q2W (N=72)	Todos (N=107)
Apo-B (mg/dL)			
Número	34	71	105
Media (DE)	146,6 (28,3)	138,2 (32,0)	140,9 (31,0)
Mediana	143,0	130,0	134,0
Q1: Q3	121,0: 173,0	118,0: 154,0	119,0: 158,0
Min: Max	99 : 208	81 : 255	81 : 255
Apo-A1 (mg/dL)			
Número	34	71	105
Media (DE)	131,5 (19,2)	140,3 (24,6)	137,5 (23,3)
Mediana	127,5	137,0	134,0
Q1: Q3	120,0 : 142,0	122,0 : 155,0	122,0: 151,0
Min: Max	97: 181	97: 211	97 : 211
Apo-B/Apo-A1 (relación)			
Número	34	71	105
Media (DE)	1,141 (0,287)	1,023 (0,334)	1,061 (0,323)
Mediana	1,170	0,950	1,020
Q1 : Q3	0,900 : 1,300	0,800 : 1,170	0,850 : 1,230
Min: Max	0,58 : 1,86	0,49 : 2,32	0,49 : 232
C total/C-HDL (relación)			
Número	35	72	107
Media (DE)	6,540 (1,986)	5,938 (2,167)	6,135 (2,119)
Mediana	6,417	5,647	5,863
Q1 : Q3	4,936 : 7,600	4,399 : 6,878	4,545 : 7,370
Min: Max	3,29 : 11,19	2,92 : 13,48	2,92 : 13,48

Dosificación y duración

5 La exposición a inyecciones fue similar a través de los grupos de tratamiento con una exposición media de 60,7 semanas en el grupo con placebo y 58,3 semanas en el grupo con alirocumab. No se pudo calcular la duración de la exposición para inyección para 1 paciente en el grupo con alirocumab debido a fecha desconocida de la última inyección.

Eficacia

Criterio primario de valoración de eficacia

5 El análisis IDT incluye todos los valores de C-LDL calculados recogidos durante el tratamiento y sin tratamiento hasta la Semana 52. El análisis del criterio primario de valoración (cambio en porcentaje en C-LDL calculado desde el nivel inicial hasta la Semana 24) se proporciona basándose en un modelo de MMRM en la población IDT, usando estimaciones de la media de MC en la Semana 24. Nueve (11,3 %) pacientes en el grupo con alirocumab y 2 (5,7 %) pacientes en el grupo con placebo no tuvieron un valor de C-LDL calculado en la Semana 24. Estos valores faltantes fueron tenidos en cuenta por el modelo MMRM.

Los resultados del análisis del criterio primario de valoración se presentan en la **Tabla 32**, en mmol/L y mg/dL.

Análisis de eficacia primaria

10 Se observó una disminución estadísticamente significativa en el cambio en porcentaje en C-LDL desde el nivel inicial hasta la Semana 24 en el grupo con alirocumab (media de MC frente al nivel inicial -45,7 %) en comparación con el grupo con placebo (media de MC frente al nivel inicial -6,6 %) (diferencia media de MC frente a placebo (EE) de -39,1 % (6,0 %), $p < 0,0001$) (véase la **Tabla 31**). Esto representa una reducción absoluta (DE) de -90,8 (6,7) mg/dL en el grupo con alirocumab y -15,5 (9,5) mg/dL en el grupo con placebo (véase la **Tabla 33**). El cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24 en C-LDL por pacientes individuales se expone en la **Figura 13**. Todos los pacientes estuvieron con una estatina de fondo (al nivel máximo tolerado). Un subconjunto de pacientes también recibió una terapia hipolipemiante adicional.

20 En el grupo con alirocumab, se observó la reducción de C-LDL desde el nivel inicial desde la Semana 4 hasta la Semana 52 (véase la **Figura 7**, **Figura 14** y **Tabla 33**). Se observó una ligera disminución en la reducción de C-LDL con el tiempo en el grupo con alirocumab (media de MC frente al nivel inicial en la Semana 52 de -42,1 frente a -45,7 en la Semana 24), aunque en general la cantidad de la disminución permaneció igual (75 mg/dL; véase la **Figura 14**). Además, números significativos de pacientes con alirocumab alcanzaron los niveles de C-LDL de < 100 mg/dL (57 % frente a 11 % de pacientes con placebo) y < 70 mg/dL ($< 1,81$ mmol/L; 32 % frente a 3 % de pacientes con placebo) en la Semana 24 a pesar de los niveles de C-LDL en el nivel inicial de > 190 mg/dL (media (DE) C-LDL en el nivel inicial calculado 196,3 (57,9) mg/dL para grupo con alirocumab; 201 (43,4) mg/dL para grupo con placebo). En la Semana 12, 31,0 % de pacientes del grupo con alirocumab (frente a 0,0 % del grupo con placebo; análisis IDT) alcanzaron los niveles de C-LDL calculados de < 70 mg/dL ($< 1,81$ mmol/L). Similarmente, en la Semana 52, 31,0 % de los pacientes del grupo con alirocumab (frente a 5,7 % del grupo con placebo; análisis IDT) alcanzaron los niveles de C-LDL calculados de < 70 mg/dL ($< 1,81$ mmol/L).

30 Se realizó un análisis de sensibilidad del criterio primario de valoración de eficacia excluyendo 13 pacientes de 2 sitios con grave incumplimiento de GCP. La disminución en el cambio en porcentaje en C-LDL desde el nivel inicial hasta la Semana 24 fue aún estadísticamente significativa en el grupo con alirocumab (media de MC frente al nivel inicial -50,3 %) en comparación con el grupo con placebo (media de MC frente al nivel inicial -2,3 %) (diferencia media de MC frente a placebo (EE) de -48,0 % (5,8 %), $p < 0,0001$) (véase la **Tabla 34**).

35 **Tabla 32 - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial en C-LDL calculado en la Semana 24: MMRM - Análisis IDT - Población IDT**

	Placebo (N=35)	Alirocumab 150 Q2W (N=71)
Colesterol de LDL calculado		
Nivel inicial (mmol/L)		
Número	35	71
Media (DE)	5,205 (1,125)	5,083 (1,499)
Mediana	5,206	4,662
Min: Max	3,55 : 7,23	2,31 : 10,41
Nivel inicial (mg/dL)		
Número	35	71
Media (DE)	201,0 (43,4)	196,3 (57,9)
Mediana	201,0	180,0
Min: Max	137 : 279	89 : 402

	Placebo (N=35)	Alirocumab 150 Q2W (N=71)
Colesterol de LDL calculado		
Cambio en porcentaje de la Semana 24 desde el nivel inicial (%)		
Media de MC (EE)	-6,6 (4,9)	-45,7 (3,5)
Diferencia media de MC (EE) frente a placebo		-39,1 (6,0)
IC del 95 %		(-51,1 a -27,1)
Valor de p frente a placebo		<0,0001*

Nota: Medias de mínimos cuadrados (MC), errores estándar (EE) y valor de p tomados del análisis MMRM (modelo de efectos mixtos con medidas repetidas). El modelo incluye los efectos categóricos fijos de grupo de tratamiento, estratos de aleatorización según IVRS, momento de tiempo, interacción de tratamiento por momento de tiempo y de estratos por momento de tiempo, así como las covariables fijas continuas del valor de C-LDL calculado en el nivel inicial y la interacción de valor de C-LDL en el nivel inicial calculado por momento de tiempo

Modelo MMRM y descripción del nivel inicial realizados en pacientes con un valor en el nivel inicial y un valor post-nivel inicial en al menos una de las ventanas de análisis usadas en el modelo.

El valor de p va seguido por un ** si es estadísticamente significativo según el enfoque jerárquico fijado usado para garantizar un fuerte control de la tasa de error global de tipo I al nivel de 0,05

Tabla 33 - C-LDL calculado con el tiempo - Análisis IDT - Población IDT

C-LDL calculado	Placebo (N=35)			Alirocumab 150 Q2W (N=71)		
	Valor	Cambio desde el nivel inicial	Cambio en porcentaje desde el nivel inicial	Valor	Cambio desde el nivel inicial	Cambio en porcentaje desde el nivel inicial
Media de MC (EE) (mmol/L)						
Nivel inicial ^a	5,205 (0,190)	NA	NA	5,083 (0,178)	NA	NA
Semana 4	4,537 (0,221)	-0,586 (0,221)	-11,5 (4,1)	2,522 (0,154)	-2,601 (0,154)	-52,9 (2,8)
Semana 8	4,435 (0,229)	-0,688 (0,229)	-12,4 (4,3)	2,647 (0,161)	-2,477 (0,161)	-48,6 (3,1)
Semana 12	4,702 (0,234)	-0,422 (0,234)	-6,6 (4,6)	2,692 (0,164)	-2,432 (0,164)	-46,9 (3,2)
Semana 16	4,779 (0,235)	-0,344 (0,235)	-6,1 (4,8)	2,633 (0,161)	-2,490 (0,161)	-48,0 (3,3)
Semana 24	4,722 (0,246)	-0,401 (0,246)	-6,6 (4,9)	2,771 (0,174)	-2,352 (0,174)	-45,7 (3,5)
Semana 36	4,666 (0,251)	-0,457 (0,251)	-8,9 (5,0)	2,832 (0,176)	-2,292 (0,176)	-44,0 (3,5)
Semana 52	4,862 (0,275)	-0,262 (0,275)	-3,0 (5,9)	2,921 (0,197)	-2,202 (0,197)	-42,1 (4,2)

C-LDL calculado	Placebo (N=35)			Alirocumab 150 Q2W (N=71)		
	Valor	Cambio desde el nivel inicial	Cambio en porcentaje desde el nivel inicial	Valor	Cambio desde el nivel inicial	Cambio en porcentaje desde el nivel inicial
Semana 78			1,2 (6,4)			-37,9 (4,5)
Media de MC (EE) (mg/dL)						
Nivel inicial ^a	201,0(7,3)	NA	NA	196,3 (6,9)	NA	NA
Semana 4	175,2 (8,5)	-22,6 (8,5)	-11,5 (4,1)	97,4 (5,9)	-100,4 (5,9)	-52,9 (2,8)
Semana 8	171,2 (8,8)	-26,6 (8,8)	-12,4 (4,3)	102,2 (6,2)	-95,6 (6,2)	-48,6 (3,1)
Semana 12	181,5 (9,0)	-16,3 (9,0)	-6,6 (4,6)	103,9 (6,3)	-93,9 (6,3)	-46,9 (3,2)
Semana 16	184,5 (9,1)	-13,3 (9,1)	-6,1 (4,8)	101,7 (6,2)	-96,1 (6,2)	-48,0 (3,3)
Semana 24	182,3 (9,5)	-15,5 (9,5)	-6,6 (4,9)	107,0 (6,7)	-90,8 (6,7)	-45,7 (3,5)
Semana 36	180,2 (9,7)	-17,7 (9,7)	-8,9 (5,0)	109,3 (6,8)	-88,5 (6,8)	-44,0 (3,5)
Semana 52	187,7 (10,6)	-10,1 (10,6)	-3,0 (5,9)	112,8 (7,6)	-85,0 (7,6)	-42,1 (4,2)

^a Se describe el nivel inicial usando medias y errores estándar.

Nota: Medias de mínimos cuadrados (MC), errores estándar (EE) y valor de p tomado del análisis MMRM (modelo de efectos mixtos con medidas repetidas). El modelo incluye los efectos categóricos fijos de grupo de tratamiento, estratos de aleatorización según IVRS, momento de tiempo, interacción de tratamiento por momento de tiempo, interacción de estratos por momento de tiempo, así como las covariables fijas continuas de valor de C-LDL en el nivel inicial y la interacción de valor de C-LDL en el nivel inicial por momento de tiempo. Modelo MMRM y descripción del nivel inicial realizados en pacientes con un valor en el nivel inicial y un valor post-nivel inicial en al menos una de las ventanas de análisis usadas en el modelo.

Análisis de sensibilidad del criterio primario de valoración

Tabla 34 - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial en C-LDL calculado en la Semana 24: MMRM - Análisis IDT - Población IDT excluyendo los sitios con grave incumplimiento de GCP

	Placebo (N=31)	Alirocumab 150 Q2W (N=62)
Colesterol de LDL calculado		
Nivel inicial (mmol/L)		
Número	31	62
Media (DE)	5,310 (1,146)	5,101 (1,460)
Mediana	5,258	4,675
Min: Max	3,55 : 7,23	2,31 : 10,41

	Placebo (N=31)	Alirocumab 150 Q2W (N=62)
Colesterol de LDL calculado		
Nivel inicial (mg/dL)		
Número	31	62
Media (DE)	205,0 (44,2)	197,0 (56,4)
Mediana	203,0	180,5
Min: Max	137 : 279	89 : 402
Cambio en porcentaje en la Semana 24 desde el nivel inicial (%)		
Media de MC (EE)	-2,3 (4,7)	-50,3 (3,3)
Diferencia media de MC (EE) frente a placebo		-48,0 (5,8)
IC del 95 %		(-59,4 a -36,6)
Valor de p frente a placebo		<0,0001
<p>Nota: Medias de mínimos cuadrados (MC), errores estándar (EE) y valor de p tomados del análisis MMRM (modelo de efectos mixtos con medidas repetidas). El modelo incluye los efectos categóricos fijos de grupo de tratamiento, estratos de aleatorización según IVRS, momento de tiempo, interacción de tratamiento por momento de tiempo y de estratos por momento de tiempo, así como las covariables fijas continuas del valor de C-LDL calculado en el nivel inicial y la interacción de valor de C-LDL en el nivel inicial calculado por momento de tiempo</p> <p>Modelo MMRM y descripción del nivel inicial realizados en pacientes con un valor en el nivel inicial y un valor post-nivel inicial en al menos una de las ventanas de análisis usadas en el modelo.</p> <p>El valor de p no se ajusta para multiplicidad y solo se proporciona para fines descriptivos</p> <p>Nota: Se excluyeron del análisis los sitios N° 643-710 y N° . 840-743</p>		

Criterios secundarios de valoración de la eficacia clave

5 La siguiente tabla resume los resultados de análisis de los criterios secundarios de valoración clave en el orden jerárquico. Todos los criterios secundarios de valoración clave son estadísticamente significativos según el procedimiento de prueba jerárquico incluido hasta el criterio de valoración de Lp(a) en la Semana 24 (estimado IDT).

No se alcanzó significancia estadística para C-HDL en la Semana 24 (estimado IDT) y, por tanto, se detuvo el procedimiento de prueba, solo se proporcionaron valores de p de este criterio de valoración para fines descriptivos.

Tabla 35

Criterio de valoración	Análisis	Resultados	Valor de p
C-LDL calculado - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	Durante el tratamiento	Diferencia media de MC frente a placebo de -38,9 %	<0,0001
C-LDL calculado - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 12	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de -40,3 %	<0,0001
C-LDL calculado - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 12	Durante el tratamiento	Diferencia media de MC frente a placebo de -40,3 %	<0,0001
Apo-B - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de -30,3 %	<0,0001
Apo-B - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	Durante el tratamiento	Diferencia media de MC frente a placebo de -30,2 %	<0,0001

Criterio de valoración	Análisis	Resultados	Valor de p
C no HDL - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de -35,8 %	<0,0001
C no HDL - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	Durante el tratamiento	Diferencia media de MC frente a placebo de -35,5 %	<0,0001
C total - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de -28,4 %	<0,0001
Apo-B - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 12	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de -30,2 %	<0,0001
C no HDL - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 12	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de -34,5 %	<0,0001
C total - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 12	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de -27,8 %	<0,0001
C-LDL calculado - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 52	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de -39,1 %	<0,0001
Proporción de pacientes en riesgo CV muy alto que alcanzan C-LDL calculado < 70 mg/dL (1,81 mmol/L) o pacientes en riesgo CV alto que alcanzan C-LDL calculado < 100 mg/dL (2,59 mmol/L) en la Semana 24	IDT	estimación combinada para la razón de probabilidades frente a placebo de 11,7	0,0016
Proporción de pacientes en riesgo CV muy alto que alcanzan C-LDL calculado < 70 mg/dL (1,81 mmol/L) o pacientes en riesgo CV alto que alcanzan C-LDL calculado < 100 mg/dL (2,59 mmol/L) en la Semana 24	Durante el tratamiento	estimación combinada para la razón de probabilidades frente a placebo de 11,9	0,0014
Lp(a) - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	IDT	estimación combinada para la diferencia media ajustada frente al placebo de -14,8 %	0,0164
C-HDL - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	IDT	Diferencia media de MC frente a placebo de 3,7 %	0,2745
TGs en ayunas - Cambio en porcentaje desde el nivel inicial hasta la Semana 24	IDT	estimación combinada para la diferencia media ajustada frente al placebo de -8,7 %	0,1386

5 El análisis durante el tratamiento del cambio en porcentaje de C-LDL desde el nivel inicial hasta la Semana 24 muestra resultados muy coherentes con el análisis IDT (diferencia media de MC frente a placebo de -38,9 % en el análisis durante el tratamiento frente a -39,1 % en el análisis IDT). De hecho, solo de 3 pacientes (2 en placebo y 1 en alirocumab) se recogieron valores de C-LDL post-tratamiento (es decir, más de 21 días después de la última inyección) en la Semana 24.

10 Los criterios secundarios de valoración clave que incluyen Apo B, C no HDL, C total, Lp(a) en diversos momentos de tiempo, así como la proporción de pacientes que alcanzan sus objetivos de C-LDL en la Semana 24, fueron estadísticamente significativos según el procedimiento de prueba jerárquico. Se observaron reducciones significativas en niveles de C no HDL, Apo B, y Lp(a) en la Semana 24. El cambio en porcentaje medio de MC de alirocumab frente a placebo desde el nivel inicial hasta la Semana 24 fue -41,9 frente a -6,2 para C no HDL (valor de p <0,0001), -39,0 frente a -8,7 para Apo B (valor de p <0,0001) y -23,5 frente a -8,7 para Lp(a) (valor de p = 0,0164).

15 La proporción de pacientes en riesgo cardiovascular (CV) muy alto que alcanzan C-LDL calculado <70 mg/dL (1,81 mmol/L) o pacientes en riesgo CV alto que alcanzan C-LDL calculado <100 mg/dL (2,59 mmol/L) en la Semana 24 fue significativamente más alta en el grupo con alirocumab que con placebo (estimación combinada para la proporción de 41,0 % en el grupo con alirocumab frente a 5,7 % en el grupo con placebo, p=0,0016).

Los análisis realizados con en el enfoque de tratamiento fueron coherentes con estos análisis.

Las diferencias en cambio en porcentaje en C-HDL y TG en ayunas desde el nivel inicial hasta la Semana 24 en el análisis IDT no fueron estadísticamente significativas: C-HDL en la Semana 24: media de MC frente al nivel inicial fue

+7,5 % en el grupo con alirocumab y +3,9 % en el grupo con placebo (diferencia media de MC frente a placebo de +3,7 %, p=0,2745); y TGs en ayunas en la Semana 24: media de MC frente al nivel inicial fue -10,5 % en el grupo con alirocumab y -1,1 % en el grupo con placebo (diferencia media de MC frente a placebo de - 9,4 %, p=0,1299).

5 Cuatro (5,6 %) pacientes tuvieron dos valores de C-LDL calculados consecutivos <25 mg/dL. No se ha observado preocupación de seguridad particular en estos pacientes.

Resumen de los resultados de seguridad:

10 La proporción de pacientes que tuvieron un acontecimiento adverso emergente del tratamiento (TEAE) fue más baja en el grupo con alirocumab (61,1 %) en comparación con el grupo con placebo (71,4 %) en el presente estudio. La proporción de pacientes que tuvieron un TEAE grave fue similar entre grupos de tratamiento. Una proporción similar de pacientes tuvieron TEAEs que conducen a interrupción del tratamiento (1 paciente (2,9 %) y 3 pacientes (4,2 %) en los grupos con placebo y con alirocumab, respectivamente). Estos resultados están de acuerdo con la proporción de pacientes que han tenido TEAEs en estudios previos de alirocumab de fase 2/3 controlados por placebo (resultados de 2476 y 1276 pacientes en los grupos con alirocumab y con placebo, respectivamente). Específicamente, en este estudio, los TEAEs fueron 75,8 % frente a 76,4 %, los SAEs emergentes del tratamiento fueron 13,7 % frente a 14,3 %, los TEAEs que conducen a muerte fueron 0,5 % frente a 0,9 %, y los TEAEs que conducen a interrupción fueron 5,3 % frente a 5,1 %, para alirocumab frente a los grupos de placebo, respectivamente.

20 Los SOC (y PT) más frecuentemente informados en ambos grupos de tratamiento del presente estudio fueron: "infecciones e infestaciones": 40,3 % en el grupo con alirocumab frente a 34,3 % en el grupo con placebo (con gripe informada en 11,1 % frente a 2,9 % e infección de las vías urinarias en 6,9 % frente a 0 en el grupo con alirocumab frente a con placebo respectivamente); "trastornos cardíacos": 12,5 % en el grupo con alirocumab frente a ningún caso en el grupo con placebo. Entre los acontecimientos enviados a validación, los acontecimientos se confirmaron para 6 pacientes que presentaron: 4 IM, 1 insuficiencia cardíaca que requirió hospitalización y 5 procedimientos de revascularización coronaria causados por isquemia; "trastornos del sistema nervioso": 11,1 % en el grupo con alirocumab frente a 8,6 % en el grupo con placebo (con cefalea informada en 5,6 % frente a 0 y mareos 4,2 % frente a 0 en el grupo con alirocumab frente a con placebo respectivamente); y "trastornos musculoesquelético y de tejido conjuntivo": 16,7 % en el grupo con alirocumab frente a 28,6 % en el grupo con placebo. No se informó ninguna muerte durante el estudio en ningún grupo.

30 Los SAEs fueron informados por 11,1 % pacientes en el grupo con alirocumab y 11,4 % en el grupo con placebo. No existe patrón clínico particular entre los términos preferentes de SAEs que se informaron individualmente. El SOC (clasificación por órganos y sistemas) más frecuentemente informado para SAEs es "trastornos cardíacos".

35 Siete pacientes, 6 (8,3 %) en el grupo con alirocumab y 1 (2,9 %) en el grupo con placebo tuvieron una reacción local del sitio de inyección emergente del tratamiento. Estos acontecimientos fueron de intensidad leve, excepto uno de intensidad moderada. Dos pacientes, uno (1,4 %) en el grupo con alirocumab y uno (2,9 %) en el grupo con placebo, tuvieron trastornos neurocognitivos. Cuatro pacientes, tres (4,2 %) en el grupo con alirocumab y uno (2,9 %) en el grupo con placebo, tuvieron ALT >3 x ULN. Dos pacientes de los 71 analizados (2,8 %, en comparación con 0 pacientes en el grupo con placebo) tuvieron un nivel de creatina cinasa > 3 x ULN. Ninguno de los eventos fue grave o condujo a interrupción del tratamiento. Se recogieron los TEAEs que ocurren en los grupos de pacientes con alirocumab y placebo hasta la última visita del paciente en la Semana 52 y se clasifican en la **Tabla 36**.

40 **Tabla 36 - Análisis de seguridad de TEAE hasta la semana 52.**

	Placebo (N=35)	Alirocumab 150 Q2W (N=72)
% (n) de pacientes		
Todos los pacientes con terapia de fondo de estatina máxima tolerada ± otra THL		
Nasofaringitis	11,4 % (4)	11,1 % (8)
Gripe	2,9 % (1)	11,1 % (8)
Reacción del sitio de inyección	2,9 % (1)	8,3 % (6)
Infección de las vías urinarias	0	6,9 % (5)
Diarrea	8,6 % (3)	5,6 % (4)

	Placebo (N=35)	Alirocumab 150 Q2W (N=72)
Sinusitis	5,7 % (2)	5,6 % (4)
Bronquitis	2,9 % (1)	5,6 % (4)
Cefalea	0	5,6 % (4)
Fatiga	0	5,6 % (4)
Mialgia	8,6 % (3)	4,2 % (3)
Náuseas	5,7 % (2)	1,4 % (1)
Vértigo	5,7 % (2)	1,4 % (1)
Dispepsia	5,7 % (2)	0
Ácido úrico en sangre elevado	5,7 % (2)	0
Artritis reumatoide	5,7 % (2)	0

Entre los eventos de interés no se detectó señal particular para TEAE relacionados con eventos neurológicos, eventos alérgicos generales y diabetes.

No se observó anomalía relevante para PCSA.

5 *Conclusión:*

Se pueden sacar las siguientes conclusiones referentes a pacientes con HFhe y altos niveles de C-LDL en el nivel inicial a pesar de estatina máxima tolerada con o sin otra THL a partir del estudio ODYSSEY HIGH FH: 1) alirocumab auto-administrado produjo reducciones de C-LDL significativamente mayores frente al placebo después de 24 semanas, siendo la disminución media absoluta desde el nivel inicial en C-LDL -90,8 mg/dL en la Semana 24 con alirocumab frente a -15,5 mg/dL con placebo; 2) 32 % de pacientes con alirocumab alcanzaron C-LDL < 70 mg/dL a pesar de C-LDL en el nivel inicial > 190 mg/dL; 3) 57 % de pacientes con alirocumab alcanzaron C-LDL < 100 mg/dL en la Semana 24; 4) alirocumab fue, en general, bien tolerado y los TEAEs ocurrieron en una frecuencia similar en los brazos de alirocumab y placebo.

15 **Ejemplo 5: Eficacia y seguridad del anticuerpo monoclonal contra PCSK9 alirocumab frente al placebo en 1254 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe): análisis hasta 78 semanas de cuatro ensayos ODYSSEY**

Antecedentes:

Estudios previos han mostrado que solo -20 % de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) tratados con terapias hipolipemiantes (THLs) alcanzaron los niveles diana de C-LDL predefinidos de $\leq 2,5$ mmol/L [97 mg/dL]. La eficacia y seguridad de alirocumab frente al placebo se estudió en 1254 pacientes con HFhe con estatina máxima tolerada \pm otra THL de cuatro ensayos ODYSSEY de 18 meses controlados por placebo (FH I, FH II, HIGH FH, LONG TERM). Esto representa el único conjunto de pacientes más grande con HFhe estudiado en un programa de ensayos clínicos de fase 3. Una descripción del estudio LONG TERM se expone en Robinson et al., (2015) NEJM 372:16 pg 1489-99.

Métodos:

Se agruparon datos por dosis de alirocumab inicial. En FH I/II, los pacientes con los niveles de C-LDL $\geq 1,81/2,59$ mmol/L [70/100 mg/dL], dependiendo del riesgo CV, recibieron placebo (N=244) o alirocumab 75 mg Q2W (N=488); la dosis de alirocumab aumentó hasta 150 mg Q2W en la Semana 12 si C-LDL en la Semana 8 $\geq 1,81$ mmol/L [70 mg/dL] (41,8 % de pacientes). Por separado, se agruparon datos de HIGH FH (C-LDL $\geq 4,14$ mmol/L [160 mg/dL]) y el subconjunto de pacientes con HFhe de LONG TERM (C-LDL $\geq 1,81$ mmol/L [70 mg/dL]), donde los pacientes recibieron placebo (N=180) o alirocumab 150 mg Q2W (N=342). Todas las dosis fueron inyecciones subcutáneas (SC) de 1 mL. Se agruparon los datos para cambio en C-LDL desde el nivel inicial hasta la Semana 52.

Resultados:

Los niveles de C-LDL en el nivel inicial y los cambios desde el nivel inicial con tratamiento se muestran en la **Tabla 37**. En comparación con placebo, alirocumab redujo C-LDL en 49 % y 61 % ($p < 0,0001$) en la Semana 12 para las dosis de 75 y 150 mg Q2W, respectivamente. En la Semana 24, las reducciones de C-LDL con alirocumab frente a placebo fueron 56 % (alirocumab 75 mg Q2W con un posible aumento de dosis en la Semana 12) y 59 % (alirocumab 150 mg Q2W), respectivamente ($p < 0,0001$). Para ambos regímenes de dosis, a pesar de los altos niveles de C-LDL en el nivel inicial, se alcanzaron niveles de C-LDL medios de MC de ~2 mmol/L [77 mg/dL] en la Semana 12 (**Tabla 37**), con reducciones mantenidas hasta la Semana 52. Se observaron efectos beneficiosos adicionales en otros parámetros que incluyen C no HDL y Apo B.

En los estudios individuales hasta la fecha, en general, se observaron tasas similares de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) en alirocumab y pacientes tratados con placebo. A través de los estudios controlados por placebo en el Programa ODYSSEY (ambos pacientes con y sin HeFH), los TEAEs (términos preferentes) informados en ≥ 5 % de pacientes con alirocumab o con placebo incluyen nasofaringitis (11,3 % y 11,1 % de pacientes tratados con alirocumab y con placebo, respectivamente), infección de las vías respiratorias superiores (URI) (6,1 % frente a 7,0 %), reacción del sitio de inyección (6,7 % frente a 4,8 %), gripe (5,7 % frente a 4,6 %), cefalea (4,8 % frente a 5,2 %) y artralgia (4,0 % frente a 5,5 %).

Tabla 37: C-LDL calculado medio de mínimos cuadrados (MC) (EE) en la Semana 12 (W12), semana 24 (W24) y semana 52 (W52) (análisis por intención de tratar)

Conjunto de estudios FH I y FH II†	Placebo (N=244)			Alirocumab 75/150 mg Q2W (N=488)			
	C-LDL calculado, mmol/L	Cambio desde el nivel inicial, mmol/L	% cambio desde el nivel inicial	C-LDL calculado, mmol/L	Cambio desde el nivel inicial, mmol/L	% cambio desde el nivel inicial	% de diferencia frente a placebo
Nivel inicial, media (EE)	3,65 (0,08)	-	-	3,66 (0,06)	-	-	-
W12	3,80 (0,06)	0,14 (0,06)	5,4 (1,6)	2,04 (0,04)	-1,62 (0,04)	-43,6 (1,1)*	-49,0 (1,9)*
W24	3,86 (0,07)	0,21 (0,07)	7,1 (1,7)	1,82 (0,05)	-1,84 (0,05)	-48,8 (1,2)*	-55,8 (2,1)*
W52	3,90 (0,07)	0,25 (0,07)	8,8(2,0)	1,85 (0,05)	-1,81 (0,05)	-48,2 (1,5)*	-57,0 (2,5)*
Conjunto de LONG TERM (solo pacientes con HFhe) y HIGH FH‡	Placebo (N=180)			Alirocumab 150 mg Q2W (N=342)			
	C-LDL calculado, mmol/L	Cambio desde el nivel inicial, mmol/L	% cambio desde el nivel inicial	C-LDL calculado, mmol/L	Cambio desde el nivel inicial, mmol/L	% cambio desde el nivel inicial	% de diferencia frente a placebo
Nivel inicial, media (EE)	3,99 (0,11)	-	-	4,16 (0,09)	-	-	-
W12	4,03 (0,08)	-0,07 (0,08)	1,9 (1,7)	1,75 (0,06)	-2,35 (0,06)	-58,8 (1,3)*	-60,7 (2,1)*
W24	4,03 (0,08)	-0,07 (0,08)	2,6 (1,9)	1,86 (0,06)	-2,24 (0,06)	-56,3 (1,4)*	-58,9 (2,4)*
W52	4,19 (0,10)	0,09 (0,10)	6,2 (2,5)	1,94 (0,07)	-2,16 (0,07)	-53,4 (1,8)*	-59,6 (3,1)*

† dosis de alirocumab 75 mg Q2W, aumentando hasta 150 mg Q2W en W12 si C-LDL en W8 $\geq 1,81$ mmol/L; ‡ dosis de alirocumab 150 mg Q2W; * $p < 0,0001$ frente a placebo

En esta gran cohorte de 1254 pacientes con HFhe, alirocumab redujo los niveles de C-LDL medio hasta <2 mmol/L [77 mg/dL] en la Semana 24-52 de tratamiento, niveles hasta ahora no obtenibles con las THLs actuales.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Marie Baccara-Dinat et al.
- <120> MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HETEROCIGÓTICA (HFhe)
- 10 <130> 570929 SA9-147PC
- <150> US 62/025.362
- <151> 16-07-2014
- 15 <150> US 62/043.144
- <151> 28-08-2014
- <150> US 62/080.717
- <151> 17-11-2014
- 20 <150> EP15305419.2
- <151> 23-03-2015
- <160> 198
- 25 <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- <211> 118
- <212> PRT
- 30 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
- 35 <400> 1

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
20                    25                    30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35                    40                    45

Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50                    55                    60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys His Thr Leu Tyr
65                    70                    75                    80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85                    90                    95

Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100                   105                   110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115
    
```

<210> 2

ES 2 779 402 T3

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 2

10

Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Ala
 1 5

<210> 3
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 3

20

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr
 1 5

<210> 4
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 4

30

Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu
 1 5 10

35

<210> 5
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido de la cadena pesada de REGN727 sintético

<400> 5

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
 20 25 30

45

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
 35 40 45

ES 2 779 402 T3

Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys His Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

ES 2 779 402 T3

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 6
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

10

<400> 6

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
20 25 30

Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

ES 2 779 402 T3

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

5 <210> 7
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 7

Gln Ser Val Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Arg Asn Phe
1 5 10

15 <210> 8
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 8

25 Trp Ala Ser
1

30 <210> 9
<211> 220
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido de la cadena ligera de REGN727 sintético
<400> 9

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
20 25 30

ES 2 779 402 T3

Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95

Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

5 <210> 10
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 10

15 Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 11
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 11

ES 2 779 402 T3

Glu Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
20 25 30

Trp Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

5 <210> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 12

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp
1 5

15 <210> 13
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 13

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

25 <210> 14
<211> 20
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
35 <400> 14

ES 2 779 402 T3

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
 1 5 10 15

Gly Met Asp Val
 20

5 <210> 15
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 15

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
 85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

15 <210> 16
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 16

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
 1 5 10

25 <210> 17
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 17

Leu Gly Ser
 1

35

ES 2 779 402 T3

		Gln	Ser	Leu	His	His	Ser	Asn	Gly	Asn	Asn	Tyr
		1				5					10	

5 <210> 23
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 23

				Leu	Gly	Ser
				1		

15 <210> 24
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 24

		Met	Gln	Thr	Leu	Gln	Thr	Pro	Leu	Thr
		1				5				

25 <210> 25
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 25

		Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	His	Trp
		1				5			

40 <210> 26
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

45 <400> 26

		Ile	Asn	Gln	Asp	Gly	Ser	Glu	Lys
		1				5			

50 <210> 27
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 27

ES 2 779 402 T3

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr His Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
 1 5 10 15

Gly Met Asp Val
 20

5 <210> 28
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 28

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
 1 5 10

15 <210> 29
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 29

Leu Gly Ser
 1

25 <210> 30
 <211> 9
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 30

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
 1 5

40 <210> 31
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <4> 31

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp
 1 5

50 <210> 32
 <211> 8
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

ES 2 779 402 T3

<400> 32

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys
 1 5

5 <210> 33
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 33

15 Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr His Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
 1 5 10 15

Gly Met Asp Val
 20

<210> 34
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25 <400> 34

Gln Ser Leu His His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
 1 5 10

30 <210> 35
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 35

40 Leu Gly Ser
 1

<210> 36
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50 <400> 36

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
 1 5

55 <210> 37
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 779 402 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: VH sintética; polipéptido m2CX1D05

5

<400> 37

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1                               5                               10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Ser His
                20                               25                               30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
                35                               40                               45

Gly Gly Ile Asn Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50                               55                               60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65                               70                               75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                               90                               95

Ala Arg His Tyr Glu Ile Gln Ile Gly Arg Tyr Gly Met Asn Val Tyr
                100                               105                               110

Tyr Leu Met Tyr Arg Phe Ala Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 115                               120                               125

Val Ser Ser
 130
    
```

<210> 38

<211> 10

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: CDR1 de VH sintética; péptido m2CX1D05

15

<400> 38

```

Gly Gly Thr Phe Asn Ser His Ala Ile Ser
 1                               5                               10
    
```

20

<210> 39

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: CDR2 de VH sintética; péptido m2CX1D05

<400> 39

30

```

Trp Met Gly Gly Ile Asn Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln
 1                               5                               10 15
Lys Phe Gln Gly
 20
    
```

ES 2 779 402 T3

<210> 40
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: CDR3 de VH sintética; péptido m2CX1D05
 <400> 40
 10
 His Tyr Glu Ile Gln Ile Gly Arg Tyr Gly Met Asn Val Tyr Tyr Leu
 1 5 10 15

 Met Tyr Arg Phe Ala Ser
 20

 <210> 41
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: LC sintética; polipéptido m2CX1D05
 20
 <400> 41

 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Ala
 20 25 30

 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

 Tyr Asn Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Gly Asp Pro Thr
 85 90 95

 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110

 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

ES 2 779 402 T3

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Ala
210

5 <210> 42
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: CDR1 de VL sintética; péptido m2CX1D05
<400> 42

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Ala Leu Asn
1 5 10

15 <210> 43
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: CDR2 de VL sintética; péptido m2CX1D05
<400> 43

Leu Leu Ile Tyr Asn Gly Ser Thr Leu Gln Ser
1 5 10

25 <210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: CDR3 de VL sintética; péptido m2CX1D05
<400> 44

Gln Gln Phe Asp Gly Asp Pro
1 5

35 <210> 45
<211> 119
<212> PRT

ES 2 779 402 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: VH sintética; polipéptido 1B20

<400> 45

5

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1          5          10          15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
          20          25          30

Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
          35          40          45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
          50          55          60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
          85          90          95

Ala Arg Asp Tyr Trp Tyr Lys Pro Leu Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
          100          105          110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115
    
```

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: CDR1 de VH sintética; péptido 1B20

<400> 46

15

```

Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp Ile Ser
1          5          10
    
```

20

<210> 47

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: CDR2 de VH sintética; péptido 1B20

<400> 47

30

```

Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro
1          5          10          15

Ser Phe Gln Gly
          20
    
```

<210> 48

ES 2 779 402 T3

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: CDR3 de VH sintética; péptido 1B20

<400> 48

10 Asp Tyr Trp Tyr Lys Pro Leu Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 49

<211> 220

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: LC sintética; polipéptido 1B20

20 <400> 49

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95

ES 2 779 402 T3

Tyr Ser Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Ala
 210 215 220

5 <210> 50
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: CDR1 de VL sintética; péptido 1B20

<400> 50
 Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
 1 5 10 15

Ala

15 <210> 51
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: CDR2 de VL sintética; péptido 1B20

<400> 51

25 Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5 10

30 <210> 52
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: CDR3 de VL sintética; péptido 1B20

35 <400> 52

ES 2 779 402 T3

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Ile
1 5

5 <210> 53
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido de la región de anticuerpo pesada variable sintética
<400> 53

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Trp Ile Asp Pro Gly Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Arg Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120

15 <210> 54
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la región de anticuerpo CDR1 de cadena pesada AX132 sintética

25 <400> 54

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Tyr Trp Val Arg
1 5 10 15

30 <210> 55
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la región de anticuerpo CDR2 de cadena pesada AX132 sintética

<400> 55

ES 2 779 402 T3

Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Gly Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu
 1 5 10 15

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
 20

5 <210> 56
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la región de anticuerpo CDR3 de cadena pesada AX132 sintética
 <400> 56

Cys Ala Arg Glu Arg Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 1 5 10 15

<210> 57
 <211> 108
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido de la región de anticuerpo ligera variable sintética
 25 <400> 57

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Val Gly Ser Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Pro Pro
 85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

30 <210> 58
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la región de anticuerpo CDR1 de cadena ligera AX213 y AX132 sintética
 40 <400> 58

ES 2 779 402 T3

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Val Gly Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr
 1 5 10 15

Gln

5 <210> 59
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la región de anticuerpo CDR2 de cadena ligera AX213 y AX132 sintética

<400> 59

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro
 1 5 10

15 <210> 60
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la región de anticuerpo CDR3 de cadena ligera AX132 y AX213 sintética

25 <400> 60

Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Pro Pro Val Val Phe Gly Gly
 1 5 10 15

30 <210> 61
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido de la región de anticuerpo pesada variable sintética

<400> 61

ES 2 779 402 T3

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Gly Asn Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Asp Gly Tyr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120

5 <210> 62
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la región de anticuerpo CDR1 de cadena pesada AX213 sintética
<4> 62

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr Gly Ile Asn Trp Val Arg
1 5 10 15

15 <210> 63
<211> 23
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la región de anticuerpo CDR2 de cadena pesada AX213 sintética
<400> 63

Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Gly Asn Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Glu
1 5 10 15

25 Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
20

30 <210> 64
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 779 402 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la región de anticuerpo CDR2 de cadena ligera AX213 y AX132 sintética
 <400> 67

5 Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro
 1 5 10

<210> 68

<211> 16

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la región de anticuerpo CDR3 de cadena ligera AX132 y AX213 sintética

15 <400> 68

Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Pro Pro Val Val Phe Gly Gly
 1 5 10 15

20 <210> 69

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido de la secuencia de anticuerpos de VH AX1 sintética

<400> 69

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 20 25 30 35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Asp Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Arg Leu Ser Trp Asp Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 70

<211> 16

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la secuencia de anticuerpos de CDR1 de VH AX1 sintética

40

ES 2 779 402 T3

<400> 70

Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg
 1 5 10 15

5

<210> 71

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la secuencia de anticuerpos de CDR2 de VH AX1 sintética

15

<400> 71

Trp Ile Gly Arg Ile Asn Pro Asp Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu
 1 5 10 15

Lys Phe Lys Gly Arg Ala Thr
 20

20

<210> 72

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la secuencia de anticuerpos de CDR3 de VH AX1 sintética

<400> 72

Cys Ala Arg Gly Gly Arg Leu Ser Trp Asp Phe Asp Val Trp Gly Gln
 1 5 10 15

30

<210> 73

<211> 109

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido de la secuencia de anticuerpos de VL AX1 sintética

40

<400> 73

ES 2 779 402 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Arg Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Ala Tyr Asp Tyr Ser Leu Gly
 85 90 95

Gly Tyr Val Phe Gly Asp Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

5 <210> 74
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la secuencia de anticuerpos de CDR1 de VL AX1 sintética
 <400> 74

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Arg Tyr Leu Ala
 1 5 10

15 <210> 75
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la secuencia de anticuerpos de CDR2 de VL AX1 AX9 AX189 sintética

25 <400> 75
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

30 <210> 76
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la secuencia de anticuerpos de CDR3 de VL AX1 sintética
 <400> 76

Ala Ala Tyr Asp Tyr Ser Leu Gly Gly Tyr Val
 1 5 10

ES 2 779 402 T3

<210> 77
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido de la secuencia de anticuerpos de VH AX9 AX189 sintética

10 <400> 77

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1                    5                      10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
                20                      25                      30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
                35                      40                      45

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50                      55                      60

Lys Gly Lys Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                      70                      75                      80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                      90                      95

Ala Arg Tyr Gly Tyr Tyr Leu Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
                100                    105                    110
                Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
                115                      120
  
```

15 <210> 78
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la secuencia de anticuerpos de CDR1 de VH AX9 AX189 sintética

25 <400> 78

```

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met His Trp Val Arg
 1                    5                      10                    15
  
```

30 <210> 79
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la secuencia de anticuerpos de CDR2 de VH AX9 AX189 sintética
 <400> 79

ES 2 779 402 T3

Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu
 1 5 10 15

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
 20

5 <210> 80
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la secuencia de anticuerpos de CDR3 de VH AX9 AX189 sintética

<400> 80

Cys Ala Arg Tyr Gly Tyr Tyr Leu Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
 1 5 10 15

15 Gly Gln

<210> 81
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido de la secuencia de anticuerpos de VL AX189 sintética

25 <400> 81

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Arg Tyr
 20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ala Tyr Asp Tyr Ser Leu Ser
 85 90 95

Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

30 <210> 82
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 779 402 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la secuencia de anticuerpos de CDR1 de VL AX189 sintética

<400> 82

5

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Arg Tyr Leu Thr
1 5 10

<210> 83

<211> 7

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la secuencia de anticuerpos de CDR2 de VL AX1 AX9 AX189 sintética

<400> 83

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

20

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido de la secuencia de anticuerpos de CDR3 de VL AX189 sintética

30

<400> 84

Gln Ala Tyr Asp Tyr Ser Leu Ser Gly Tyr Val
1 5 10

35

<210> 85

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 85

ES 2 779 402 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60

Gln Gly Arg Gly Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser
 115

5 <210> 86
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 86

10 Ser Tyr Gly Ile Ser
 1 5

15 <210> 87
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 87

Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
 1 5 10 15

20 Gly
 <210> 88
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 88

25 Gly Tyr Gly Met Asp Val
 1 5

30 <210> 89
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 779 402 T3

<400> 89

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Thr
 85 90 95
 Ser Met Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

5 <210> 90
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 90

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser
 1 5 10

15 <210> 91
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 91

Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

25 <210> 92
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 92

Asn Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val
 1 5

30 <210> 93
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 93

ES 2 779 402 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Ala Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 94
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 94
 10 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
 1 5 10

15 <210> 95
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 95
 Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

20 Gly
 <210> 96
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 96
 Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Ala Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10

30 <210> 97
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 779 402 T3

<400> 97

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30
 Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Ser Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95
 Leu Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

5 <210> 98
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 98
 Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
 1 5 10

<210> 99
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 99

20 Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 100
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 100

30 Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Val
 1 5 10

<210> 101
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 101

ES 2 779 402 T3

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Ala Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Tyr Tyr Asp Gly Ile Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

5 <210> 102
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 102

10 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
 1 5 10

15 <210> 103
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 103

Val Ile Tyr Tyr Asp Gly Ile Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

20 Gly
 <210> 104
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 104

Asp Arg Gly Leu Asp
 1 5

30 <210> 105
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 779 402 T3

<400> 105

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1           5           10           15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
                20           25           30

Ser Asn Ser Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
                35           40           45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
                50           55           60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65           70           75           80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85           90           95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
                100           105           110
    
```

Lys

5

<210> 106
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 106

10

```

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Ser Lys Asn Tyr Leu
1           5           10           15
    
```

Val

15

<210> 107
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 107

```

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1           5
    
```

25

<210> 108
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 108

30

```

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp Thr
1           5
    
```

35

<210> 109
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 779 402 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido de la región variable (FR1-FR4) de la cadena pesada Vh del anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 sintético pJG04 (clones LGT-209 y LGT-210)

<400> 109

	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
	1				5					10					15	
5	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Ser	Thr	Met
				20					25					30		
	Tyr	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
			35					40					45			
	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Glu	His	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
		50					55					60				
	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
	65					70					75					80
	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85					90					95	
	Ala	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Asn	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
				100					105					110		
	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										

<210> 110

<211> 5

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético de CDR1 de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 clones LGT-209, LGT-210 y LGT-211

<400> 110

20																

<210> 111

<211> 17

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético de CDR2 de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 clones LGT-209, LGT-210 y LGT-211

<400> 111

	Arg	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Glu	His	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
	1				5					10					15	

Gly

35 <210> 112

<211> 9

ES 2 779 402 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético de la región determinante de la complementariedad 3 (CDR3) de la cadena pesada Vh del anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 pJG04 (clones LGT-209 y LGT-210)

<400> 112

10 Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Asn Met Asp Tyr
 1 5

<210> 113
 <211> 106
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético de la región variable (FR1-FR4) de la cadena ligera Vk del anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 pJG10 (clones LGT-209 y LGT-211)

<400> 113

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 35 40 45

Gly Val Phe Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Arg Leu Glu Pro Glu
 65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

25 <210> 114
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético de CDR1 de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 clones LGT-209, LGT-210 y LGT-211

<400> 114

35 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met His
 1 5 10

<210> 115
 <211> 7
 40 <212> PRT

ES 2 779 402 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético de CDR1 de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 clones LGT-209, LGT-210 y LGT-211

<400> 115

Gly Val Phe Arg Arg Ala Thr
1 5

10

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético de CDR3 de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 de ratón LFU720 y anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 clones LGT-209, LGT-210 y LGT-211

20

<400> 116

Leu Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
1 5

25

<210> 117

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30

<400> 117

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Ser Pro Phe Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

35

<210> 118

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 779 402 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 118

5

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 119

<211> 6

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 119

Ser Pro Phe Gly Gly Arg
1 5

20

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético de CDR de la cadena pesada variable

<400> 120

30

Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu
1 5

<210> 121

<211> 107

<212> PRT

35

<213> Homo sapiens

<400> 121

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

40

<210> 122

ES 2 779 402 T3

<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético de CDR de la cadena ligera variable

<400> 122

10 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 123
<211> 7
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético de CDR de la cadena ligera variable
20 <400> 123

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

<210> 124
25 <211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético de CDR de la cadena ligera variable

<400> 124

Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr
1 5

35 <210> 125
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens
40 <400> 125

ES 2 779 402 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile His Pro Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

5 <210> 126
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 126

10 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5 10

15 <210> 127
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 127

Glu Ile His Pro Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

20 Ser

25 <210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 128

Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5

30 <210> 129
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

ES 2 779 402 T3

<400> 129

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

5

<210> 130
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<400> 130

Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala Val Ala
1 5 10

15

<210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20

<400> 131

His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1 5

25

<210> 132
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30

<400> 132

Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr
1 5

35

<210> 133
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 133

ES 2 779 402 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Glu Ile His Pro Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 134
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 134

10 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 1 5 10

15 <210> 135
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 135

Glu Ile His Pro Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Ser

20 <210> 136
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 136

Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu
 1 5

30 <210> 137
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 779 402 T3

<400> 137

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala
                20           25           30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
                35           40           45

Tyr His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg
                85           90           95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
                100           105

```

5

<210> 138
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 138

```

Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala Val Ala
1           5           10

```

15

<210> 139
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 139

```

His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
1           5

```

25

<210> 140
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30

<400> 140

```

Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr
1           5

```

35

<210> 141
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 141

ES 2 779 402 T3

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 142
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 142

10 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 1 5

15 <210> 143
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 143

20 Asn Pro Ser Asn Gly Arg
 1 5

25 <210> 144
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 144

30 Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5

35 <210> 145
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 145

ES 2 779 402 T3

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

5 <210> 146
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 146
 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
 1 5 10

10 <210> 147
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético de CDR de la cadena ligera variable

20 <400> 147
 Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
 1 5

25 <210> 148
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 148
 Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
 1 5

30 <210> 149
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 35 <400> 149

ES 2 779 402 T3

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Leu Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ala
 115

5 <210> 150
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10 <400> 150

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 1 5

15 <210> 151
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 151

20 Asn Pro Asn Asn Gly Gly
 1 5

25 <210> 152
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 152

30 Trp Leu Leu Phe Ala Tyr
 1 5

35 <210> 153
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 153

ES 2 779 402 T3

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Leu Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Phe Tyr Ser Tyr Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

5 <210> 154
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10 <400> 154

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
 1 5 10

15 <210> 155
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 155

20 Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
 1 5

25 <210> 156
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 156

30 Gln Gln Phe Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

35 <210> 157
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 157

ES 2 779 402 T3

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Gly Gly Gly Ile Tyr Tyr Arg Tyr Asp Arg Asn Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 158
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10 <400> 158
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 1 5

15 <210> 159
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

20 <400> 159
 Asn Pro Asn Asn Gly Gly
 1 5

25 <210> 160
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

30 <400> 160
 Gly Gly Ile Tyr Tyr Arg Tyr Asp Arg Asn Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

35 <210> 161
 <211> 107
 <212> **PRT**
 <213> Mus musculus

<400> 161

ES 2 779 402 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

5 <210> 162
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus musculus

10 <400> 162
Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

15 <210> 163
<211> 7
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 163
Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser
1 5

25 <210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30 <400> 164
Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Phe Thr
1 5

35 <210> 165
<211> 117
<212> PRT
<213> Mus musculus

40 <400> 165

ES 2 779 402 T3

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Glu Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Val Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Asn Ile Asn Tyr Asp Gly Ser Asn Thr Ser Tyr Leu Asp Ser Leu
 50 55 60

Lys Ser Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ile Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Lys Phe Ala Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 166
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

10 <400> 166
 Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 1 5

15 <210> 167
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 167
 Asn Tyr Asp Gly Ser Asn
 1 5

25 <210> 168
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 168
 Glu Lys Phe Ala Ala Met Asp Tyr
 1 5

30 <210> 169
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

35 <400> 169
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Phe Gly
 1 5 10 15

ES 2 779 402 T3

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Asn Ala
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly His Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

5 <210> 170
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 170

10 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Asn Ala Leu Ala
 1 5 10

15 <210> 171
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético de CDR de la cadena ligera variable

20 <400> 171

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
 1 5

25 <210> 172
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

30 <400> 172

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr
 1 5

35 <210> 173
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 173

ES 2 779 402 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Arg His
 20 25 30
 Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Ser Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 174
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 174

Gly Phe Thr Phe Thr Arg His Thr Ile His
 1 5 10

15 <210> 175
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 175

Arg Ile Ser Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

25 Gly
 30 <210> 176
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

ES 2 779 402 T3

<400> 176

Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr
 1 5 10

5 <210> 177
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 177

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Ile Gln Pro
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

15 <210> 178
 <211> 11
 <212> **PRT**
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25 <400> 178

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
 1 5 10

30 <210> 179
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 179

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
 1 5

ES 2 779 402 T3

5
 <210> 180
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

10
 <400> 180
 Gln Gln Ser Tyr Arg Ile Gln Pro Thr
 1 5

15
 <210> 181
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 181
 --- ---
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Thr
 20 25 30
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Arg Ile Ser Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

25
 <210> 182
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35
 <400> 182
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Thr Ala Ile His
 1 5 10

<210> 183
 <211> 17

ES 2 779 402 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 183

Arg Ile Ser Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

10 <210> 184
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 184

Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr
 1 5 10

25 <210> 185
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 185

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Pro Ala Leu His
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

35 <210> 186
 <211> 11
 <212> PRT

ES 2 779 402 T3

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<400> 186

Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser	Thr	Ala	Val	Ala
1			5						10	

10

<210> 187
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 187

Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser
1				5		

20

<210> 188
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30

<400> 188

Gln	Gln	Ser	Tyr	Pro	Ala	Leu	His	Thr
1				5				

35

<210> 189
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 189

ES 2 779 402 T3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Lys Leu
 20 25 30
 Gly Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Ile Ser Phe Gln Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Val Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

5 <210> 190
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10 <400> 190

Gly Phe Pro Phe Ser Lys Leu Gly Met Val
 1 5 10

15 <210> 191
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 191

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

25 Gly
 <210> 192
 <211> 16
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

ES 2 779 402 T3

<400> 192

Glu Gly Ile Ser Phe Gln Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Val Met Asp Tyr
 1 5 10 15

5 <210> 193
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 193

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Arg
 20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Ser Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Leu Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Asn
 85 90 95

15 Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 194
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25 <400> 194

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Arg Asn Gly Ile Thr Tyr Ser Tyr
 1 5 10 15

30 <210> 195
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 195

Gln Leu Ser Asn Leu Ala Ser
 1 5

40 <210> 196
 <211> 9

ES 2 779 402 T3

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 196

10 Tyr Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 197
<211> 2076
<212> ADN
<213> Homo sapiens

15 <400> 197

ES 2 779 402 T3

atgggcaccg tcagctccag gcggtcctgg tggccgctgc cactgctgct gctgctgctg 60
ctgctcctgg gtcccgcggg cgcccgctgc caggaggacg aggacggcga ctacgaggag 120
ctggtgctag ccttgcttcc cgaggaggac ggccctggccg aagcaccgga gcacggaacc 180
acagccacct tccaccgctg cgccaaggat ccgtggaggt tgcctggcac ctacgtggtg 240
gtgctgaagg aggagaccca cctctcgcag tcagagcgca ctgcccgcg cctgcaggcc 300
caggctgccc gccggggata cctcaccaag atcctgcatg tcttccatgg ccttcttct 360
ggcttctctg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg ccttgaagtt gccccatgtc 420
gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gccagagca tcccgtgga cctggagcgg 480
attaccctc cacggtagcg ggcggatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg 540
gaggtgtatc tctagacac cagcatacag agtgaccacc gggaaatcga gggcagggtc 600
atggtcaccg acttcgagaa tgtgcccag gaggacggga cccgctcca cagacaggcc 660
agcaagtgtg acagtcattg caccacctg gcaggggtgg tcagcggccg ggatgccggc 720
gtggccaagg gtgccagcat gcgcagcctg cgcgtgctca actgccaagg gaagggcacg 780
gttagcggca ccctcatagg cctggagttt attcggaaaa gccagctggt ccagcctgtg 840
gggccactgg tgggtgctgct gccctggcg ggtgggtaca gccgcgtcct caacccgcc 900
tgccagcgcc tggcgagggc tggggtcgtg ctggtcaccg ctgccggcaa cttccgggac 960
gatgcctgcc tctactccc agcctcagct cccgaggtca tcacagtgg gccaccaat 1020
gccaagacc agccggtgac cctggggact ttggggacca actttggccg ctgtgtggac 1080
ctctttgcc caggggagga catcattggt gcctccagcg actgcagcac ctgctttgtg 1140
tcacagagtg ggacatcaca ggctgctgcc cacgtggctg gcattgcagc catgatgctg 1200
tctgccgagc cggagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca cttctctgcc 1260
aaagatgtca tcaatgaggc ctggttccct gaggaccagc gggtagctgac cccaacctg 1320
gtggccgcc tgcgccccag cacccatggg gcaggttggc agctgttttg caggactgta 1380
tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gccacagccg tcgcccgtg cgcgccagat 1440
gaggagctgc tgagctgctc cagtttctcc aggagtggga agcggcgggg cgagcgcag 1500
gaggcccaag ggggcaagct ggtctgccg gccacaacg cttttggggg tgagggtgtc 1560
tacgccattg ccaggtgctg cctgtatccc caggccaact gcagcgtcca cacagctcca 1620
ccagctgagg ccagcatggg gaccctgtc cactgccacc aacaggcca cgtcctcaca 1680
ggctgcagct cccactggga ggtggaggac cttggcacc acaagccgcc tgtgctgagg 1740
ccacgaggtc agcccaacca gtgcgtgggc cacagggagg ccagcatcca cgcttctctg 1800
tgccatgccc caggtctgga atgcaaagtc aaggagcatg gaatcccggc ccctcaggag 1860
caggtgaccg tggcctgcga ggaggctgg accctgactg gctgcagtgc cctccctggg 1920
acctcccacg tcttgggggc ctacgccgta gacaacacgt gtgtagttag gagccgggac 1980
gtcagcacta caggcagcac cagcgaaggg gccgtgacag ccggtgcat ctgctgccg 2040
agccggcacc tggcgcaggc ctcccaggag ctccag 2076

<210> 198
<211> 692

ES 2 779 402 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

5

```

Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu
 1          5          10          15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
 20          25          30

Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu
 35          40          45

Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe
 50          55          60

His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
 65          70          75          80

Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
 85          90          95

Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
 100          105          110

His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly
 115          120          125

Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu
 130          135          140

Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
 145          150          155          160

Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly
 165          170          175

Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
 180          185          190

```

ES 2 779 402 T3

His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val
 195 200 205

Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
 210 215 220

Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
 225 230 235 240

Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
 245 250 255

Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
 260 265 270

Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
 275 280 285

Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
 290 295 300

Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
 305 310 315 320

Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
 325 330 335

Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
 340 345 350

Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
 355 360 365

Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly
 370 375 380

Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
 385 390 395 400

Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
 405 410 415

His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
 420 425 430

Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) para su uso en el tratamiento de hipercolesterolemia en un paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) que tiene una concentración de C-LDL en suero superior o igual a 70 mg/dL a pesar de tomar una dosis diaria estable de estatina durante al menos 4 semanas, y antecedentes de enfermedad cardiovascular documentada,
- en donde el inhibidor de PCSK9 es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a PCSK9 humano y comprende una HCVR y una LCVR que tienen las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOs: 1 y 6, respectivamente.
- 10 2. El inhibidor de PCSK9 para su uso de la reivindicación 1, en donde el diagnóstico de HFhe se hace o por genotipificación o criterios clínicos, y en donde los criterios clínicos es o los Criterios de Diagnóstico del Simon Broome Register para Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica, o los criterios de la OMS/Dutch Lipid Network con una puntuación >8.
- 15 3. El inhibidor de PCSK9 para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a PCSK9 se administra al paciente a una dosis de 75 mg a una frecuencia de una vez cada dos semanas.
4. El inhibidor de PCSK9 para su uso de la reivindicación 3, en donde:
- (a) la dosis de 75 mg se mantiene si el C-LDL del paciente medido después de cinco o más dosis es inferior a 70 mg/dL; y
- 20 (b) la dosis de 75 mg se interrumpe si el C-LDL del paciente medido después de cinco o más dosis sigue siendo superior o igual a 70 mg/dL, y el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a PCSK9 se administra posteriormente al paciente a una dosis de 150 mg a una frecuencia de una vez cada dos semanas.
5. El inhibidor de PCSK9 para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a PCSK9 se administra al paciente a una dosis de 150 mg a una frecuencia de una vez cada dos semanas.
- 25 6. El inhibidor de PCSK9 para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el inhibidor de PCSK9 se administra al paciente en combinación con la dosis diaria de estatina estable.
7. El inhibidor de PCSK9 para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la dosis diaria estable de estatina comprende una dosis diaria de 40 mg a 80 mg de atorvastatina, una dosis diaria de 20 mg a 40 mg de rosuvastatina, o una dosis diaria de 80 mg de simvastatina.
- 30 8. El inhibidor de PCSK9 para su uso de la reivindicación 6 o 7, en donde el inhibidor de PCSK9 se administra al paciente en combinación adicional con al menos otra terapia hipolipemiente.
9. El inhibidor de PCSK9 para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el paciente tiene una o más de las indicaciones seleccionadas del grupo que consiste en diabetes de tipo 2, hipertensión arterial, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico.
- 35 10. El inhibidor de PCSK9 para su uso de la reivindicación 9, en donde el paciente tiene diabetes de tipo 2.
11. El inhibidor de PCSK9 para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el inhibidor de PCSK9 mejora al menos un parámetro asociado a hipercolesterolemia seleccionado del grupo que consiste en:
- (a) reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) del paciente en al menos 40 %;
- 40 (b) reducción de la apolipoproteína B (ApoB) del paciente en al menos 30 %;
- (c) reducción del colesterol no de las lipoproteínas de alta densidad (C no HDL) del paciente en al menos 40 %;
- (d) reducción del colesterol total del paciente en al menos 20 %;
- (e) aumento del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) del paciente en al menos 3 %;
- (f) reducción de los triglicéridos del paciente en al menos 5 %;
- 45 (g) reducción de la lipoproteína a (Lp(a)) del paciente en al menos 20 %; y
- (h) aumento de la apolipoproteína A-1 del paciente en al menos 1 %.

FH I

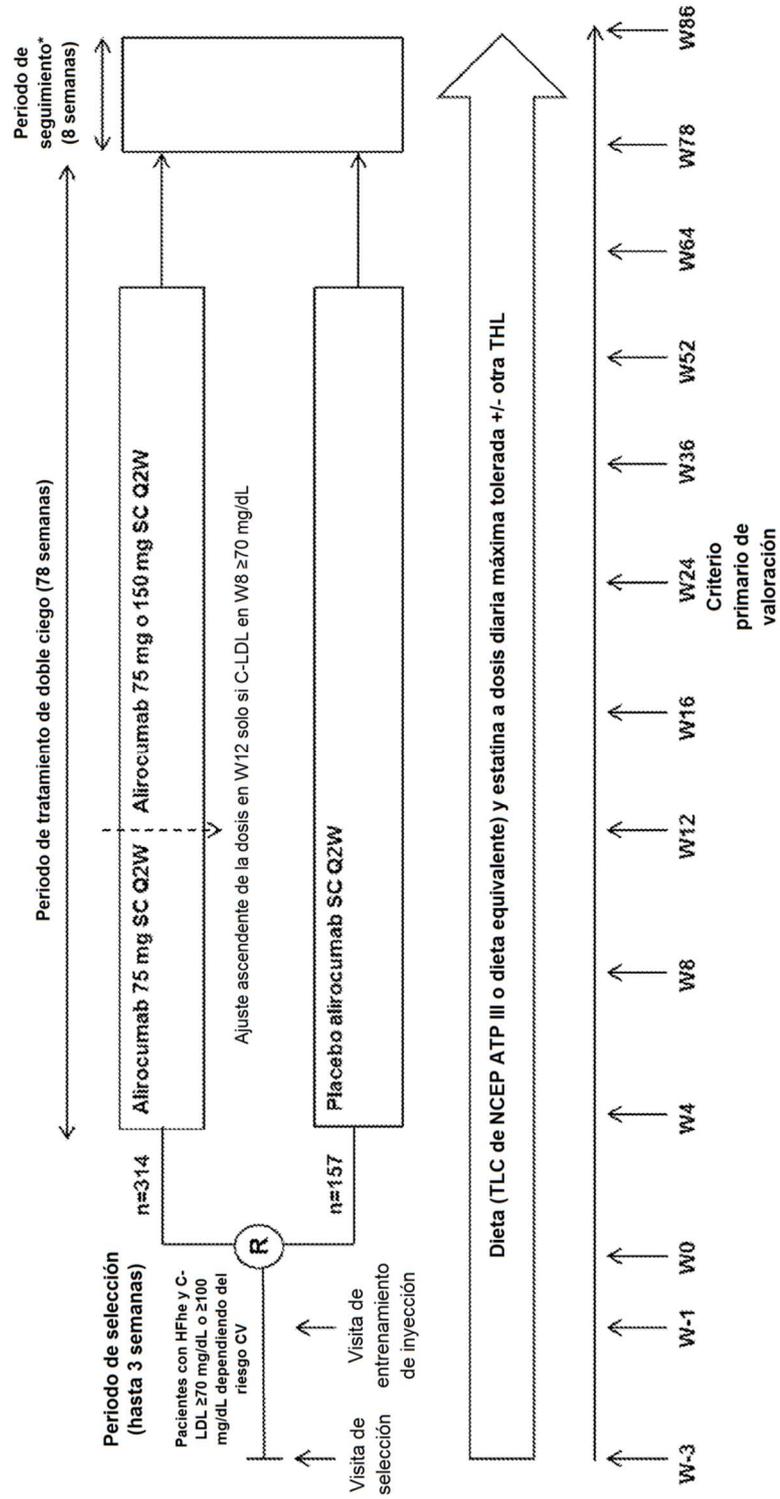


Fig. 1

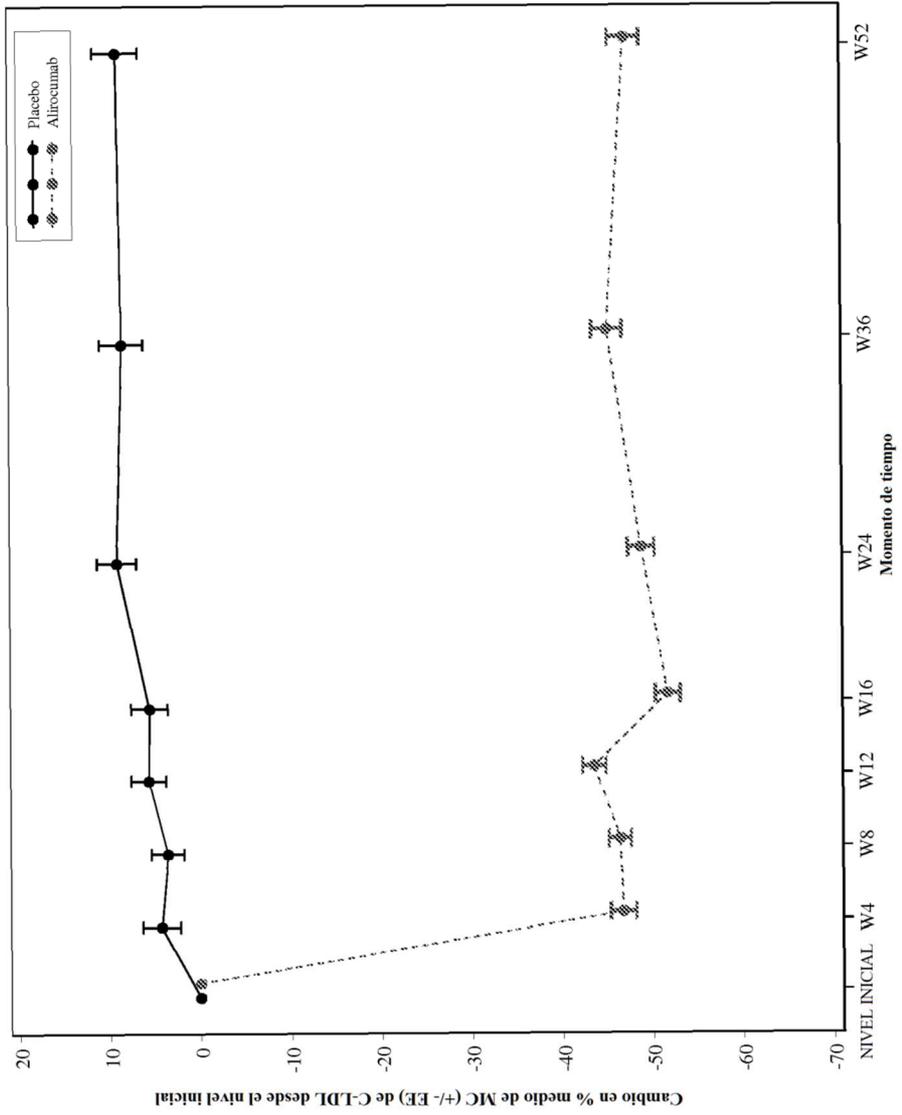


Fig. 2

FHII

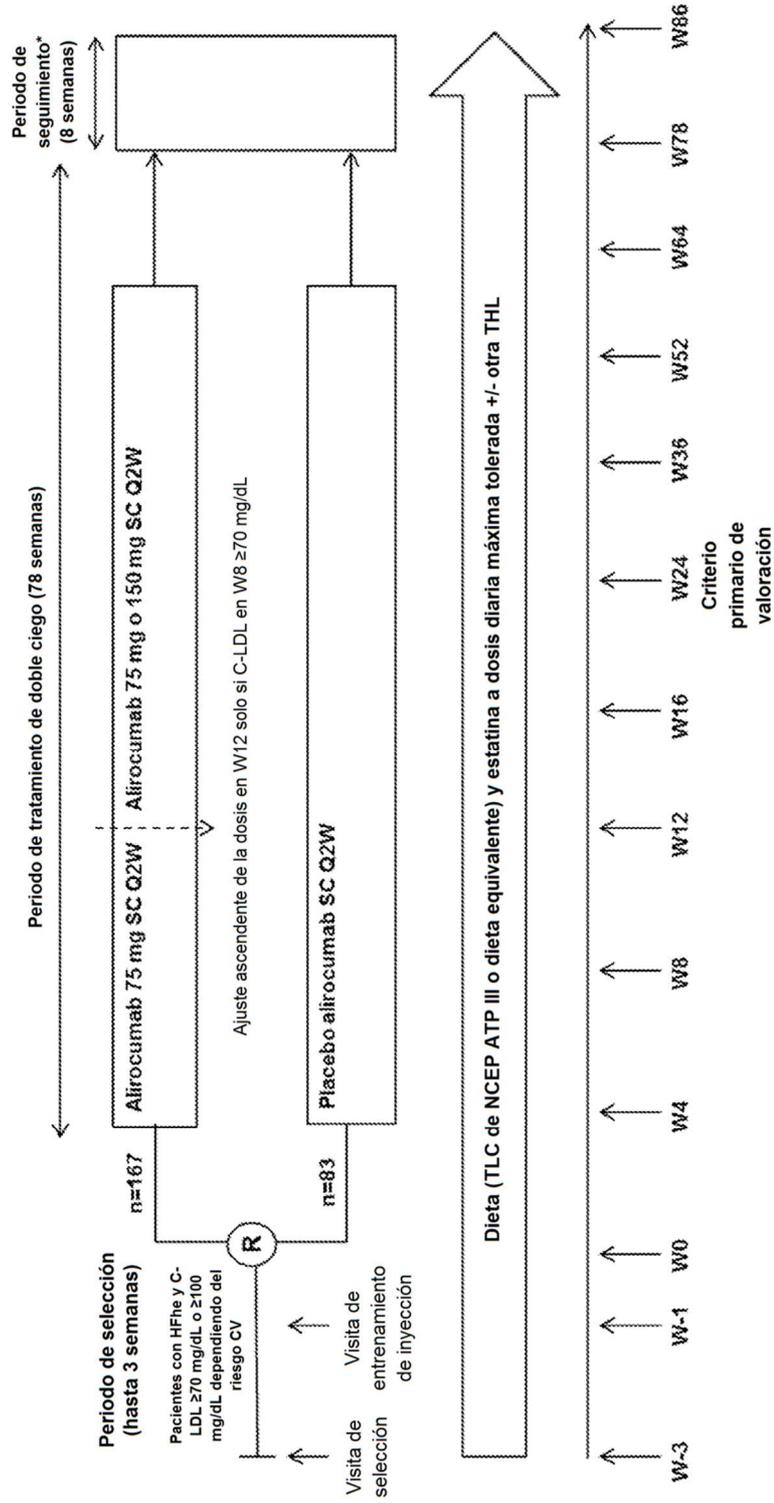


Fig. 3

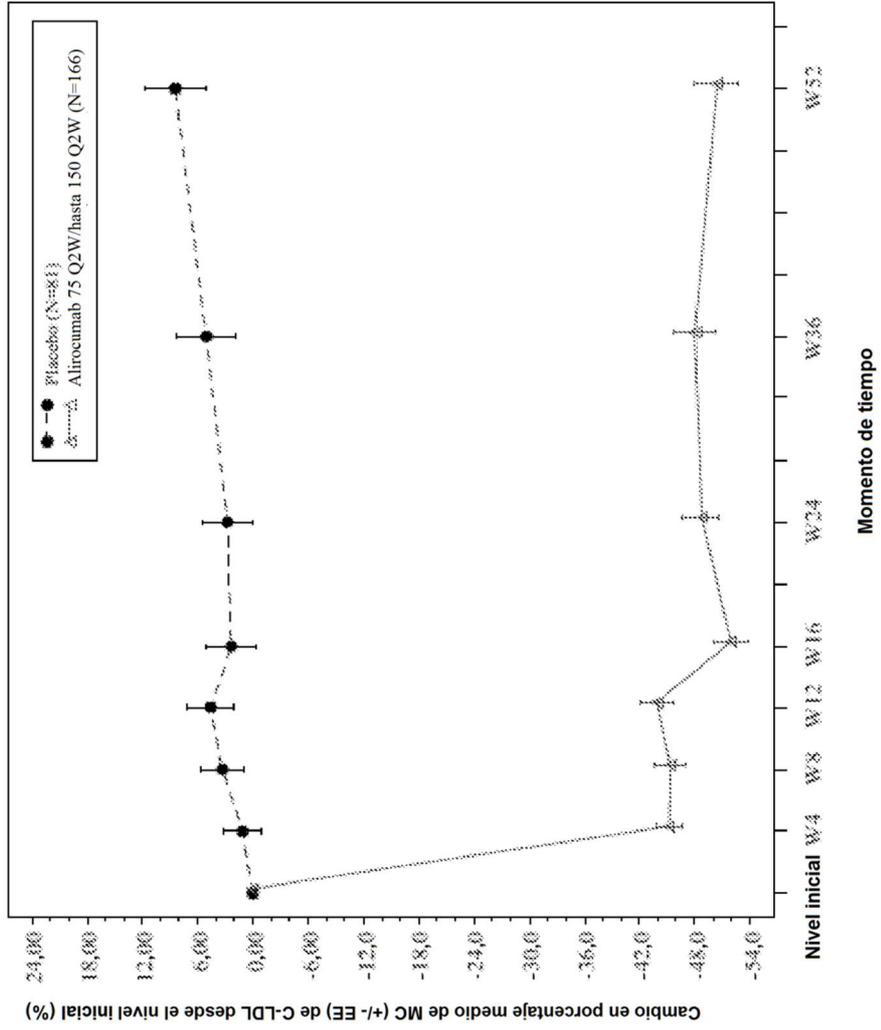


Fig. 4

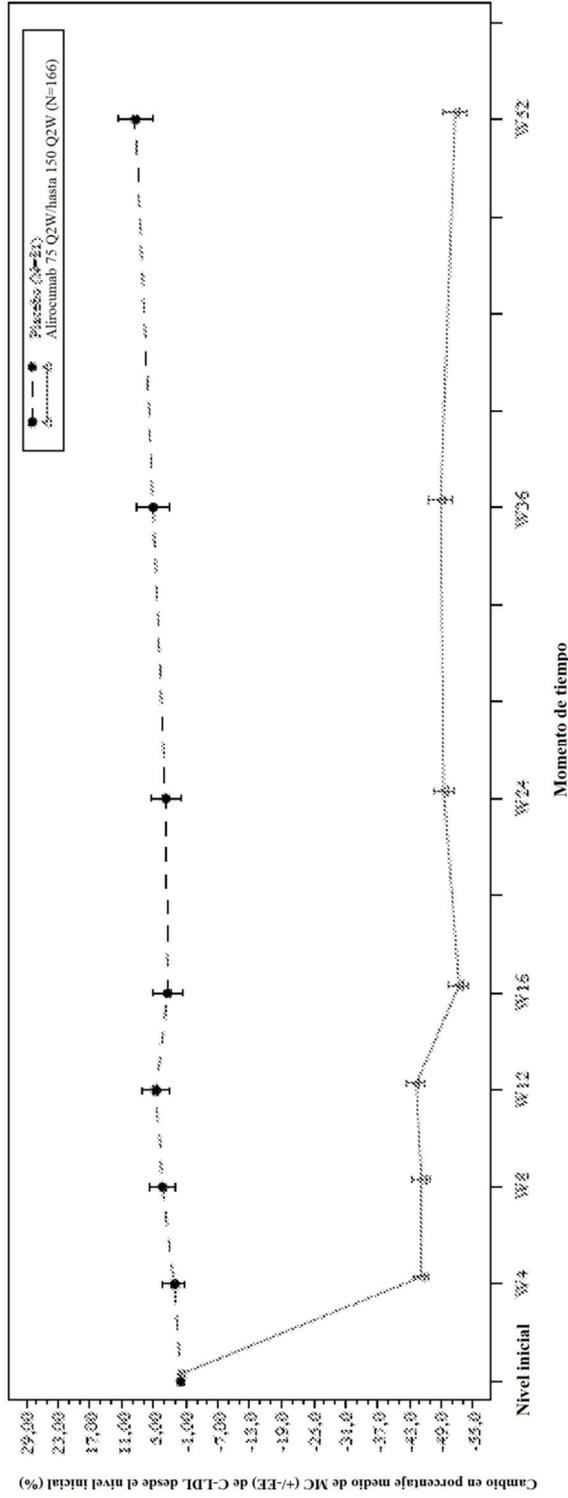


Fig. 5

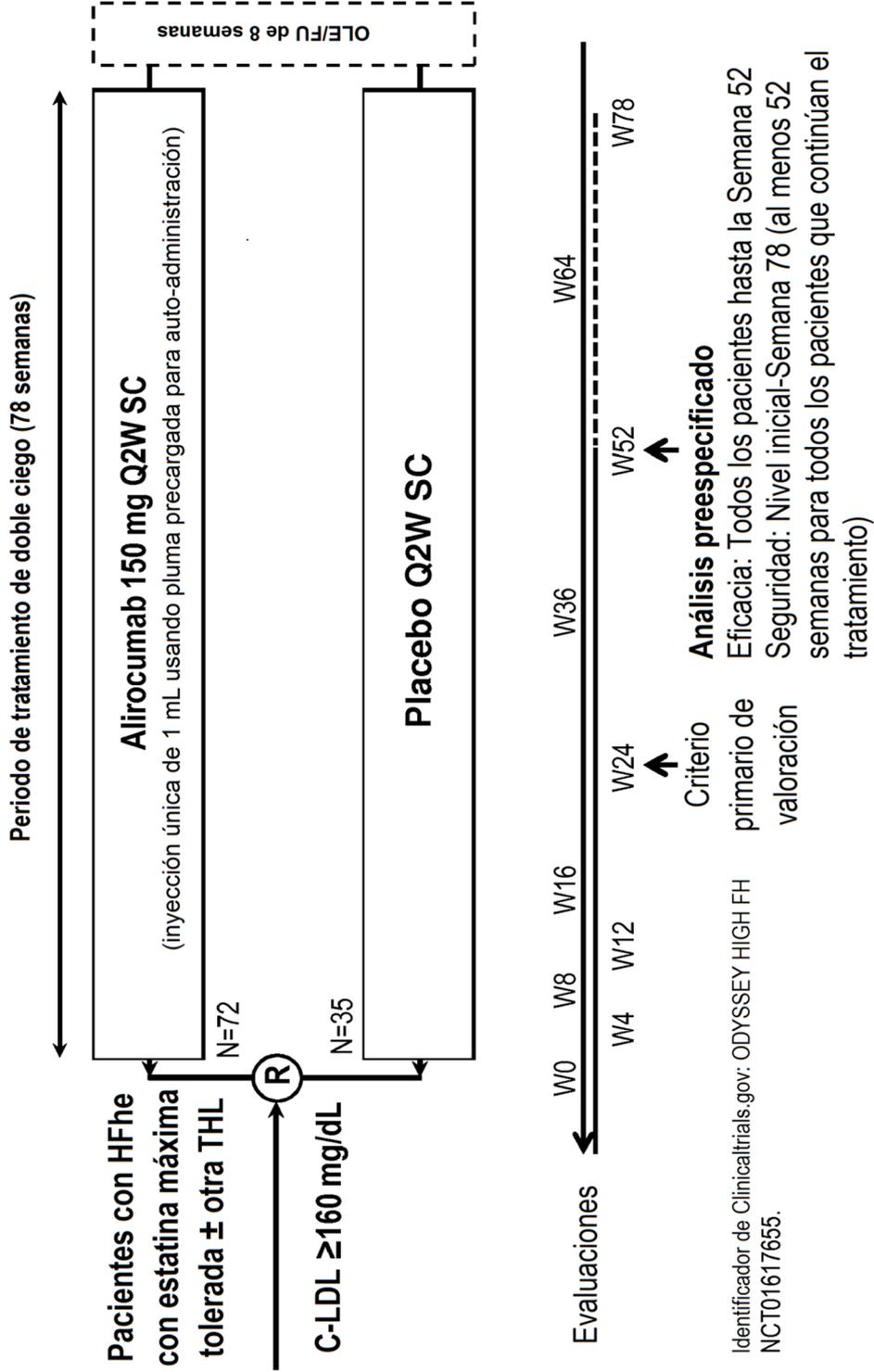


Fig. 6

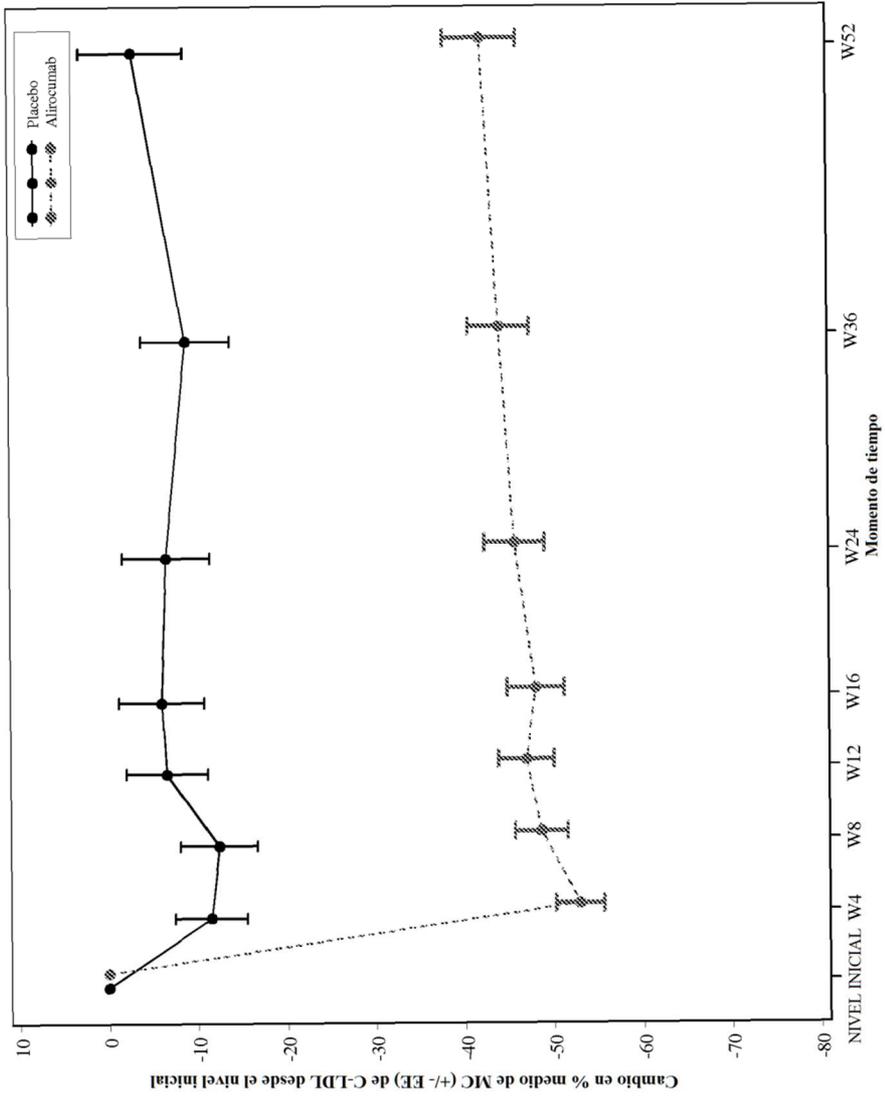


Fig. 7

C-LDL alcanzado con el tiempo con terapia de fondo de estatina máxima tolerada ± otra THL

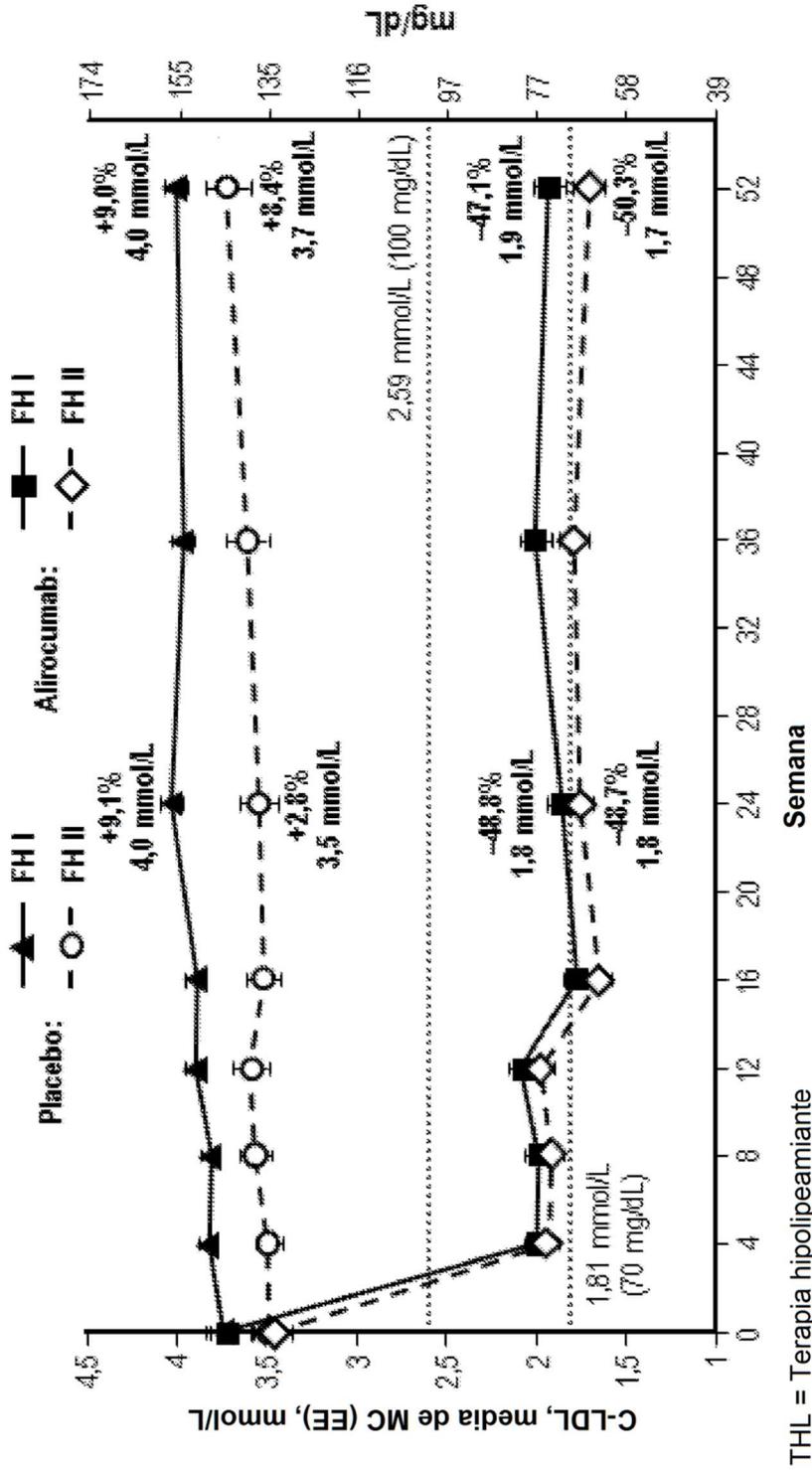


Fig. 8

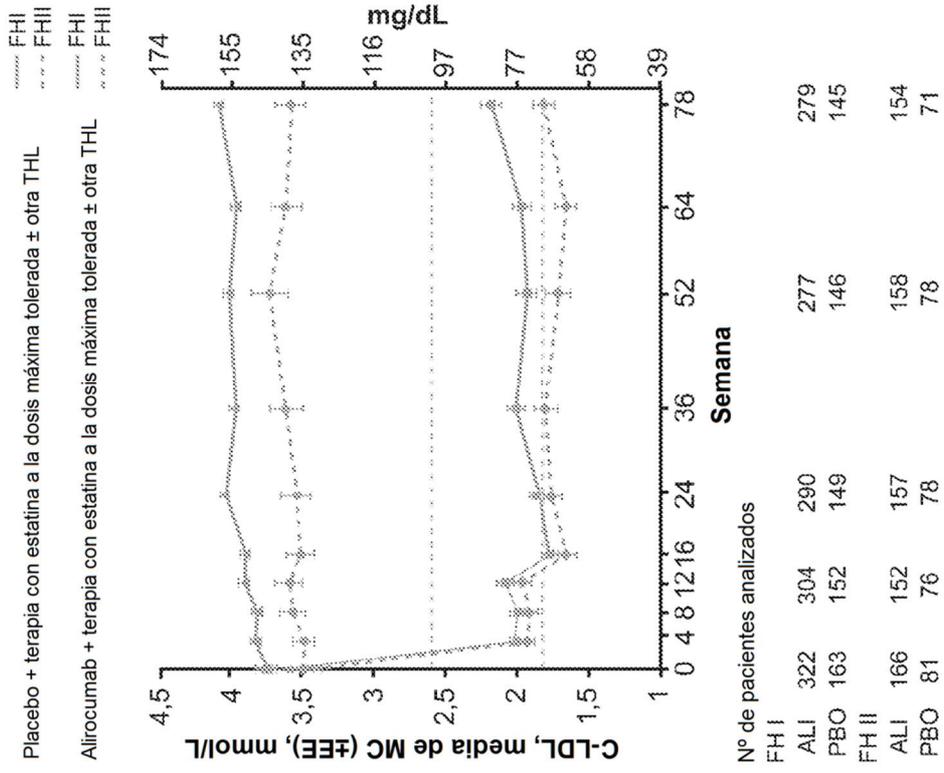


Fig. 9

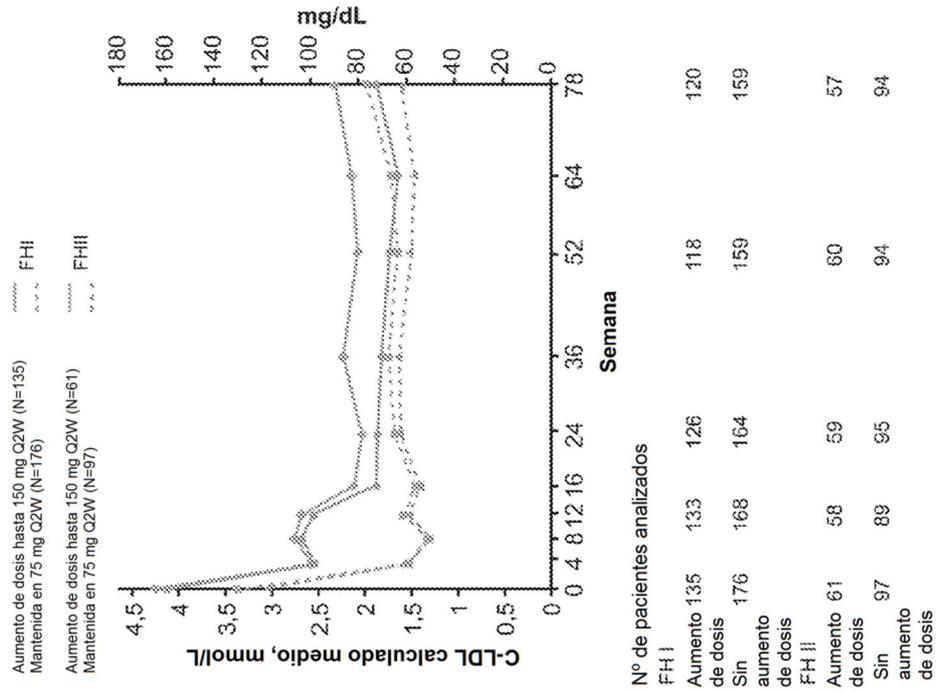


Fig. 10

A.

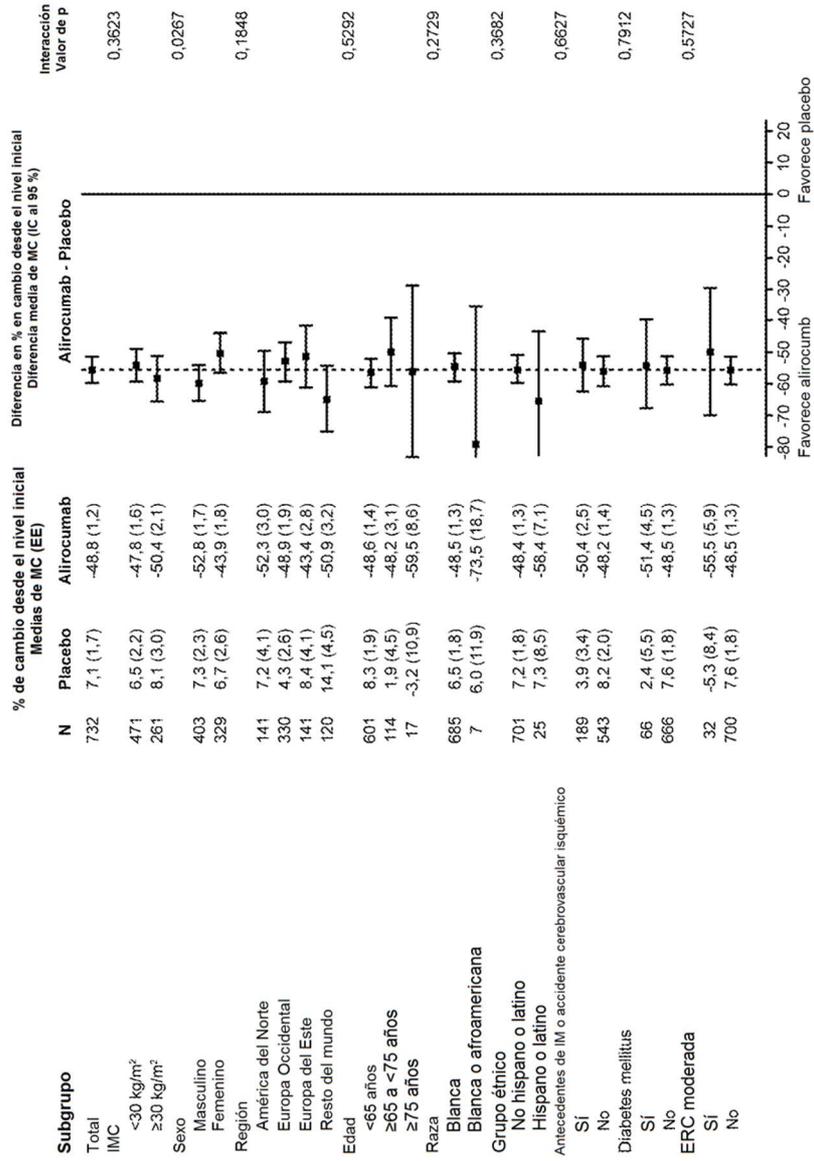
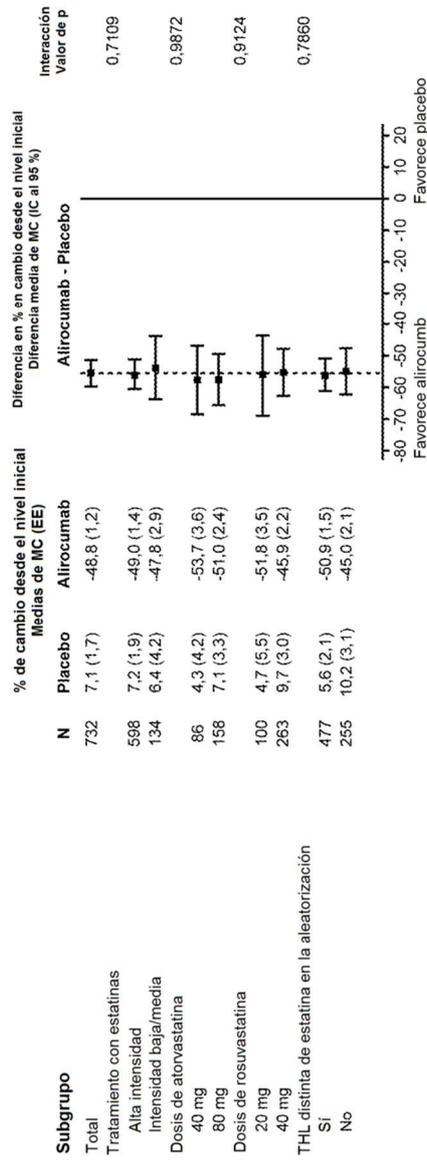


Fig. 11

B.



C.

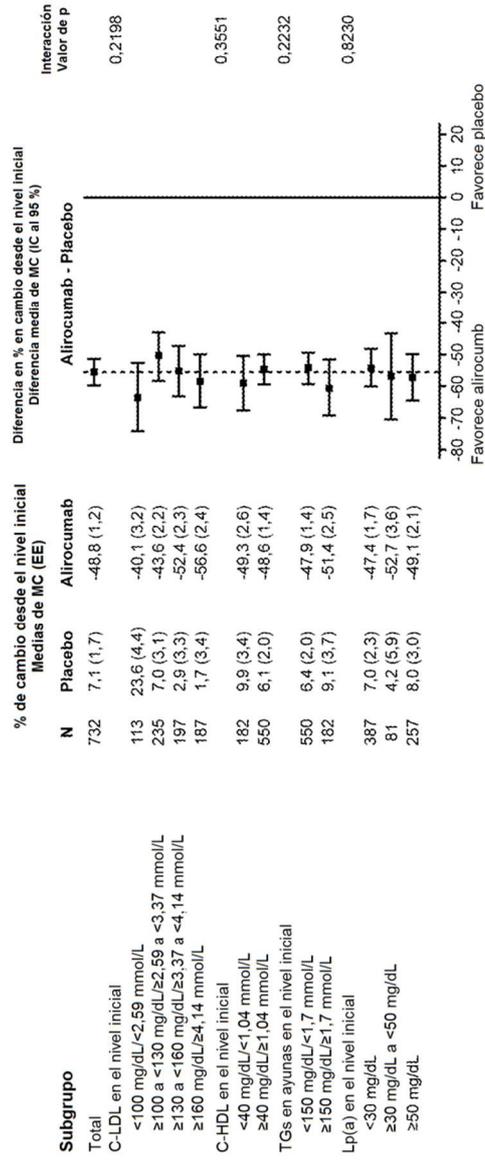


Fig. 11 (cont.)

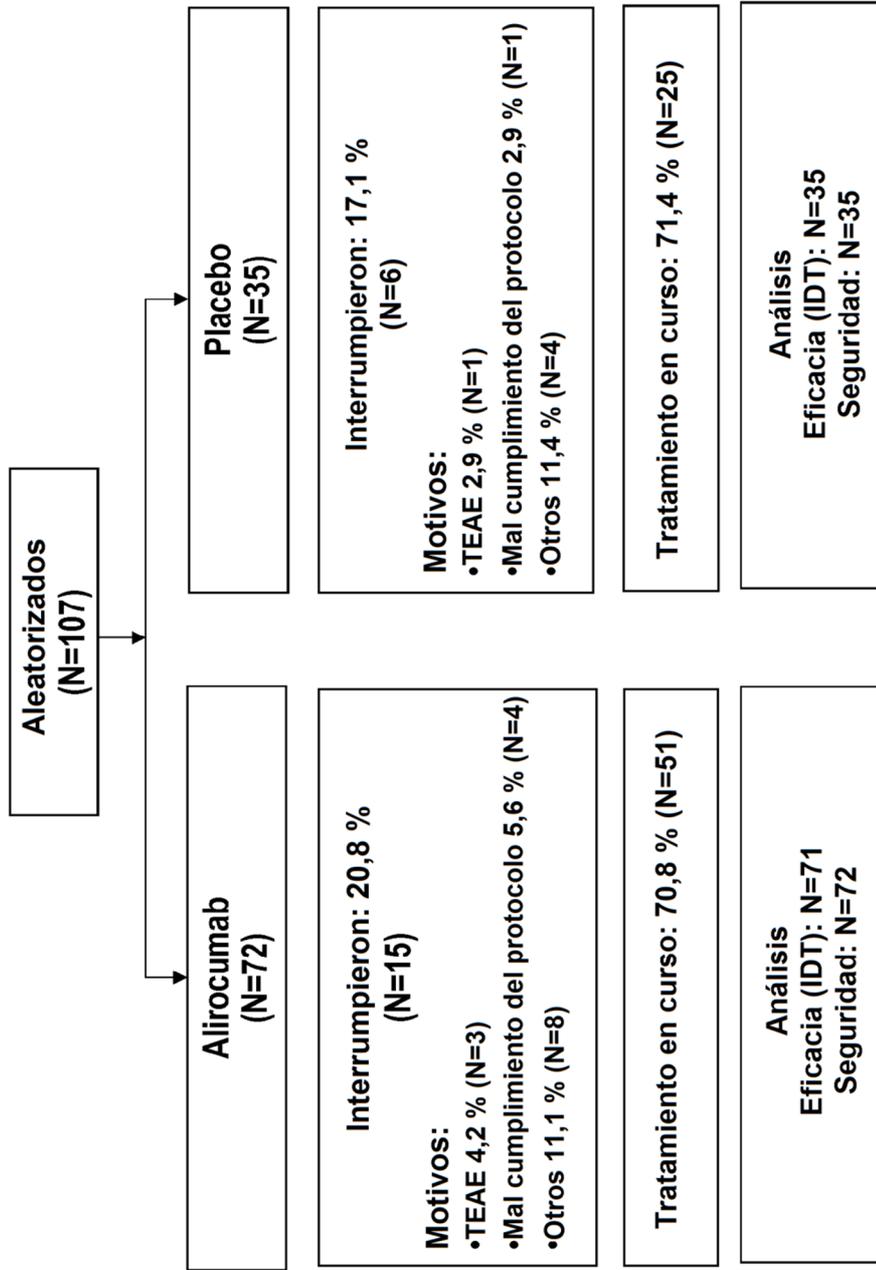
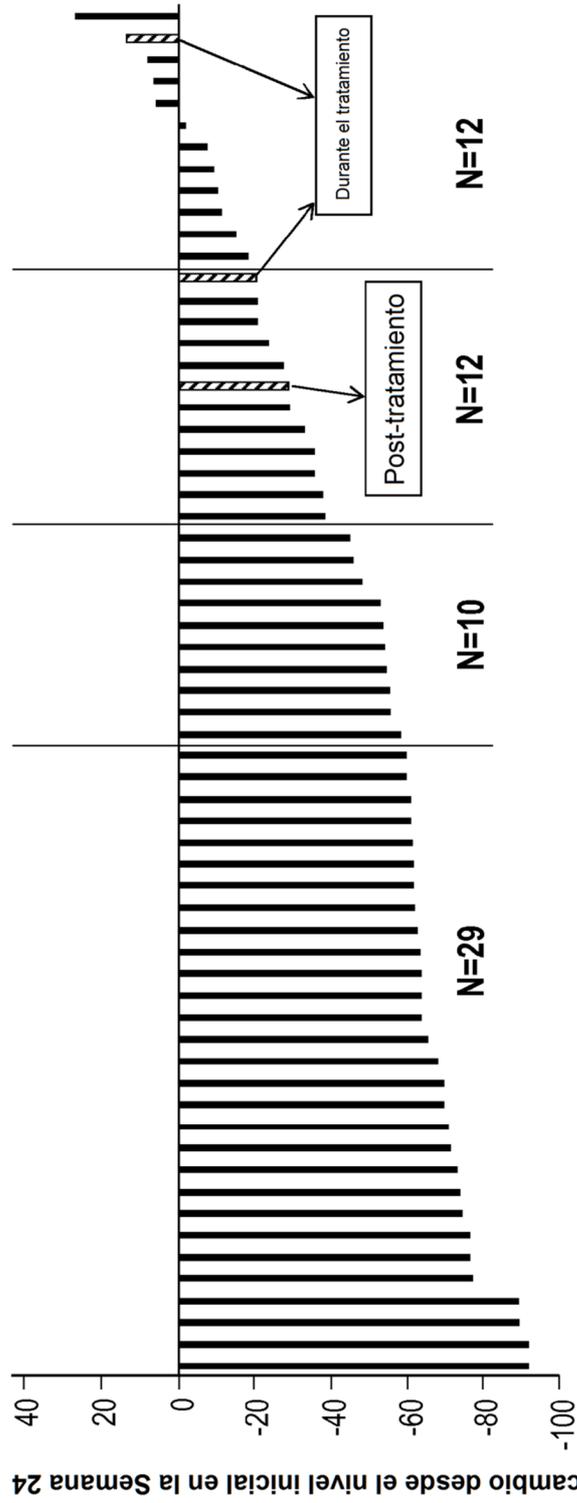


Fig. 12



Rayado = Datos de sitio cuestionable
Dos pacientes adicionales con alirocumab no tuvieron valores de C-LDL calculado en la Semana 24.

Fig. 13

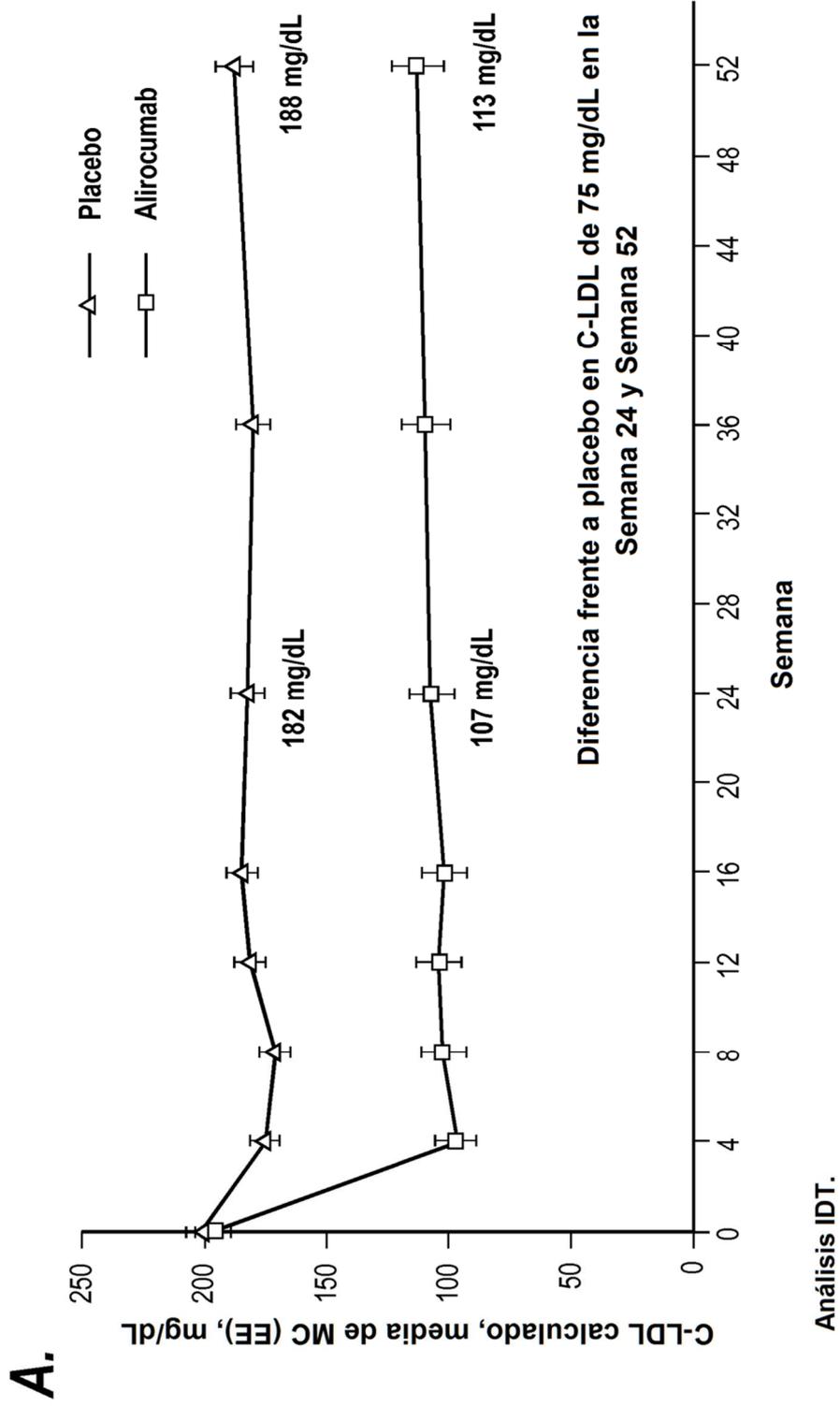


Fig. 14

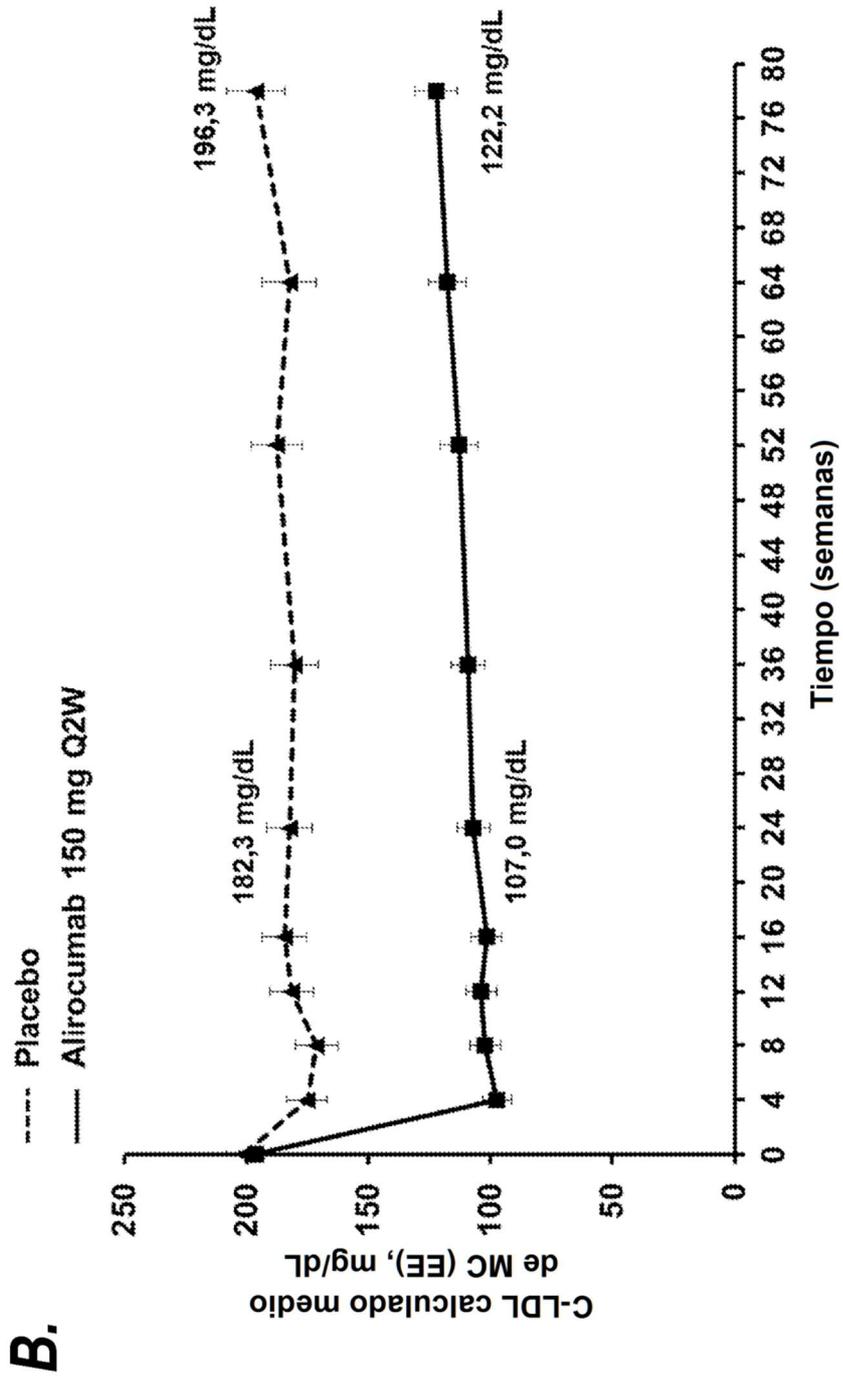


Fig. 14 (cont.)