

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 911**

51 Int. Cl.:

C12N 15/113 (2010.01)

A61K 31/713 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2017 PCT/US2017/057218**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2018 WO18075658**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2017 E 17800976 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2024 EP 3529360**

54 Título: **Métodos para prevenir episodios cardiovasculares mediante la reducción proteica de la proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (pcsk9)**

30 Prioridad:

18.10.2016 US 201662409816 P

14.11.2016 US 201662422028 P

16.03.2017 US 201762472525 P

25.08.2017 US 201762550426 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2024

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

WIJNGAARD, PETER y

KALLEND, DAVID

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 982 911 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 para prevenir episodios cardiovasculares mediante la reducción proteica de la proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (pcsk9)

5

Descripción

Campo técnico de la invención

10 La presente solicitud se refiere al uso de un agente de interferencia de ARN (iARN) que inhibe la síntesis de PCSK9 en métodos profilácticos o terapéuticos para sujetos que lo necesiten, en donde el agente de iARN debe administrarse en una determinada pauta posológica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (ECVA) siguen siendo un desafío para la salud mundial. La aterosclerosis, un proceso patológico sistemático caracterizado por la acumulación de depósitos grasos, células inflamatorias y tejido cicatricial dentro de las paredes de las arterias, es la causa subyacente de la mayoría de los episodios cardiovasculares clínicos. Si bien se han desarrollado diversos tipos de tratamientos y medidas preventivas, la reducción del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) sigue siendo una estrategia demostrada para combatir la ECVA. Con este fin, las estatinas son una terapia ampliamente utilizada para reducir los niveles de lípidos, pero muchos sujetos en riesgo continúan teniendo niveles elevados de LDL-C.

20

Recientemente se ha identificado la proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9) como diana para reducir los niveles de LDL-C. La PCSK9 es miembro de la familia de las subtilisina serina proteasas y se ha mostrado que desempeña una función en el metabolismo del colesterol.

25

El documento WO2014089313A1 se refiere a agentes de iARN que se dirigen al gen de la PCSK9 y a métodos para utilizar dichos agentes de iARN para inhibir la expresión de PCSK9.

30

Ladeiras-Lopes Ricardo *et al.*, "Atherosclerosis: Recent trials, new targets and future directions", *International Journal of Cardiology* (20150508), vol. 192, páginas 72-81 es una revisión de los enfoques farmacológicos en la aterosclerosis.

35

Se han desarrollado anticuerpos monoclonales que bloquean la PCSK9 y se ha demostrado que reducen los niveles circulantes de PCSK9 y las concentraciones de LDL-C. No obstante, los anticuerpos monoclonales de PCSK9 tienen un efecto de corta duración, lo que puede causar importantes cargas administrativas y económicas.

40

Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de tratamientos eficaces o medidas preventivas destinadas a reducir los niveles de LDL-C y, en última instancia, tratar o prevenir la ECVA.

SUMARIO DE LA INVENCION

45

La presente invención proporciona un agente de interferencia de ácido ribonucleico (iARN) para su uso en (i) el tratamiento de una enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), un riesgo equivalente de ECVA, un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (ECV), hipercolesterolemia familiar heterocigótica o hipercolesterolemia familiar homocigótica en un sujeto, o (ii) la prevención de un episodio cardiovascular o la prevención del desarrollo de una ECVA en un sujeto;

50

en donde el agente de iARN es un ácido ribonucleico bicatenario que comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido que forman una región bicatenaria, comprendiendo la hebra de antisentido la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 3 y comprendiendo la hebra de sentido la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 4, en donde la SEQ ID NO: 3 es 5'-asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa-3', en la que a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato, y la SEQ ID NO: 4 es 5'-csusagacCfuGfudTuugcuuuugu-3', en la que a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U, respectivamente; dT es 2'-desoxitimidina; y s es un enlace fosforotioato, y en donde el ácido ribonucleico bicatenario tiene un ligando GalNAc triantenario unido covalentemente; y

55

60

en donde el agente de iARN se va a administrar como una inyección subcutánea en una pauta posológica que comprende una fase de carga seguida de una fase de mantenimiento, en donde la fase de carga comprende administrar el agente de iARN como al menos dos dosis separadas por un intervalo de tiempo, en donde el intervalo de tiempo es de aproximadamente 90 días.

Por lo tanto, la presente solicitud se refiere al uso de un agente de interferencia de ARN (iARN) que inhibe la síntesis de PCSK9 en métodos profilácticos o terapéuticos para sujetos que lo necesiten.

5 En un aspecto de la misma, la presente invención se refiere a dicho agente de interferencia de ARN (iARN) para su uso en un método para reducir el LDL-C en un sujeto.

En otro aspecto de la misma, la presente invención se refiere a dicho agente de interferencia de ARN (iARN) para su uso en un método para prevenir un episodio cardiovascular en un sujeto.

10

En determinadas realizaciones de los mismos, el sujeto puede tener ECVA, riesgo equivalente de ECVA, un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (ECV), hipercolesterolemia familiar heterocigótica o hipercolesterolemia familiar homocigótica, necesita reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad o, de otro modo, tiene un trastorno que se beneficiaría de una reducción del LDL-C.

15

En un aspecto adicional de la misma, la presente invención se refiere a dicho agente de interferencia de ARN (iARN) para su uso en un método para prevenir la aparición de ECVA.

20

En otro aspecto de la misma, la presente invención se refiere a dicho agente de interferencia de ARN (iARN) para su uso en un método para tratar a un sujeto que tiene ECVA, riesgo equivalente de ECVA, un riesgo elevado de ECV, hipercolesterolemia familiar heterocigótica, hipercolesterolemia familiar homocigótica o que necesite reducir el LDL-C.

25

En determinadas realizaciones de la misma, los métodos son para tratar el síndrome coronario agudo y/o niveles elevados de LDL-C.

En algunas realizaciones de la misma, el sujeto puede tener un LDL-C inicial superior a aproximadamente 70 mg/dl, tal como aproximadamente 100 mg/dl.

30

Al sujeto se le administran múltiples dosis del agente de iARN, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

35

En determinadas realizaciones de la misma, los métodos comprenden evaluar al sujeto antes de la administración del agente de iARN. La evaluación puede comprender medir uno o más parámetros bioquímicos del sujeto, incluidos parámetros lipídicos. Los ejemplos de parámetros que pueden medirse antes de la administración del agente de iARN incluyen niveles de LDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), PCSK9, colesterol total, triglicéridos, colesterol no HDL-C, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-C), apolipoproteína A1 (Apo-A1), apolipoproteína B (Apo-B), lipoproteína (a) (Lp(a)), proteína C reactiva (PCR), hemoglobina glucosilada A1c, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, aminotransferasa alcalina, creatina cinasa y bilirrubina total. En algunas realizaciones, la evaluación del sujeto antes de la administración del agente de iARN proporciona una medición inicial de los parámetros bioquímicos. En determinadas realizaciones, la evaluación del sujeto antes de la administración del agente de iARN determina y/o influye en la administración del agente de iARN, tal como la cantidad del agente de iARN, el momento de la administración del agente de iARN, etc.

45

En determinadas realizaciones de la misma, los métodos comprenden evaluar al sujeto entre una o más de las dosis del agente de iARN. La evaluación puede comprender realizar mediciones de uno o más parámetros bioquímicos del sujeto, incluidos parámetros lipídicos. Los ejemplos de parámetros que pueden medirse entre una o más de las dosis del agente de iARN incluyen niveles de LDL-C, HDL-C, PCSK9, colesterol total, triglicéridos, no-HDL-C, VLDL-C, Apo-A1, Apo-B, Lp(a), PCR, hemoglobina glucosilada A1c, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, aminotransferasa alcalina, creatina cinasa y bilirrubina total. En algunas realizaciones, los resultados de la evaluación pueden determinar y/o influir en la administración posterior o administraciones posteriores del agente de iARN, tal como la cantidad del agente de iARN, el momento de administración del agente de iARN, etc.

55

En algunas realizaciones de la misma, la administración del agente de iARN reduce el nivel de LDL-C en más de aproximadamente un 20 % en comparación con un nivel inicial de LDL-C. En determinadas realizaciones, se mantiene una reducción del nivel de LDL-C superior a aproximadamente un 20 % en comparación con el nivel inicial durante, a los o hasta 15 días o más después de administrar el agente de iARN.

60

En algunas realizaciones de la misma, la administración del agente de iARN reduce el nivel de PCSK9 en más de aproximadamente un 25 % en comparación con un nivel inicial de PCSK9. En determinadas realizaciones, se mantiene una reducción del nivel de PCSK9 superior a aproximadamente un 25 % en comparación con el nivel inicial durante, a los o hasta 30 días o más después de administrar el agente de iARN.

En algunas realizaciones de la misma, el sujeto puede estar recibiendo un tratamiento hipolipemiante de base, tales como estatinas. En determinadas realizaciones, al sujeto se le administra el agente de iARN mientras continúa el tratamiento hipolipemiante de base. En determinadas realizaciones, el sujeto puede estar recibiendo un tratamiento con estatinas de máxima tolerancia. Como alternativa, el sujeto puede estar recibiendo ezetimiba o aféresis de LDL.

En otras realizaciones de la misma, el sujeto no está recibiendo un tratamiento hipolipemiante de base.

En determinadas realizaciones de la misma, el sujeto no tiene hepatopatía activa. Por ejemplo, el sujeto puede no presentar un nivel inicial de alanina aminotransferasa y/o aspartato aminotransferasa mayor de 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN). En algunas realizaciones, es posible que el sujeto no presente un nivel inicial de bilirrubina total superior a 1,5 veces el LSN.

La presente invención se ilustra adicionalmente con la siguiente descripción detallada y dibujos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra un agente de iARN según realizaciones de la invención. La figura 1 desvela las SEQ ID NO: 4, 3 y 3, respectivamente, en orden de aparición.

La figura 2 muestra un sumario del programa de dosificación utilizado en el estudio analizado en el ejemplo.

La figura 3 muestra el porcentaje medio de cambio de LDL-C hasta el día 360 después de la administración individual del agente de iARN el día 1 como una dosis de 200 mg, una dosis de 300 mg y una dosis de 500 mg, según realizaciones de la invención.

La figura 4 muestra el porcentaje medio de cambio ajustado al tiempo del LDL-C hasta el día 360 después de la administración individual del agente de iARN el día 1 como una dosis de 200 mg, una dosis de 300 mg y una dosis de 500 mg, y después de la administración del agente de iARN el día 1 y el día 90 como una dosis de 100 mg, una dosis de 200 mg y una dosis de 300 mg, según realizaciones de la invención.

La figura 5 muestra el cambio absoluto ajustado al tiempo del LDL-C hasta el día 360 después de la administración individual del agente de iARN el día 1 como una dosis de 200 mg, una dosis de 300 mg y una dosis de 500 mg, y después de la administración del agente de iARN el día 1 y el día 90 como una dosis de 100 mg, una dosis de 200 mg y una dosis de 300 mg, según realizaciones de la invención.

Las figuras 6A-6B muestran el porcentaje de cambio de LDL-C entre el valor inicial y el día 270 (figura 6A) y entre el valor inicial y el día 360 (figura 6B) de los pacientes individuales después de la administración individual del agente de iARN el día 1 como una dosis de 200 mg, una dosis de 300 mg y una dosis de 500 mg, según realizaciones de la invención.

La figura 7 muestra el porcentaje medio de cambio de LDL-C hasta el día 360 después de la administración del agente de iARN el día 1 y el día 90 como una dosis de 100 mg, una dosis de 200 mg y una dosis de 300 mg, según realizaciones de la invención.

La figura 8 muestra el porcentaje de cambio de LDL-C entre el valor inicial y el día 180 de los pacientes individuales después de la administración del agente de iARN el día 1 y el día 90 como una dosis de 300 mg, según realizaciones de la invención.

Las figuras 9A-9B muestran el porcentaje de cambio de LDL-C entre el valor inicial y el día 270 (figura 9A) y entre el valor inicial y el día 360 (figura 9B) de los pacientes individuales después de la administración del agente de iARN el día 1 y el día 90 como una dosis de 100 mg, una dosis de 200 mg y una dosis de 300 mg, según realizaciones de la invención.

Las figuras 10A-10C muestran el cambio de LDL-C desde el inicio hasta el día 180 para cada paciente asignado aleatoriamente al grupo de placebo de dos dosis (61 pacientes) (figura 10A); el cambio de LDL-C desde el inicio hasta el día 180 para cada paciente asignado al azar al agente de iARN de 300 mg en dos dosis (59 pacientes) (figura 10B); y el cambio de LDL-C desde el inicio hasta el día 240 para cada paciente asignado aleatoriamente al grupo de agente de iARN de 300 mg en dos dosis (59 pacientes) (figura 10C), según realizaciones de la invención. Las líneas discontinuas representan reducciones de LDL-C de 39 mg por decilitro y 78 mg por decilitro (para convertir los valores de colesterol a milimoles por litro, multiplicar por 0,02586).

Las figuras 11A-11B muestran el porcentaje de cambio de LDL-C desde el valor inicial hasta el día 90 y el día 270 de pacientes individuales después de la administración del agente de iARN el día 1 como una dosis de 300 mg (figura 11A) o después de la administración del agente de iARN el día 1 y el día 90 como una dosis de 300 mg (figura 11B), según realizaciones de la invención.

La figura 12 muestra el porcentaje medio de cambio de los niveles de PCSK9 hasta el día 270 después de la administración individual del agente de iARN el día 1 como una dosis de 200 mg, una dosis de 300 mg y una dosis de 500 mg, según realizaciones de la invención.

La figura 13 muestra el porcentaje medio de cambio de los niveles de PCSK9 hasta el día 270 después de la administración del agente de iARN el día 1 y el día 90 como una dosis de 100 mg, una dosis de 200 mg y una dosis de 300 mg, según realizaciones de la invención.

La figura 14 muestra resultados modelados de LDL-C hasta 22 meses después de la administración del agente de iARN administrado dos o tres veces al año como una dosis de 300 mg, según realizaciones de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se basa, al menos en parte, en el uso de moléculas de ARN de interferencia pequeño (ARNip) como medio para reducir los niveles de proteína PCSK9, lo que a su vez reduce los niveles de LDL-C. A través de la interferencia del ARN, el ARNip se une intracelularmente al complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), lo que le permite escindir el ARN mensajero (ARNm) que codifica PCSK9. El ARNm escindido se degrada y, por lo tanto, no está disponible para la traducción de proteínas, lo que da lugar a una disminución de los niveles de la proteína PCSK9 y, en consecuencia, disminución de los niveles de LDL-C.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un agente de interferencia de ácido ribonucleico (iARN) para su uso en (i) el tratamiento de una enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), un riesgo equivalente de ECVA, un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (ECV), hipercolesterolemia familiar heterocigótica o hipercolesterolemia familiar homocigótica en un sujeto, o (ii) la prevención de un episodio cardiovascular o la prevención del desarrollo de una ECVA en un sujeto;

en donde el agente de iARN es un ácido ribonucleico bicatenario que comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido que forman una región bicatenaria, comprendiendo la hebra de antisentido la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 3 y comprendiendo la hebra de sentido la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 4, en donde la SEQ ID NO: 3 es 5'-asCfsaAfaAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa-3', en la que a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato, y la SEQ ID NO: 4 es 5'-csusagacCfuGfudTuugcuuuugu-3', en la que a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U, respectivamente; dT es 2'-desoxitimidina; y s es un enlace fosforotioato, y en donde el ácido ribonucleico bicatenario tiene un ligando GalNAc triantenario unido covalentemente; y

en donde el agente de iARN se va a administrar como una inyección subcutánea en una pauta posológica que comprende una fase de carga seguida de una fase de mantenimiento, en donde la fase de carga comprende administrar el agente de iARN como al menos dos dosis separadas por un intervalo de tiempo, en donde el intervalo de tiempo es de aproximadamente 90 días.

Por consiguiente, en un aspecto de la presente invención, dicho agente de iARN es para usar en un método para reducir el LDL-C en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz, tal como una cantidad profilácticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz, de dicho agente de iARN. En un aspecto, la presente invención también proporciona dicho agente de iARN para usar en un método para prevenir un episodio cardiovascular en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz, tal como una cantidad profilácticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz, de dicho agente de iARN. Para estos métodos, el sujeto puede tener ECVA, riesgo equivalente de ECVA, un riesgo elevado de ECV, hipercolesterolemia familiar heterocigótica, hipercolesterolemia familiar homocigótica o necesita reducir el LDL-C.

Además, en un aspecto, la presente invención proporciona dicho agente de iARN para usar en un método para prevenir la aparición de ECVA en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz, tal como una cantidad profilácticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz, de un agente de iARN.

Además, en un aspecto, la presente invención proporciona dicho agente de iARN para usar en un método para tratar a un sujeto que tiene ECVA, riesgo equivalente de ECVA, un riesgo elevado de ECV, hipercolesterolemia familiar heterocigótica, hipercolesterolemia familiar homocigótica o que necesite reducir el LDL-C. El método puede

comprender administrar al sujeto una cantidad eficaz, tal como una cantidad profilácticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz, de un agente de iARN.

5 Además, en un aspecto, la presente invención se refiere a dicho agente de iARN para usar en los métodos descritos en el presente documento, es decir, para usar en la reducción del LDL-C en un sujeto; prevención de un episodio cardiovascular en un sujeto; prevención del desarrollo de ECVA en un sujeto; y/o tratamiento de un sujeto que tiene ECVA, riesgo equivalente de ECVA, un riesgo elevado de ECV, hipercolesterolemia familiar heterocigótica, hipercolesterolemia familiar homocigótica o que necesite reducir el LDL-C.

10 En algunas realizaciones de la presente invención, el episodio cardiovascular puede ser un episodio cardiovascular adverso importante, que incluye, entre otros, muerte, infarto de miocardio no letal, isquemia recurrente grave, ictus, embolia pulmonar sintomática y hemorragia.

15 En algunas realizaciones, dicho agente de iARN se utiliza como se describe en el presente documento, en donde el método para reducir el LDL-C y/o prevenir un episodio cardiovascular puede dirigirse a sujetos que tienen ECVA o que tienen "riesgo equivalente de ECVA". En determinadas realizaciones, un sujeto puede tener un "riesgo equivalente de ECVA" si tiene uno o más de los siguientes: aterosclerosis sintomática, diabetes de tipo 2, hipercolesterolemia familiar, incluidos sujetos cuyo riesgo a los 10 años de un episodio cardiovascular evaluado por la puntuación de riesgo de Framingham (puntuación > 20 %) o equivalente tiene un LDL-C diana de <100 mg/dl. En algunas realizaciones, el sujeto puede tener hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

25 En algunas realizaciones, dicho agente de iARN es para usar como se describe en el presente documento, en donde el método para reducir el LDL-C y/o prevenir un episodio cardiovascular también puede estar dirigido a sujetos que presentan uno o más síntomas o factores de riesgo para tener ECVA, para tener "riesgo equivalente de ECVA" o que de otro modo tengan el potencial de desarrollar problemas de salud cardíaca. Dichos síntomas/factores de riesgo pueden incluir tener síndromes coronarios agudos; tener antecedentes de infarto de miocardio, angina estable o inestable, revascularización coronaria u otra revascularización arterial, ictus, ataque isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica de origen aterosclerótico; ser hombre; tener antecedentes familiares de enfermedad cardíaca, ECVA o riesgo equivalente de ECVA; padecer tabaquismo; estar físicamente inactivo; tener presión arterial alta; tener colesterolemia alta; tener diabetes o prediabetes; tener sobrepeso u obesidad; tener antecedentes de preeclampsia durante el embarazo; tener estrés y/o ira descontrolados; ser posmenopáusica; tener una dieta poco saludable, p. ej., una dieta rica en sal, grasas saturadas, grasas *trans*, colesterol y/o azúcares refinados; tener 55 años o más; tener apnea del sueño; tener anemia; o una combinación de los mismos. Por lo tanto, el método puede dirigirse, por ejemplo, a sujetos que son jóvenes pero que tienen antecedentes familiares de cardiopatías o sujetos que fuman, pero no tienen hipertensión arterial. En determinadas realizaciones, el método puede estar dirigido a sujetos que han padecido previamente un episodio cardíaco.

35 En algunas realizaciones, dicho agente de iARN se utiliza como se describe en el presente documento, en donde el método de la invención puede ser para reducir el LDL-C y/o prevenir un episodio cardiovascular en un sujeto que tiene hipercolesterolemia familiar heterocigótica, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz, tal como una cantidad profilácticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz, de un agente de iARN. En algunas realizaciones, dicho agente de iARN se utiliza como se describe en el presente documento, en donde el método de la invención puede ser para reducir el LDL-C y/o prevenir un episodio cardiovascular en un sujeto que tiene ECVA, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz, tal como una cantidad profilácticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz, de dicho agente de iARN. En algunas realizaciones, dicho agente de iARN se utiliza como se describe en el presente documento, en donde el método de la invención puede ser para reducir el LDL-C y/o prevenir un episodio cardiovascular en un sujeto que tiene riesgo equivalente de ECVA, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz, tal como una cantidad profilácticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz, de dicho agente de iARN. En algunas realizaciones, dicho agente de iARN se utiliza como se describe en el presente documento, en donde el método de la invención puede ser para reducir el LDL-C y/o prevenir un episodio cardiovascular en un sujeto que tiene hipercolesterolemia familiar homocigótica, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz, tal como una cantidad profilácticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz, de dicho agente de iARN. En algunas realizaciones, dicho agente de iARN se utiliza como se describe en el presente documento, en donde el método de la invención puede ser para tratar a un sujeto que tiene hipercolesterolemia familiar heterocigótica, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz, tal como una cantidad profilácticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz, de dicho agente de iARN. En algunas realizaciones, dicho agente de iARN se utiliza como se describe en el presente documento, en donde el método de la invención puede ser para tratar a un sujeto que tiene ECVA, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz, tal como una cantidad profilácticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz, de dicho agente de iARN. En algunas realizaciones, dicho agente de iARN se utiliza como se describe en el presente documento, en donde el método de la invención puede ser para tratar a un sujeto que tiene riesgo equivalente de ECVA, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz, tal como una cantidad profilácticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz, de dicho agente de iARN. En algunas realizaciones, dicho agente de iARN se utiliza como se describe en el presente documento, en donde el método de la invención puede ser para tratar a un sujeto que tiene hipercolesterolemia familiar homocigótica,

comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz, tal como una cantidad profilácticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz, de dicho agente de iARN. En estas realizaciones, dicho agente de iARN es un ácido ribonucleico bicatenario que comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido que forman una región bicatenaria, en la que la hebra de antisentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 3 y la hebra de sentido comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 4, como se define en las reivindicaciones adjuntas. Los sujetos pueden estar siguiendo una dieta diseñada para mejorar los niveles de lípidos y/o pueden estar siguiendo un tratamiento para reducir el LDL, tal como una estatina, ezetimiba o aféresis de LDL. En algunas realizaciones, el sujeto puede estar recibiendo un tratamiento con estatinas de máxima tolerancia. Además, los sujetos pueden requerir una reducción adicional del LDL-C.

En determinadas realizaciones, la administración del agente de iARN puede reducir el nivel de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, en más de aproximadamente un 20 %, o en más de aproximadamente un 25 %, o en más de aproximadamente un 30 %, o en más de aproximadamente un 35 %, o en más de aproximadamente un 40 %, o en más de aproximadamente un 45 %, o en más de aproximadamente un 50 %, o en más de aproximadamente un 55 % o en más de aproximadamente un 60 %.

En algunas realizaciones, la reducción del nivel de LDL-C después de que se administre el agente de iARN puede mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 15 días o más, o aproximadamente 20 días o más, o aproximadamente 30 días o más, o aproximadamente 40 días o más, o aproximadamente 50 días o más, o aproximadamente 60 días o más, o aproximadamente 70 días o más, o aproximadamente 80 días o más, o aproximadamente 90 días o más, o aproximadamente 100 días o más, o aproximadamente 110 días o más, o aproximadamente 120 días o más, o aproximadamente 130 días o más, o aproximadamente 140 días o más, o aproximadamente 150 días o más, o aproximadamente 160 días o más, o aproximadamente 170 días o más, o aproximadamente 180 días o más, o aproximadamente 190 días o más, o aproximadamente 200 días o más, o aproximadamente 210 días o más, o aproximadamente 220 días o más, o aproximadamente 230 días o más, o aproximadamente 240 días o más, o aproximadamente 250 días o más, o aproximadamente 260 días o más, o aproximadamente 270 días o más, o aproximadamente 280 días o más, o aproximadamente 290 días o más, o aproximadamente 300 días o más, o aproximadamente 310 días o más, o aproximadamente 320 días o más, o aproximadamente 330 días o más, o aproximadamente 340 días o más, o aproximadamente 350 días o más o aproximadamente 360 días o más después de la administración del agente de iARN.

La administración del agente de iARN en una dosis de aproximadamente 100 mg puede reducir el nivel de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, en más de aproximadamente un 15 % o en más de aproximadamente un 20 % para el día 15. Esta reducción de LDL-C puede mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 30 días, o aproximadamente 60 días, o aproximadamente 90 días o más. En algunas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 40 % el día 30 y mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 60 días, aproximadamente 90 días o más.

La administración del agente de iARN en una dosis de aproximadamente 200 mg puede reducir el nivel de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, en más de aproximadamente un 15 %, o en más de aproximadamente un 20 %, o en más de aproximadamente un 25 % o en más de aproximadamente un 30 % para el día 15. Esta reducción de LDL-C puede mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 30 días, o aproximadamente 60 días, o aproximadamente 90 días, o aproximadamente 120 días, o aproximadamente 150 días, o aproximadamente 180 días, o aproximadamente 210 días, o aproximadamente 240 días, o aproximadamente 270 días, o aproximadamente 300 días, o aproximadamente 330 días, o aproximadamente 360 días o más. En algunas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 40 % el día 30 y mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 60 días, aproximadamente 90 días o más. En determinadas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 30 % el día 15 y mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 30 días, aproximadamente 60 días, aproximadamente 90 días, aproximadamente 120 días, aproximadamente 150 días, o aproximadamente 180 días, o aproximadamente 210 días, o aproximadamente 240 días, o aproximadamente 270 días, o aproximadamente 300 días, o aproximadamente 330 días o aproximadamente 360 días. En determinadas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 25 % el día 180 o superior a aproximadamente un 25 % el día 270 o superior a aproximadamente un 30 % el día 360.

La administración del agente de iARN en una dosis de aproximadamente 300 mg puede reducir el nivel de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, en más de aproximadamente un 15 %, o en más de aproximadamente un 20 %, o en más de aproximadamente un 25 %, o en más de aproximadamente un 30 % o en más de aproximadamente un 40 % para el día 15. Esta reducción de LDL-C puede mantenerse durante, a los o

5 hasta aproximadamente 30 días, o aproximadamente 60 días, o aproximadamente 90 días, o aproximadamente 120 días, o aproximadamente 150 días, o aproximadamente 180 días, o aproximadamente 210 días, o aproximadamente 240 días, o aproximadamente 270 días, o aproximadamente 300 días, o aproximadamente 330 días, o aproximadamente 360 días o más. En algunas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 45 % el día 30 y mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 60 días, aproximadamente 90 días o más. En determinadas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 40 % el día 15 y mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 30 días, aproximadamente 60 días, aproximadamente 90 días, aproximadamente 120 días, aproximadamente 150 días o más. En algunas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 35 % el día 15 y mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 30 días, o aproximadamente 60 días, o aproximadamente 90 días, o aproximadamente 120 días, o aproximadamente 150 días, o aproximadamente 180 días, o aproximadamente 210 días o más. En algunas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 30 % el día 15 y mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 30 días, o aproximadamente 60 días, o aproximadamente 90 días, o aproximadamente 120 días, o aproximadamente 150 días, o aproximadamente 180 días, o aproximadamente 210 días, o aproximadamente 240 días, o aproximadamente 270 días, o aproximadamente 300 días, o aproximadamente 330 días, o aproximadamente 360 días o más. En determinadas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 35 % el día 180 o superior a aproximadamente un 30 % el día 270 o superior a aproximadamente un 30 % el día 360.

25 La administración del agente de iARN en una dosis de aproximadamente 500 mg puede reducir el nivel de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, en más de aproximadamente un 15 %, o en más de aproximadamente un 20 %, o en más de aproximadamente un 25 %, o en más de aproximadamente un 30 % o en más de aproximadamente un 40 % para el día 15. Esta reducción de LDL-C puede mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 30 días, o aproximadamente 60 días, o aproximadamente 90 días, o aproximadamente 120 días, o aproximadamente 150 días, o aproximadamente 180 días, o aproximadamente 210 días, o aproximadamente 240 días, o aproximadamente 270 días, o aproximadamente 300 días, o aproximadamente 330 días, o aproximadamente 360 días o más. En algunas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 50 % el día 30 y mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 60 días, aproximadamente 90 días o más. En determinadas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 40 % el día 15 y mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 30 días, aproximadamente 60 días, aproximadamente 90 días, aproximadamente 120 días, aproximadamente 150 días, aproximadamente 180 días o más. En algunas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 35 % el día 15 y mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 30 días, o aproximadamente 60 días, o aproximadamente 90 días, o aproximadamente 120 días, o aproximadamente 150 días, o aproximadamente 180 días, o aproximadamente 210 días, o aproximadamente 240 días o más. En algunas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 30 % el día 15 y mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 30 días, o aproximadamente 60 días, o aproximadamente 90 días, o aproximadamente 120 días, o aproximadamente 150 días, o aproximadamente 180 días, o aproximadamente 210 días, o aproximadamente 240 días, o aproximadamente 270 días, o aproximadamente 300 días o más. En determinadas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 40 % el día 180 o superior a aproximadamente un 30 % el día 270 o superior a aproximadamente un 30 % el día 360.

50 La administración de una segunda dosis de agente de iARN el día 90 puede reducir aún más el nivel de LDL-C en comparación con el nivel inicial de LDL-C. Por ejemplo, después de la administración de una dosis de aproximadamente 100 mg de agente de iARN el día 1, la administración de una dosis de aproximadamente 100 mg de agente de iARN el día 90 puede reducir el nivel de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, en más de aproximadamente un 40 % del día 104 al día 120 y/o al día 150; en más de aproximadamente un 35 % del día 104 al día 120, al día 150 y/o al día 180; en más de aproximadamente un 30 % del día 104 al día 120, al día 150, al día 180 y/o al día 210; en más de aproximadamente un 25 % del día 104 al día 120, al día 150, al día 180, al día 210, al día 240 y/o al día 270; en más de aproximadamente un 20 % del día 104 al día 120, al día 150, al día 180, al día 210, al día 240, al día 270, al día 300 y/o al día 330; y/o en más de aproximadamente un 10 % del día 104 al día 120, al día 150, al día 180, al día 210, al día 240, al día 270, al día 300, al día 330 y/o al día 360. En determinadas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 35 % el día 180 o superior a aproximadamente un 25 % el día 270 o superior a aproximadamente un 10 % el día 360.

60 Después de la administración de una dosis de aproximadamente 200 mg de agente de iARN el día 1, la administración de una dosis de aproximadamente 200 mg de agente de iARN el día 90 puede reducir el nivel de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, en más de aproximadamente un 45 % del día 104 al día 120 y/o al día 150; en más de aproximadamente un 40 % del día 104 al día 120, al día 150, al día 180, al día 210 y/o al día 240; en más de aproximadamente un 35 % del día 104 al día 120, al día 150, al día 180, al día 210, al día

240, al día 270 y/o al día 300; y/o en más de aproximadamente un 30 % o menos del día 104 al día 120, al día 150, al día 180, al día 210, al día 240, al día 270, al día 300, al día 330 y/o al día 360. En determinadas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 40 % el día 180 o superior a aproximadamente un 35 % el día 270 o superior a aproximadamente un 30 % el día 360.

Después de la administración de una dosis de aproximadamente 300 mg de agente de iARN el día 1, la administración de una dosis de aproximadamente 300 mg de agente de iARN el día 90 puede reducir el nivel de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, en más de aproximadamente un 50 % del día 104 al día 120, al día 150, al día 180 y/o al día 210; en más de aproximadamente un 40 % del día 104 al día 120, al día 150, al día 180, al día 210, al día 240, al día 270 y/o al día 300; en más de aproximadamente un 35 % del día 104 al día 120, al día 150, al día 180, al día 210, al día 240, al día 270, al día 300 y/o al día 310; y/o en más de aproximadamente un 30 % del día 104 al día 120, al día 150, al día 180, al día 210, al día 240, al día 270, al día 300, al día 330 y/o al día 360. En determinadas realizaciones, la reducción de LDL-C, en comparación con un nivel inicial de LDL-C, puede ser superior a aproximadamente un 50 % el día 180 o superior a aproximadamente un 40 % el día 270 o superior a aproximadamente un 30 % el día 360.

En determinadas realizaciones, la administración del agente de iARN puede reducir el nivel de PCSK9, en comparación con un nivel inicial de PCSK9, en más de aproximadamente un 25 %, o en más de aproximadamente un 30 %, o en más de aproximadamente un 35 %, o en más de aproximadamente un 40 %, o en más de aproximadamente un 45 %, o en más de aproximadamente un 50 %, o en más de aproximadamente un 55 %, o en más de aproximadamente un 60 %, o en más de aproximadamente un 65 %, o en más de aproximadamente un 70 %, o en más de aproximadamente un 75 %, o en más de aproximadamente un 80 %, o en más de aproximadamente un 85 %, o en más de aproximadamente un 90 % o en más de aproximadamente un 95 %.

En algunas realizaciones, la reducción del nivel de PCSK9 después de que se administre el agente de iARN puede mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 15 días o más, o aproximadamente 20 días o más, o aproximadamente 30 días o más, o aproximadamente 40 días o más, o aproximadamente 50 días o más, o aproximadamente 60 días o más, o aproximadamente 70 días o más, o aproximadamente 80 días o más, o aproximadamente 90 días o más, o aproximadamente 100 días o más, o aproximadamente 110 días o más, o aproximadamente 120 días o más, o aproximadamente 130 días o más, o aproximadamente 140 días o más, o aproximadamente 150 días o más, o aproximadamente 160 días o más, o aproximadamente 170 días o más, o aproximadamente 180 días o más, o aproximadamente 190 días o más, o aproximadamente 200 días o más, o aproximadamente 210 días o más, o aproximadamente 220 días o más, o aproximadamente 230 días o más, o aproximadamente 240 días o más, o aproximadamente 250 días o más, o aproximadamente 260 días o más, o aproximadamente 270 días o más, o aproximadamente 280 días o más, o aproximadamente 290 días o más, o aproximadamente 300 días o más, o aproximadamente 310 días o más, o aproximadamente 320 días o más, o aproximadamente 330 días o más, o aproximadamente 340 días o más, o aproximadamente 350 días o más o aproximadamente 360 días o más.

La administración del agente de iARN en una dosis de aproximadamente 100 mg puede reducir el nivel de PCSK9, en comparación con un nivel inicial de PCSK9, en más de aproximadamente un 20 %, o en más de aproximadamente un 25 %, o en más de aproximadamente un 35 % o en más de aproximadamente un 40 % para el día 15. Esta reducción de PCSK9 puede mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 30 días, o aproximadamente 60 días, o aproximadamente 90 días o más.

La administración del agente de iARN en una cantidad de dosis de 200 mg puede reducir el nivel de PCSK9, en comparación con un nivel inicial de PCSK9, en más de aproximadamente un 20 %, o en más de aproximadamente un 25 %, o en más de aproximadamente un 30 %, o en más de aproximadamente un 35 %, o en más de aproximadamente un 40 %, o en más de aproximadamente un 45 % o en más de aproximadamente un 50 % para el día 15. Esta reducción de PCSK9 puede mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 30 días, o aproximadamente 60 días, o aproximadamente 90 días o más. En algunas realizaciones, la reducción de PCSK9, en comparación con un nivel inicial de PCSK9, puede ser superior a aproximadamente un 60 % el día 30 y mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 60 días, aproximadamente 90 días o más. En determinadas realizaciones, la reducción de PCSK9, en comparación con un nivel inicial de PCSK9, puede ser superior a aproximadamente un 30 % hasta el día 300.

La administración del agente de iARN en una cantidad de dosis de aproximadamente 300 mg puede reducir el nivel de PCSK9, en comparación con un nivel inicial de PCSK9, en más de aproximadamente un 20 %, o en más de aproximadamente un 25 %, o en más de aproximadamente un 30 %, o en más de aproximadamente un 35 %, o en más de aproximadamente un 40 %, o en más de aproximadamente un 45 %, o en más de aproximadamente un 50 %, o en más de aproximadamente un 55 % o en más de aproximadamente un 60 % para el día 15. Esta reducción de PCSK9 puede mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 30 días, o aproximadamente 60 días, o aproximadamente 90 días o más. En algunas realizaciones, la reducción de PCSK9, en comparación con un nivel inicial de PCSK9, puede ser superior a aproximadamente un 60 % el día 30 y mantenerse durante, a los

o hasta aproximadamente 60 días, aproximadamente 90 días o más. En determinadas realizaciones, la reducción de PCSK9, en comparación con un nivel inicial de PCSK9, puede ser superior a aproximadamente un 30 % hasta el día 300.

5 La administración del agente de iARN en una cantidad de dosis de aproximadamente 500 mg puede reducir el nivel de PCSK9, en comparación con un nivel inicial de PCSK9, en más de aproximadamente un 20 %, o en más de aproximadamente un 25 %, o en más de aproximadamente un 30 %, o en más de aproximadamente un 35 %, o en más de aproximadamente un 40 %, o en más de aproximadamente un 45 %, o en más de aproximadamente un 50 %, o en más de aproximadamente un 55 % o en más de aproximadamente un 60 % para el día 15. Esta
10 reducción de PCSK9 puede mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 30 días, o aproximadamente 60 días, o aproximadamente 90 días o más. En algunas realizaciones, la reducción de PCSK9, en comparación con un nivel inicial de PCSK9, puede ser superior a aproximadamente un 70 % el día 30 y mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 60 días, aproximadamente 90 días o más. En algunas realizaciones, la reducción de PCSK9, en comparación con un nivel inicial de PCSK9, puede ser superior a aproximadamente un 30 % hasta el
15 día 300.

La administración de una dosis de aproximadamente 100 mg de agente de iARN el día 1 seguida de la administración de una dosis de aproximadamente 100 mg de agente de iARN el día 90 puede reducir el nivel de PCSK9, en comparación con el nivel inicial de PCSK9, en más de aproximadamente un 20 %, o en más de aproximadamente un 25 %, o en más de aproximadamente un 30 %, o en más de aproximadamente un 35 % o en más de aproximadamente un 40 % para el día 104. Esta reducción de PCSK9 puede mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 120 días. En algunas realizaciones, la reducción de PCSK9, en comparación con un nivel inicial de PCSK9, puede ser superior a aproximadamente un 30 % el día 104 y mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 150 días.
20

La administración de una dosis de aproximadamente 200 mg de agente de iARN el día 1 seguida de la administración de una dosis de aproximadamente 200 mg de agente de iARN el día 90 puede reducir el nivel de PCSK9, en comparación con el nivel inicial de PCSK9, en más de aproximadamente un 20 %, o en más de aproximadamente un 25 %, o en más de aproximadamente un 30 %, o en más de aproximadamente un 35 %, o en más de aproximadamente un 40 %, o en más de aproximadamente un 45 % o en más de aproximadamente un 50 % para el día 104. Esta reducción de PCSK9 puede mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 120 días. En algunas realizaciones, la reducción de PCSK9, en comparación con un nivel inicial de PCSK9, puede ser superior a aproximadamente un 40 % el día 104 y mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 150 días.
25

La administración de una dosis de aproximadamente 300 mg de agente de iARN el día 1 seguida de la administración de una dosis de aproximadamente 300 mg de agente de iARN el día 90 puede reducir el nivel de PCSK9, en comparación con el nivel inicial de PCSK9, en más de aproximadamente un 20 %, o en más de aproximadamente un 25 %, o en más de aproximadamente un 30 %, o en más de aproximadamente un 35 %, o en más de aproximadamente un 40 %, o en más de aproximadamente un 45 % o en más de aproximadamente un 50 % para el día 104. Esta reducción de PCSK9 puede mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 120 días o hasta 150 días. En algunas realizaciones, la reducción de PCSK9, en comparación con un nivel inicial de PCSK9, puede ser superior a aproximadamente un 50 % o superior a aproximadamente un 55 % el día 120 y mantenerse durante, a los o hasta aproximadamente 150 días.
30

La administración del agente de iARN en una dosis de aproximadamente 100 mg puede reducir el nivel de colesterol total, en comparación con un nivel de colesterol total inicial, en más de aproximadamente un 5 %, o en más de aproximadamente un 10 %, o en más de aproximadamente un 15 %, o en más de aproximadamente un 20 %, para el día 90; puede reducir el nivel de no HDL-C, en comparación con un nivel inicial de no HDL-C, en más de aproximadamente un 5 %, o en más de aproximadamente un 10 %, o en más de aproximadamente un 15 %, o en más de aproximadamente un 20 %, o en más de aproximadamente un 25 %, o en más de aproximadamente un 30 % para el día 90; puede reducir el nivel de Apo-B, en comparación con un nivel de Apo-B inicial, en más de aproximadamente un 5 %, o en más de aproximadamente un 10 %, o en más de aproximadamente un 15 %, o en más de aproximadamente un 20 %, o en más de aproximadamente un 25 % para el día 90; y/o puede reducir el nivel de Lp(a), en comparación con un nivel inicial de Lp(a), en más de aproximadamente un 5 %, o en más de aproximadamente un 10 % o en más de aproximadamente un 15 % para el día 90.
35

La administración del agente de iARN en una dosis de aproximadamente 200 mg puede reducir el nivel de colesterol total, en comparación con un nivel de colesterol total inicial, en más de aproximadamente un 5 %, o en más de aproximadamente un 10 %, o en más de aproximadamente un 15 %, o en más de aproximadamente un 20 % o en más de aproximadamente un 25 %, para el día 90; puede reducir el nivel de no HDL-C, en comparación con un nivel inicial de no HDL-C, en más de aproximadamente un 5 %, o en más de aproximadamente un 10 %, o en más de aproximadamente un 15 %, o en más de aproximadamente un 20 %, o en más de aproximadamente un 25 %, o en más de aproximadamente un 30 % o en más de aproximadamente un 35 %, para el día 90; puede reducir el nivel de Apo-B, en comparación con un nivel de Apo-B inicial, en más de aproximadamente un 5 %, o en
60

aproximadamente un 5 %, o en más de aproximadamente un 10 % o en más de aproximadamente un 15 %, para el día 180.

5 La administración de una dosis de aproximadamente 300 mg de agente de iARN el día 1 seguida de la
 administración de una dosis de aproximadamente 300 mg de agente de iARN el día 90 puede reducir el nivel de
 colesterol total, en comparación con un nivel de colesterol total inicial, en más de aproximadamente un 5 %, o en
 más de aproximadamente un 10 %, o en más de aproximadamente un 15 %, o en más de aproximadamente un
 20 %, o en más de aproximadamente un 25 %, o en más de un 30 %, para el día 180; puede reducir el nivel de no
 10 HDL-C, en comparación con un nivel inicial de no HDL-C, en más de aproximadamente un 5 %, o en más de
 aproximadamente un 10 %, o en más de aproximadamente un 15 %, o en más de aproximadamente un 20 %, o
 en más de aproximadamente un 25 %, o en más de aproximadamente un 30 % o en más de un 35 %, o en más
 de un 40 % o en más de un 45 %, para el día 180; puede reducir el nivel de Apo-B, en comparación con un nivel
 de Apo-B inicial, en más de aproximadamente un 5 %, o en más de aproximadamente un 10 %, o en más de
 15 aproximadamente un 15 %, o en más de aproximadamente un 20 %, o en más de aproximadamente un 25 %, o
 en más de un 30 %, o en más de un 35 %, o en más de un 40 % para el día 180; y/o puede reducir el nivel de
 Lp(a), en comparación con un nivel inicial de Lp(a), en más de aproximadamente un 5 %, o en más de
 aproximadamente un 10 %, o en más de un 15 %, o en más de un 20 % o en más de un 25 %, para el día 180.

20 En determinadas realizaciones, dicho agente de iARN se utiliza como se describe en el presente documento, en
 donde los métodos pueden comprender además evaluar al sujeto antes de la administración del agente de iARN.
 La evaluación se puede realizar el mismo día, pero antes de la administración del agente de iARN, o se puede
 realizar un día antes, o dos días antes, o tres días antes, o cinco días antes, o seis días antes, o siete días. antes,
 u ocho días antes, o nueve días antes, o diez días antes, u 11 días antes, o 12 días antes, o 13 días antes o 14
 25 días antes. En algunas realizaciones, la evaluación se puede realizar más de un día antes de la administración del
 agente de iARN.

En algunas realizaciones, la evaluación puede comprender medir uno o más parámetros fisiológicos o
 características del sujeto, incluidos, pero sin limitación, edad, altura, peso, índice de masa corporal, raza, sexo, si
 el sujeto está recibiendo algún otro tratamiento (p. ej., terapia hipolipemiente, tal como una estatina), diagnóstico
 30 de enfermedades cardiovasculares y diagnóstico de diabetes *mellitus*, frecuencia cardíaca, presión arterial,
 parámetros de electrocardiograma, etc.

En determinadas realizaciones, la evaluación puede comprender medir uno o más parámetros bioquímicos de los
 sujetos. En algunas realizaciones, las mediciones tomadas antes de la administración del agente de iARN pueden
 35 considerarse mediciones "iniciales". Los ejemplos de parámetros bioquímicos, que incluyen parámetros lipídicos,
 pueden ser, pero sin limitación, niveles de LDL-C, HDL-C, PCSK9, colesterol total, triglicéridos, no HDL-C, VLDL-
 C, Apo-A1, Apo-B, Lp(a), PCR, hemoglobina glucosilada A1c, alanina aminotransferasa, aspartato
 aminotransferasa, aminotransferasa alcalina, creatina cinasa y bilirrubina total. En algunas realizaciones, la
 40 evaluación del sujeto antes de la administración del agente de iARN puede proporcionar una medición inicial de
 los parámetros bioquímicos. En determinadas realizaciones, la evaluación del sujeto antes de la administración del
 agente de iARN puede determinar y/o influir en la administración del agente de iARN, tal como la cantidad del
 agente de iARN, el momento de la administración del agente de iARN, etc.

45 En determinadas realizaciones, dicho agente de iARN se utiliza como se describe en el presente documento, en
 donde los métodos pueden comprender evaluar al sujeto entre una o más de las dosis del agente de iARN. La
 evaluación puede comprender realizar mediciones en uno o más parámetros bioquímicos del sujeto, incluidos
 parámetros lipídicos, entre las dosis, por ejemplo, un día, dos días, tres días, cuatro días, cinco días, seis días,
 siete días, ocho días. nueve días, diez días, 11 días, 12 días, 13 días 14 días, 15 días, 20 días, 21 días, 28 días,
 50 30 días, 35 días, 40 días, 42 días, 45 días, 49 días, 50 días, 56 días, 60 días, 63 días, 70 días, 77 días, 80 días,
 84 días y/o 90 días después de la administración del agente de iARN. Las mediciones bioquímicas pueden incluir,
 pero sin limitación, niveles de LDL-C, HDL-C, PCSK9, colesterol total, triglicéridos, no HDL-C, VLDL-C, Apo-A1,
 apolipoproteína B, Lp(a), PCR, hemoglobina glucosilada A1c, alanina aminotransferasa, aspartato
 aminotransferasa, aminotransferasa alcalina, creatina cinasa y bilirrubina total.

55 En algunas realizaciones, la evaluación entre una o más de las dosis del agente de iARN puede medir parámetros
 o características fisiológicas del sujeto, incluidos, entre otros, peso, índice de masa corporal, frecuencia cardíaca,
 presión arterial, parámetros de electrocardiograma, etc.

60 En algunas realizaciones, los resultados de la evaluación pueden determinar y/o influir en la administración
 posterior o administraciones posteriores del agente de iARN, tal como la cantidad del agente de iARN, el momento
 de administración del agente de iARN, etc. Por ejemplo, uno o más resultados de las mediciones pueden aumentar
 o disminuir la dosis posterior de agente de iARN en aproximadamente un 5 %, o aproximadamente un 10 %, o
 aproximadamente un 20 %, o aproximadamente un 30 %, o aproximadamente un 40 %, o aproximadamente un
 65 50 %, o aproximadamente un 60 %, o aproximadamente un 70 %, o aproximadamente un 80 %, o
 aproximadamente un 90 % o más.

Diversos parámetros bioquímicos pueden determinar/influir en la dosis del agente de iARN que se va a administrar. Por ejemplo, una medición de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa que sea superior al doble del LSN y/o de bilirrubina total superior a 1,5 veces el LSN, puede dar lugar a una reducción de la dosis de la administración posterior del agente de iARN. Como otro ejemplo, una medición de hemoglobina glucosilada A1c superior al 10 % puede dar lugar a una reducción de la dosis de la administración posterior del agente de iARN. Una medición de LDL-C que se reduce en menos de aproximadamente un 1 %, o menos de aproximadamente un 5 %, o menos de aproximadamente un 10 % o menos de aproximadamente un 15 % con respecto a las mediciones iniciales puede dar lugar a un aumento de la dosis de la administración posterior del agente de iARN. La dosis se puede reducir o aumentar, por ejemplo, en aproximadamente un 1 %, o en aproximadamente un 5 %, o en aproximadamente un 10 %, o en aproximadamente un 15 %, o en aproximadamente un 20 %, o en aproximadamente un 25 %, o en aproximadamente un 30 %, o en aproximadamente un 35 %, o en aproximadamente un 40 %, o en aproximadamente un 45 % o en aproximadamente un 50 %, o más.

En determinadas realizaciones, después de evaluar al sujeto antes de la administración del agente de iARN como se ha descrito anteriormente, se puede administrar al sujeto un tratamiento hipolipemiente. El tratamiento hipolipemiente puede ser una pauta de tratamiento, en la que se administra al sujeto el tratamiento hipolipemiente a intervalos regulares. En algunas realizaciones, el sujeto puede no haberse tratado previamente con un tratamiento hipolipemiente. En determinadas realizaciones, después de la administración de la pauta de tratamiento hipolipemiente, el sujeto puede someterse a una evaluación adicional para realizar mediciones de uno o más de sus parámetros bioquímicos, incluidos los parámetros lipídicos, como se ha descrito anteriormente. A continuación, se puede administrar al sujeto el agente de iARN como se describe en el presente documento.

Administración del agente de iARN

La presente invención proporciona un agente de interferencia de ácido ribonucleico (iARN) para su uso en (i) el tratamiento de una enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), un riesgo equivalente de ECVA, un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (ECV), hipercolesterolemia familiar heterocigótica o hipercolesterolemia familiar homocigótica en un sujeto, o (ii) la prevención de un episodio cardiovascular o la prevención del desarrollo de una ECVA en un sujeto;

en donde el agente de iARN es un ácido ribonucleico bicatenario que comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido que forman una región bicatenaria, comprendiendo la hebra de antisentido la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 3 y comprendiendo la hebra de sentido la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 4, en donde la SEQ ID NO: 3 es 5'-asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa-3', en la que a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato, y la SEQ ID NO: 4 es 5'-csusagacCfuGfudTuugcuuuugu-3', en la que a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U, respectivamente; dT es 2'-desoxitimidina; y s es un enlace fosforotioato, y en donde el ácido ribonucleico bicatenario tiene un ligando GalNAc triantenario unido covalentemente; y

en donde el agente de iARN se va a administrar como una inyección subcutánea en una pauta posológica que comprende una fase de carga seguida de una fase de mantenimiento, en donde la fase de carga comprende administrar el agente de iARN como al menos dos dosis separadas por un intervalo de tiempo, en donde el intervalo de tiempo es de aproximadamente 90 días.

La presente invención comprende administrar a sujetos una cantidad eficaz, tal como una cantidad profilácticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz, de dicho agente de iARN.

Una "cantidad profilácticamente eficaz" puede incluir la cantidad de dicho agente de iARN que, cuando se administra a un sujeto que aún no padece ni muestra síntomas de una afección, pero que puede estar predispuesto a la afección, es suficiente para prevenir o aliviar la afección o uno o más de sus síntomas. Aliviar la afección incluye ralentizar su evolución o reducir la gravedad de la afección que se desarrolle más adelante. La "cantidad profilácticamente eficaz" puede variar dependiendo del agente de iARN, cómo se administra el agente, el grado de riesgo de la afección y los antecedentes, la edad, el peso, los antecedentes familiares, los caracteres genéticos, los tipos de tratamientos anteriores o simultáneos, si los hubiera, y otras características individuales del paciente que se trate.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir la cantidad de dicho agente de iARN que, cuando se administra al sujeto, es suficiente para efectuar el tratamiento de una afección (p. ej., disminuyendo, aliviando o manteniendo la afección existente o uno o más de sus síntomas). La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del agente de iARN, cómo se administra el agente, la afección y su gravedad y los antecedentes, la edad, el peso, los antecedentes familiares, los caracteres genéticos, la etapa de los procesos

patológicos, los tipos de tratamientos anteriores o simultáneos, si los hubiera, y otras características individuales del paciente que se trate.

El "valor inicial" puede referirse a un estado sin tratamiento, tal como antes de que se administrara el tratamiento.

5

El agente de iARN se puede administrar a un sujeto como una dosis fija. Una "dosis fija" (p. ej., una dosis en mg) es una dosis que se utiliza para todos los sujetos independientemente de cualquier factor específico relacionado con el sujeto, tal como el peso. Como alternativa, el agente de iARN se puede administrar a un sujeto como una dosis basada en el peso (p. ej., una dosis en mg/kg), que es una dosis del agente de iARN que cambiará dependiendo del peso del sujeto. En realizaciones en las que un sujeto recibe múltiples dosis, el agente de iARN se puede administrar en una combinación de dosis fijas y dosis basadas en el peso.

10

En determinadas realizaciones, el agente de iARN se administra al sujeto como una dosis fija de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 800 mg.

65

aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg o de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, una dosis fija de aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg o aproximadamente 800 mg. También se pretende que los valores e intervalos intermedios de los valores mencionados anteriormente formen parte de la presente invención.

20 El agente de iARN se administra en dosis múltiples como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En la presente invención, el agente de iARN se administra en una pauta posológica que incluye una "fase de carga" de administraciones cercanas entre sí como se define en las reivindicaciones adjuntas, seguida de una "fase de mantenimiento". En la "fase de mantenimiento", el agente de iARN se puede administrar a intervalos más largos.

25 En la presente invención, la fase de carga comprende administrar el agente de iARN como al menos dos dosis separadas por un intervalo de tiempo, en donde el intervalo de tiempo es de aproximadamente 90 días. La fase de carga comprende una primera administración del agente de iARN el día 1 y, a continuación, una o más administraciones del agente de iARN después de aproximadamente 90 días. La fase de carga comprende la administración del agente de iARN el día 1 y, a continuación, una segunda administración del agente de iARN después de aproximadamente tres meses. En algunas realizaciones de la presente invención, la fase de carga puede comprender dosis adicionales del agente de iARN (es decir, más de dos dosis) y el intervalo entre cada administración puede variar.

35 En la presente invención, el agente de ARN se administra el día 1 y de nuevo aproximadamente el día 90.

En determinadas realizaciones de la presente invención, el agente de iARN se puede administrar al sujeto durante una fase de carga como una dosis fija de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 800 mg.

650 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg o de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, una dosis fija de aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg o aproximadamente 800 mg. También se pretende que los valores e intervalos intermedios de los valores mencionados anteriormente formen parte de la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, cada dosis del agente de iARN administrada durante la fase de carga es la misma cantidad de dosificación o puede diferir.

En determinadas realizaciones de la presente invención, el agente de iARN se puede administrar como una dosis de aproximadamente 300 mg el día 1 y como una dosis de aproximadamente 300 mg aproximadamente el día 90 o el día 90.

En determinadas realizaciones de la presente invención, la fase de mantenimiento puede comprender la administración de una o más dosis del agente de iARN al sujeto. La administración puede ser una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada cuatro meses, una vez cada cinco meses, una vez cada seis meses, una vez cada siete meses, una vez cada ocho meses, una vez cada nueve meses, una vez cada diez meses, una vez cada 11 meses, una vez cada 12 meses, una vez cada año, una vez cada 13 meses, una vez cada 14 meses, una vez cada 15 meses, una vez cada 16 meses, una vez cada 17 meses, una vez cada 18 meses, una vez cada 19 meses, una vez cada 20 meses, una vez cada 21 meses, una vez cada 22 meses, una vez cada 23 meses, una vez cada 24 meses, una vez cada 25 meses, una vez cada 26 meses, una vez cada 27 meses, una vez cada 28 meses, una vez cada 29 meses, una vez cada 30 meses, una vez cada 31 meses, una vez cada 32 meses, una vez cada 33 meses, una vez cada 34 meses, una vez cada 35 meses, una vez cada 36 meses, una vez cada 37 meses, una vez cada 38 meses, una vez cada 39 meses, una vez cada 40 meses, una vez cada 41 meses, una vez cada 42 meses, una vez cada 43 meses, una vez cada 44 meses, una vez cada 45 meses, una vez cada 46 meses, una vez cada 47 meses, una vez cada 48 meses o más. En una realización particular, la dosis

de mantenimiento se administra al sujeto una vez cada tres meses, o una vez cada seis meses, o una vez cada nueve meses o una vez cada año.

5 En algunas realizaciones de la invención, la fase de mantenimiento puede comprender la administración del agente de iARN en dosis múltiples que se repiten, por ejemplo, a intervalos regulares. Por ejemplo, el agente de iARN se puede administrar al sujeto en un intervalo de aproximadamente un día, aproximadamente dos días, aproximadamente tres días, aproximadamente cuatro días, aproximadamente cinco días, aproximadamente seis días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente un mes, aproximadamente dos meses, aproximadamente tres meses, aproximadamente cuatro meses, aproximadamente cinco meses, aproximadamente seis meses, aproximadamente siete meses, aproximadamente ocho meses, aproximadamente nueve meses, aproximadamente diez meses, aproximadamente 11 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente un año, aproximadamente 13 meses, aproximadamente 14 meses, aproximadamente 15 meses, aproximadamente 16 meses, aproximadamente 17 meses, aproximadamente 18 meses, aproximadamente 19 meses, aproximadamente 20 meses, aproximadamente 21 meses, aproximadamente 22 meses, aproximadamente 23 meses, aproximadamente 24 meses o más, p. ej., administración crónica. En determinadas realizaciones, la dosis fija se puede administrar al sujeto una o más veces al año, es decir, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces, siete veces, ocho veces, nueve veces, 10 veces, 11 veces, 12 veces, 13 veces, 14 veces, 15 veces, 16 veces, 17 veces, 18 veces, 19 veces, 20 veces, 21 veces, 22 veces, 23 veces, 24 veces o con mayor frecuencia. En algunas realizaciones, la dosis fija se puede administrar al sujeto una vez aproximadamente cada cuatro semanas, aproximadamente cada cinco semanas, aproximadamente cada seis semanas, aproximadamente cada siete semanas, aproximadamente cada ocho semanas, aproximadamente cada nueve semanas, aproximadamente cada 10 semanas, aproximadamente cada 11 semanas, aproximadamente cada 12 semanas, aproximadamente cada 13 semanas, aproximadamente cada 14 semanas, aproximadamente cada 15 semanas, aproximadamente cada 16 semanas, aproximadamente cada 17 semanas, aproximadamente cada 18 semanas, aproximadamente cada 19 semanas, aproximadamente cada 20 semanas, aproximadamente cada 22 semanas, aproximadamente cada 24 semanas, aproximadamente cada 26 semanas, aproximadamente cada 28 semanas, aproximadamente cada 30 semanas, aproximadamente cada 32 semanas, aproximadamente cada 34 semanas, aproximadamente cada 36 semanas, aproximadamente cada 38 semanas, aproximadamente cada 40 semanas, aproximadamente cada 42 semanas, aproximadamente cada 44 semanas, aproximadamente cada 46 semanas, aproximadamente cada 48 semanas, aproximadamente cada 50 semanas, aproximadamente cada 52 semanas o más. En determinadas realizaciones, la dosis fija se puede administrar al sujeto una vez al día, una vez aproximadamente cada dos días, una vez aproximadamente cada tres días, una vez aproximadamente cada cuatro días, una vez aproximadamente cada cinco días, una vez aproximadamente cada seis días, una vez aproximadamente cada siete días, una vez aproximadamente cada ocho días, una vez aproximadamente cada nueve días, una vez aproximadamente cada 10 días, una vez aproximadamente cada 11 días, una vez aproximadamente cada 12 días, una vez aproximadamente cada 13 días, una vez aproximadamente cada 14 días, una vez aproximadamente cada 15 días, una vez aproximadamente cada 16 días, una vez aproximadamente cada 17 días, una vez aproximadamente cada 18 días, una vez aproximadamente cada 19 días, una vez aproximadamente cada 20 días, una vez aproximadamente cada 30 días, una vez aproximadamente cada 40 días, una vez aproximadamente cada 50 días, una vez aproximadamente cada 60 días, una vez aproximadamente cada 70 días, una vez aproximadamente cada 80 días, una vez aproximadamente cada 90 días, una vez aproximadamente cada 100 días, una vez aproximadamente cada 110 días, una vez aproximadamente cada 120 días, una vez aproximadamente cada 130 días, una vez aproximadamente cada 140 días, una vez aproximadamente cada 150 días, una vez aproximadamente cada 160 días, una vez aproximadamente cada 170 días, una vez aproximadamente cada 180 días, una vez aproximadamente cada 190 días, una vez aproximadamente cada 200 días, una vez aproximadamente cada 210 días, una vez aproximadamente cada 220 días, una vez aproximadamente cada 230 días, una vez aproximadamente cada 240 días, una vez aproximadamente cada 250 días, una vez aproximadamente cada 260 días, una vez aproximadamente cada 270 días, una vez aproximadamente cada 280 días, una vez aproximadamente cada 290 días, una vez aproximadamente cada 300 días, una vez aproximadamente cada 310 días, una vez aproximadamente cada 320 días, una vez aproximadamente cada 330 días, una vez aproximadamente cada 340 días, una vez aproximadamente cada 350 días, una vez aproximadamente cada 360 días, una vez aproximadamente cada 365 días o más.

55 En determinadas realizaciones, la fase de mantenimiento puede comprender la administración de una dosis del agente de iARN al sujeto aproximadamente cada tres meses, aproximadamente cada cuatro meses, aproximadamente cada seis meses, aproximadamente cada nueve meses o aproximadamente cada año.

60 La o las dosis de mantenimiento pueden ser iguales o diferentes de la o las dosis de carga. Por ejemplo, una dosis de mantenimiento puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 800 mg administrados al sujeto, por ejemplo, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, 425 mg, aproximadamente

450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg o aproximadamente 800 mg. También se pretende que los valores e intervalos intermedios de los valores mencionados anteriormente formen parte de la presente invención.

En determinadas realizaciones, la fase de mantenimiento puede comprender la administración de una dosis de 300 mg del agente de iARN al sujeto cada tres meses, cada cuatro meses, cada seis meses, cada nueve meses o cada año.

En determinada realización de la presente invención, el agente de iARN se puede administrar en una pauta posológica que comprende (1) una fase de carga, en la que el agente de iARN se administra en una dosis de 300 mg el día 1 y aproximadamente el día 90; y (2) una fase de mantenimiento, en la que el agente de iARN se administra en una de 300 mg aproximadamente cada seis meses después de la administración aproximadamente el día 90.

El agente de iARN se administra por vía subcutánea.

En algunas realizaciones, la administración se realiza mediante una inyección subcutánea de liberación prolongada.

En algunas realizaciones, la administración se realiza mediante una bomba. La bomba puede ser una bomba externa o una bomba implantada quirúrgicamente. En determinadas realizaciones, la bomba es una bomba osmótica implantada por vía subcutánea. En otras realizaciones, la bomba es una bomba de infusión subcutánea.

El agente de iARN se puede administrar en combinación con uno o más agentes profilácticos o terapéuticos adicionales. El agente de iARN puede estar en la misma formulación que el o los agentes profilácticos o terapéuticos adicionales, o el agente de iARN puede estar en una formulación diferente que el o los agentes profilácticos o terapéuticos adicionales. El agente de iARN y el o los agentes profilácticos o terapéuticos adicionales se pueden administrar simultáneamente o en un intervalo de tiempo corto, p. ej., en un intervalo de aproximadamente 1 minuto, o aproximadamente 5 minutos, o aproximadamente 15 minutos, o aproximadamente 30 minutos, o aproximadamente 60 minutos, o aproximadamente dos horas, o aproximadamente tres horas, o aproximadamente cuatro horas, o aproximadamente seis horas, o aproximadamente nueve horas, o aproximadamente 12 horas, o aproximadamente 15 horas, o aproximadamente 18 horas o aproximadamente 24 horas.

El o los agentes profilácticos o terapéuticos incluyen los conocidos por tratar trastornos de lípidos, tales como hipercolesterolemia, aterosclerosis o dislipidemia. Por ejemplo, el o los agentes profilácticos o terapéuticos pueden ser un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un fibrato, un secuestrante de ácidos biliares, niacina, un agente antiplaquetario, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, un antagonista del receptor de la angiotensina II, un inhibidor de la acilCoA colesterol acetiltransferasa (ACAT), un inhibidor de la absorción del colesterol, un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTTP), un modulador del colesterol, un modulador de ácidos biliares, un agonista del receptor activado por proliferación de peroxisomas (PPAR), una terapia génica, un protector vascular compuesto (p. ej., AGI-1067, de Atherogenics), un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa, aspirina o un compuesto similar a la aspirina, un inhibidor de IBAT, un inhibidor de la escualeno sintasa o un inhibidor de la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP)-I. Como ejemplo adicional, uno o más agentes profilácticos o terapéuticos pueden ser un anticuerpo anti-PCSK9, tal como alirocumab (Praluent), evolocumab (Repatha), bococizumab, lodelcizumab, ralpancizumab, RG7652, LY3015014, LPD1462, AX1, ALD306 o Ig1-PA4.

Sujeto al que se administra el agente de iARN

El sujeto al que se le administra el agente de iARN puede ser un ser humano o un animal no humano, en determinadas realizaciones un vertebrado y, en realizaciones particulares, un mamífero. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano. En determinadas realizaciones, el sujeto es un adulto. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente.

El sujeto puede tener un nivel inicial de LDL-C de aproximadamente 70 mg/dl o más. En determinadas realizaciones, el nivel inicial de LDL-C es de aproximadamente 80 mg/dl o más, o aproximadamente 90 mg/dl o más, o aproximadamente 100 mg/dl o más, o aproximadamente 110 mg/dl o más, o aproximadamente 120 mg/dl o más, o aproximadamente 130 mg/dl o más, o aproximadamente 140 mg/dl o más, o aproximadamente 150 mg/dl o más, o aproximadamente 160 mg/dl o más, o aproximadamente 170 mg/dl o más, o aproximadamente 180 mg/dl o más, o aproximadamente 190 mg/dl o más, o aproximadamente 200 mg/dl o más, o aproximadamente 210 mg/dl o más, o aproximadamente 220 mg/dl o más, o aproximadamente 230 mg/dl o más, o aproximadamente 240 mg/dl o más, o aproximadamente 250 mg/dl o más, o aproximadamente 260 mg/dl o más, o aproximadamente 270 mg/dl

o más, o aproximadamente 280 mg/dl o más, o aproximadamente 290 mg/dl o más, o aproximadamente 300 mg/dl o más.

5 En algunas realizaciones, el sujeto necesita una reducción del LDL-C. Los sujetos que pueden necesitar una reducción del LDL-C pueden tener un nivel de LDL-C de aproximadamente 50 mg/dl o más, o aproximadamente 60 mg/dl o más, o aproximadamente 70 mg/dl o más, o aproximadamente 80 mg/dl o más, o aproximadamente 90 mg/dl o más, o aproximadamente 100 mg/dl o más, o aproximadamente 110 mg/dl o más, o aproximadamente 120 mg/dl o más, o aproximadamente 130 mg/dl o más, o aproximadamente 140 mg/dl o más, o aproximadamente 150 mg/dl o más, o aproximadamente 160 mg/dl o más, o aproximadamente 170 mg/dl o más, o aproximadamente 180 mg/dl o más, o aproximadamente 190 mg/dl o más, o aproximadamente 200 mg/dl o más, o aproximadamente 210 mg/dl o más, o aproximadamente 220 mg/dl o más, o aproximadamente 230 mg/dl o más, o aproximadamente 240 mg/dl o más, o aproximadamente 250 mg/dl o más, o aproximadamente 260 mg/dl o más, o aproximadamente 270 mg/dl o más, o aproximadamente 280 mg/dl o más, o aproximadamente 290 mg/dl o más, o aproximadamente 300 mg/dl o más.

15 En algunas realizaciones, el sujeto no tiene hepatopatía activa. La enfermedad hepática activa se puede determinar midiendo uno o más parámetros bioquímicos de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y bilirrubina total. Los parámetros bioquímicos se pueden medir al inicio. En determinadas realizaciones, el sujeto puede tener un nivel de alanina aminotransferasa no superior al doble (2x) del LSN. En algunas realizaciones, el sujeto puede tener un nivel de alanina aminotransferasa de aproximadamente 1,5 veces el LSN, o aproximadamente igual que el LSN o inferior al LSN.

20 En algunas realizaciones, el sujeto puede tener un nivel de aspartato aminotransferasa no superior al doble (2x) del LSN. En determinadas realizaciones, el sujeto puede tener un nivel de aspartato aminotransferasa de aproximadamente 1,5 veces el LSN, o aproximadamente igual que el LSN o inferior al LSN.

25 En algunas realizaciones, el sujeto puede tener un nivel de bilirrubina total no superior a 1,5 veces el LSN. En determinadas realizaciones, el sujeto puede tener un nivel de bilirrubina total aproximadamente igual que el LSN o inferior al LSN.

30 Como alternativa, el sujeto puede tener una hepatopatía activa. En determinadas realizaciones, el sujeto puede tener un nivel de alanina aminotransferasa superior al doble (2x) del LSN, tal como aproximadamente 2,5x el LSN, o aproximadamente 3x el LSN, o aproximadamente 3,5x el LSN, o aproximadamente 4x el LSN o mayor. En algunas realizaciones, el sujeto puede tener un nivel de aspartato aminotransferasa superior al doble (2x) del LSN, tal como aproximadamente 2,5x el LSN, o aproximadamente 3x el LSN, o aproximadamente 3,5x el LSN, o aproximadamente 4x el LSN o mayor. En determinadas realizaciones, el sujeto puede tener un nivel de bilirrubina total superior 1,5x el LSN, tal como aproximadamente 2x el LSN, o aproximadamente 2,5x el LSN, o aproximadamente 3x el LSN, o aproximadamente 3,5x el LSN, o aproximadamente 4x el LSN o mayor.

35 40 Una persona con conocimientos habituales en la técnica entendería el LSN de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y bilirrubina total.

45 En algunas realizaciones, el sujeto puede estar recibiendo un tratamiento hipolipemiante de base. El sujeto puede continuar recibiendo la terapia hipolipemiante de base mientras se le administra el agente de iARN o puede suspender la terapia hipolipemiante de base. En determinadas realizaciones, la terapia hipolipemiante de base puede ser una estatina, cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitación, atorvastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, cerivastatina, rosuvastatina y pitivastatina. El sujeto puede estar recibiendo un tratamiento con estatinas de máxima tolerancia; las dosis máximas de estatinas se conocen en la técnica.

50 En algunas realizaciones, el sujeto puede estar recibiendo otro tipo de terapia hipolipemiante, tal como ezetimiba, aféresis de LDL, secuestrantes de ácido biliar, ácido nicotínico y fibratos.

En otras realizaciones, el sujeto no está recibiendo un tratamiento hipolipemiante de base.

55 En determinadas realizaciones, el sujeto puede estar siguiendo una dieta, por ejemplo, una dieta diseñada para mejorar los niveles de lípidos. Este tipo de dietas son generalmente conocidas en la técnica. Por ejemplo, una dieta diseñada para mejorar los niveles de lípidos puede comprender comer cortes magros de carne; quitar la grasa de las carnes; no comer alimentos fritos ni salsas ricas en grasas; no comer yemas de huevo; utilizar productos lácteos bajos en grasa como leche desnatada o leche al 1 %, yogur helado bajo en grasa, helados bajos en grasa y quesos bajos en grasa; y comer alimentos que sean fuentes de fibra, tales como frutas y verduras.

60 El sujeto puede tener un nivel de triglicéridos no superior a aproximadamente 400 mg/dl. Por ejemplo, el sujeto puede tener un nivel inicial de triglicéridos de aproximadamente 380 mg/dl, o aproximadamente 360 mg/dl, o aproximadamente 340 mg/dl, o aproximadamente 320 mg/dl, o aproximadamente 300 mg/dl, o aproximadamente 280 mg/dl, o aproximadamente 260 mg/dl, o aproximadamente 240 mg/dl, o aproximadamente 220 mg/dl, o

aproximadamente 200 mg/dl, o aproximadamente 180 mg/dl, o aproximadamente 160 mg/dl, o aproximadamente 140 mg/dl, o aproximadamente 120 mg/dl, o aproximadamente 100 mg/dl, o aproximadamente 80 mg/dl o aproximadamente 60 mg/dl.

5 En otras realizaciones, el sujeto puede tener un nivel de triglicéridos superior a aproximadamente 400 mg/dl. Por ejemplo, el sujeto puede tener un nivel inicial de triglicéridos de aproximadamente 420 mg/dl, o aproximadamente 440 mg/dl, o aproximadamente 460 mg/dl, o aproximadamente 480 mg/dl, o aproximadamente 500 mg/dl, o aproximadamente 520 mg/dl, o aproximadamente 540 mg/dl, o aproximadamente 560 mg/dl, o aproximadamente 580 mg/dl o aproximadamente 600 mg/dl.

10 En algunas realizaciones, el nivel de triglicéridos se mide al inicio.

El sujeto puede tener una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de al menos aproximadamente 30 ml/min. Por ejemplo, la TFGe puede ser aproximadamente 30 ml/min, o aproximadamente 35 ml/min, o aproximadamente 40 ml/min, o aproximadamente 45 ml/min, o aproximadamente 50 ml/min o mayor.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene hiperlipidemia, tal como hipercolesterolemia. En determinadas realizaciones, el sujeto tiene hipercolesterolemia familiar heterocigótica. En otras realizaciones, el sujeto tiene hipercolesterolemia familiar homocigótica.

20 Como alternativa, el sujeto puede tener una TFGe de menos de aproximadamente 30 ml/min, tal como una TFGe de aproximadamente 25 ml/min, o aproximadamente 20 ml/min, o aproximadamente 15 ml/min.

En algunas realizaciones, la TFGe se mide al inicio.

25 Es posible que el sujeto no tenga diabetes de tipo 2 mal controlada, tal como diabetes de tipo 2 que no esté siendo tratada o abordada adecuadamente, o en absoluto. La diabetes mal controlada puede identificarse por un nivel de hemoglobina glucosilada A1c de al menos aproximadamente el 10 %. Por lo tanto, el sujeto puede tener un nivel de hemoglobina glucosilada A1c inferior a aproximadamente el 10 %, tal como aproximadamente el 9 %, o aproximadamente el 8 %, o aproximadamente el 7 %, o aproximadamente el 6 %, o aproximadamente el 5 % o menos.

30 En otras realizaciones, el sujeto puede tener diabetes de tipo 2 mal controlada, lo que puede demostrarse por un nivel de hemoglobina glucosilada A1c de al menos aproximadamente el 10 %, tal como aproximadamente el 15 %, o aproximadamente el 20 %, o aproximadamente el 25 % o aproximadamente el 30 % o más.

En algunas realizaciones, el nivel de hemoglobina glucosilada A1c se mide al inicio.

40 Es posible que el sujeto no tenga insuficiencia cardíaca caracterizada por la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA) como clase II, III o IV. Como alternativa, es posible que el sujeto padezca insuficiencia cardíaca caracterizada por la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA) como clase II, III o IV.

45 El sujeto puede tener una fracción de eyección ventricular del 30 % o más, tal como aproximadamente el 35 %, o aproximadamente el 40 %, o aproximadamente el 45 %, o aproximadamente el 50 % o más. En otras realizaciones, el sujeto puede tener una fracción de eyección ventricular de menos del 30 %, tal como una fracción de eyección ventricular de aproximadamente el 25 %, o aproximadamente el 20 %, o aproximadamente el 15 % o menos. La fracción de eyección ventricular se puede medir como medición inicial o puede ser la última fracción de eyección ventricular conocida que se midió previamente.

50 Es posible que el sujeto no haya experimentado un episodio cardíaco adverso importante en los seis meses posteriores a la administración del agente de iARN. Los episodios cardíacos adversos importantes incluyen, pero sin limitación, muerte, infarto de miocardio no letal, isquemia recurrente grave, ictus, embolia pulmonar sintomática y hemorragia. En algunas realizaciones, el episodio cardíaco adverso importante no se produjo en los aproximadamente siete meses, aproximadamente ocho meses, aproximadamente nueve meses, aproximadamente diez meses, aproximadamente 11 meses, aproximadamente 12 meses, aproximadamente 18 meses, aproximadamente 24 meses, aproximadamente 30 meses, aproximadamente 36 meses o más, posteriores a la administración del agente de iARN, incluida la ausencia absoluta de episodios cardíacos importantes. En realizaciones alternativas, el sujeto puede haber experimentado un episodio cardíaco importante en los seis meses posteriores a la administración del acontecimiento de iARN, incluido en los primeros aproximadamente 5 meses, o aproximadamente 4 meses, o aproximadamente 3 meses, o aproximadamente 2 meses, o aproximadamente 1 mes, o aproximadamente 4 semanas, o aproximadamente 3 semanas, o aproximadamente 2 semanas, o aproximadamente 1 semana o antes.

65 Es posible que el sujeto no tenga hipertensión grave. En algunas realizaciones, la hipertensión grave puede identificarse mediante una presión arterial sistólica superior a aproximadamente 180 mmHg, tal como una presión

arterial sistólica de aproximadamente 190 mmHg, o aproximadamente 200 mmHg, o aproximadamente 220 mmHg, o aproximadamente 240 mmHg, o aproximadamente 260 mmHg, o aproximadamente 280 mmHg, o aproximadamente 300 mmHg, o más; y/o una presión arterial diastólica superior a aproximadamente 110 mmHg, tal como una presión arterial diastólica de aproximadamente 120 mmHg, o aproximadamente 140 mmHg, o aproximadamente 160 mmHg, o aproximadamente 180 mmHg, o aproximadamente 200 mmHg, o aproximadamente 220 mmHg, o aproximadamente 240 mmHg o más. En determinadas realizaciones, el sujeto puede no tener hipertensión grave descontrolada. La hipertensión grave descontrolada puede identificarse por una presión arterial sistólica superior a aproximadamente 180 mmHg y/o una presión arterial diastólica superior a aproximadamente 110 mmHg a pesar de la terapia antihipertensiva. Como alternativa, el sujeto puede tener hipertensión grave y/o hipertensión grave descontrolada.

En algunas realizaciones, la presión arterial se mide al inicio.

Es posible que el sujeto no tenga antecedentes de ictus hemorrágico. Como alternativa, el sujeto puede haber experimentado un ictus hemorrágico.

Es posible que el sujeto no haya tenido una arritmia cardíaca en un plazo de tres meses con respecto a la administración del agente de iARN, incluido un plazo de aproximadamente cuatro meses, o aproximadamente cinco meses, o aproximadamente seis meses, o aproximadamente siete meses, o aproximadamente ocho meses, o aproximadamente nueve meses, o aproximadamente diez meses, o aproximadamente 11 meses, o aproximadamente 12 meses o más. En otras realizaciones, el sujeto puede haber tenido una arritmia cardíaca en un plazo de tres meses con respecto a la administración del agente de iARN, pero la arritmia cardíaca se controló, por ejemplo, mediante medicación o mediante ablación. Como alternativa, el sujeto puede haber tenido una arritmia cardíaca en un plazo de tres meses que no fue controlada, por ejemplo, mediante medicación o mediante ablación.

En determinadas realizaciones, el sujeto puede tener uno o más de los siguientes: antecedentes de infarto de miocardio, angina estable o inestable, revascularización coronaria u otra revascularización arterial, ictus, ataque isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica de origen aterosclerótico; ser hombre; tener antecedentes familiares de enfermedad cardíaca, ECVA o riesgo equivalente de ECVA; padecer tabaquismo; estar físicamente inactivo; tener presión arterial alta; tener colesterolemia alta; tener diabetes y prediabetes; tener sobrepeso u obesidad; tener antecedentes de preeclampsia durante el embarazo; tener estrés y/o ira descontrolados; ser posmenopáusica; tener una dieta poco saludable, p. ej., una dieta rica en sal, grasas saturadas, grasas *trans*, colesterol y/o azúcares refinados; tener 55 años o más; tener apnea del sueño; tener anemia; o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el sujeto puede tener un deterioro cognitivo, tal como enfermedad de Alzheimer, demencia, pérdida de memoria, etc. En otras realizaciones, el sujeto no tiene ningún deterioro cognitivo.

Agente de iARN

El agente de iARN es un ácido ribonucleico bicatenario que comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido que forman una región bicatenaria.

El ácido ribonucleico bicatenario comprende un ligando. En determinadas realizaciones, el ligando está conjugado con el extremo 3' de la cadena de sentido del ácido ribonucleico bicatenario. Los ligandos se describen en la solicitud PCT n.º PCT/US2016/048666 presentada el 25 de agosto de 2016 y en la solicitud de EE. UU. n.º de serie 14/650 128 presentada el 5 de junio de 2015. El ligando es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc).

El agente de iARN es un ácido ribonucleico bicatenario que comprende una hebra de antisentido de la secuencia de nucleótidos de 5'- asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa - 3' (SEQ ID NO: 3) y una hebra de sentido de la secuencia de nucleótidos de 5' - csusagacCfuGfudTuugcuuuugu - 3' (SEQ ID NO: 4), en la que a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C o U; Af, Gf, Cf o Uf son 2'-fluoro A, G, C o U; dT es 2'-desoxitimidina; y s es un enlace fosforotioato. El ácido ribonucleico bicatenario tiene un ligando GalNAc triantenario unido covalentemente.

En algunas realizaciones, el agente de iARN es como se representa en la figura 1.

El agente de iARN puede estar en forma "desnuda" o como "ARN libre". La forma "desnuda" se refiere a la ausencia de una composición farmacéutica. Por ejemplo, el agente de iARN desnudo puede estar en una solución de tampón adecuada, que puede comprender, como ejemplos, acetato, citrato, prolamina, carbonato o fosfato, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la solución de tampón es solución salina tamponada con fosfato (PBS). El pH y la osmolaridad de la solución tampón que contiene el agente de iARN se pueden ajustar de manera que sea adecuada para administrar a un sujeto. En determinadas realizaciones, el agente de iARN puede estar en agua para inyección.

Como alternativa, el agente de iARN se puede formular en una composición farmacéutica que comprende el agente de iARN y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse basándose en el modo de administración. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración sistémica mediante administración parenteral, mediante inyección subcutánea o infusión.

Las composiciones y formulaciones para administración parenteral pueden incluir, pero sin limitación, soluciones acuosas estériles que también pueden contener tampones, diluyentes y otros aditivos adecuados tales como potenciadores de la penetración, compuestos transportadores y otros vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se describen ejemplos de vehículos y composiciones particulares farmacéuticamente aceptables en la solicitud PCT n.º PCT/US2016/048666 presentada el 25 de agosto de 2016 y en la solicitud de EE. UU. n.º de serie 14/650 128 presentada el 5 de junio de 2015.

En determinadas realizaciones, el agente de iARN se puede formular en una concentración adecuada de modo que la administración proporcione una dosis fija de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 700 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 800 mg.

300 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg o de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, por ejemplo, una dosis fija de aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg o aproximadamente 800 mg. También se pretende que los valores e intervalos intermedios de los valores mencionados anteriormente formen parte de la presente invención.

En algunas realizaciones, el agente de iARN se puede formular en una concentración adecuada de modo que se administre al sujeto un volumen adecuado de la composición, tal como aproximadamente 1,0 ml, aproximadamente 1,1 ml, aproximadamente 1,2 ml, aproximadamente 1,3 ml, aproximadamente 1,4 ml, aproximadamente 1,5 ml, aproximadamente 1,6 ml, aproximadamente 1,7 ml, aproximadamente 1,8 ml, aproximadamente 1,9 ml o aproximadamente 2,0 ml de una composición farmacéutica. Por ejemplo, en una realización, un agente de iARN se formula en una formulación farmacéutica adecuada a aproximadamente 200 mg/ml de modo que la administración de aproximadamente 1,5 ml de la formulación a un sujeto proporcione una dosis fija de 300 mg del agente.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende normalmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

EJEMPLOS

Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado, con doble ocultación y comparativo con placebo para comparar el efecto de diferentes dosis de un agente de iARN administrado en inyecciones subcutáneas únicas o múltiples en pacientes con alto riesgo cardiovascular y LDL-C elevado.

Métodos

El agente de iARN era un ácido ribonucleico bicatenario que comprende una hebra de antisentido de la secuencia de nucleótidos de 5'- asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa - 3' (SEQ ID NO: 3) y una hebra de sentido de la secuencia de nucleótidos de 5' - csusagacCfuGfudTuugcuuuugu - 3' (SEQ ID NO: 4), en la que a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C o U; Af, Gf, Cf o Uf son 2'-fluoro A, G, C o U; dT es 2'-desoxitimidina; y s es un enlace fosforotioato. El ácido ribonucleico bicatenario tenía un ligando GalNAc triantenario unido covalentemente.

El objetivo principal fue evaluar el efecto del tratamiento con el agente de iARN sobre los niveles de LDL-C el día 180. El objetivo secundario fue evaluar el efecto del agente de iARN sobre: (i) los niveles de LDL-C el día 90; (ii) los niveles de LDL-C en otros momentos; (iii) los niveles de PCSK9 a lo largo del tiempo; (iv) otros lípidos, lipoproteínas, apolipoproteínas; (v) la proporción de pacientes que alcanzaron pautas lipídicas globales previamente especificadas; (vi) la capacidad de respuesta individual a diferentes dosis; (vii) la duración del efecto hipolipemiante de diferentes dosis; y (viii) el perfil de seguridad y tolerabilidad del agente de iARN. El estudio también recopiló/evaluó el efecto del agente de iARN sobre: (a) episodios cardiovasculares tales como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no letal, parada cardíaca con reanimación e ictus no letal (isquémico y hemorrágico); y (b) anticuerpos antifármaco para el agente de iARN.

En el estudio participaron 501 pacientes con ECVA o riesgo equivalente de ECVA (p. ej., diabetes e hipercolesterolemia familiar) y LDL-C elevado. Se incluyó a los pacientes si cumplían todos los criterios siguientes de inclusión antes de la aleatorización:

- (a) pacientes varones o mujeres ≥ 18 años;

ES 2 982 911 T3

- (b) antecedentes de ECVA o riesgos equivalentes de ECVA (ateroesclerosis sintomática, diabetes de tipo 2, hipercolesterolemia familiar, incluidos pacientes cuyo riesgo a los 10 años de un episodio cardiovascular evaluado por la puntuación de riesgo de Framingham* o equivalente tiene un LDL-C diana de <100 mg/dl);
- 5 (c) LDL-C sérico $\geq 1,8$ mmol/l (≥ 70 mg/dl) para pacientes con ECVA o $\geq 2,6$ mmol/l (≥ 100 mg/dl) para pacientes con riesgo equivalente de ECVA en el momento del cribado;
- (d) triglicéridos en ayunas <4,52 mmol/l (<400 mg/dl) en el momento del cribado;
- 10 (e) tasa de filtración glomerular calculada >30 ml/min mediante la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) utilizando metodología clínica local estandarizada;
- (f) los pacientes que toman estatinas deben recibir la dosis máxima tolerada (a discreción del investigador);
- 15 (g) los pacientes que reciben tratamientos hipolipemiantes (tales como estatina y/o ezetimiba) deben recibir una dosis estable durante ≥ 30 días antes del cribado sin medicación planificada ni cambios de dosis durante la participación en el estudio; y
- 20 (h) dispuesto y capaz de dar su consentimiento informado antes del inicio de cualquier procedimiento relacionado con el estudio y dispuesto a cumplir con todos los procedimientos requeridos del estudio.

*Por puntuación de riesgo de Framingham >20 %

25 Los pacientes fueron excluidos del estudio si resultaba aplicable cualquiera de los siguientes criterios de exclusión inmediatamente antes de la aleatorización:

- 30 (a) cualquier enfermedad grave o descontrolada, o cualquier afección médica o quirúrgica, que pueda interferir con la participación en el estudio clínico y/o poner al paciente en riesgo significativo (según el criterio del investigador [o delegado]) si participa en el estudio clínico;
- (b) una enfermedad subyacente conocida o una condición quirúrgica, física o médica que, en opinión del investigador (o delegado), podría interferir con la interpretación de los resultados del estudio clínico;
- 35 (c) insuficiencia cardíaca de clase II, III o IV de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA) o última fracción de eyección del ventrículo izquierdo conocida <30 %;
- (d) arritmia cardíaca en los 3 meses anteriores a la aleatorización que no se ha controlado con medicación o mediante ablación;
- 40 (e) cualquier antecedente de ictus hemorrágico;
- (f) episodio cardíaco adverso importante en los 6 meses anteriores a la aleatorización;
- 45 (g) hipertensión grave descontrolada: presión arterial sistólica >180 mmHg o presión arterial diastólica >110 mmHg antes de la aleatorización a pesar del tratamiento antihipertensivo;
- (h) diabetes de tipo 2 mal controlada, es decir, hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) >10,0 % antes de la aleatorización;
- 50 (i) hepatopatía activa definida como cualquier patología infecciosa, neoplásica o metabólica actual conocida del hígado o elevación de la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa inexplicable >2 veces el LSN o elevación de bilirrubina total >1,5 veces el LSN en el momento del cribado confirmada mediante una medición repetida con al menos 1 semana de diferencia;
- 55 (j) enfermedad comórbida grave en la que la esperanza de vida del paciente es más corta que la duración del ensayo (p. ej., infección sistémica aguda, cáncer u otras enfermedades graves); esto incluye todos los cánceres con excepción del carcinoma de células basales tratado que se hayan producido >5 años antes del cribado;
- 60 (k) mujeres embarazadas o lactantes, o con capacidad gestante que no estén dispuestas a usar al menos dos métodos anticonceptivos (anticonceptivos orales, métodos de barrera, implantes anticonceptivos aprobados, anticonceptivos inyectables a largo plazo, dispositivos intrauterinos o ligadura de trompas)**; las mujeres que tengan >2 años de posmenopausia definida como ≥ 1 año desde el último periodo menstrual Y si tienen menos de 55 años con una prueba de embarazo negativa en un plazo de 24 horas
- 65 con respecto a la aleatorización o son quirúrgicamente estériles están exentas de esta exclusión;

- (l) hombres que no estén dispuestos a utilizar un método anticonceptivo aceptable durante todo el periodo del estudio (es decir, preservativo con espermicida);
- 5 (m) antecedentes conocidos de alcoholismo y/o drogadicción;
- (n) tratamiento con otros medicamentos o dispositivos en investigación en un plazo de 30 días o cinco vidas medias, lo que sea más largo;
- 10 (o) uso de otros medicamentos o dispositivos en investigación durante el transcurso del estudio;
- (p) cualquier condición que según el investigador pueda interferir con la realización del estudio, tales como, entre otras:
- 15 (i) inadecuación para este estudio, incluidos los pacientes que no pueden comunicarse o cooperar con el investigador;
- (ii) incapacidad de comprender los requisitos del protocolo, las instrucciones y las restricciones relacionadas con el estudio, la naturaleza, el alcance y las posibles consecuencias del estudio
- 20 (incluidos los pacientes cuya cooperación es dudosa debido al abuso de drogas o la dependencia del alcohol);
- (iii) es poco probable que cumpla con los requisitos del protocolo, las instrucciones y las restricciones relacionadas con el estudio (p. ej., actitud poco cooperativa, incapacidad para regresar para las visitas de seguimiento e improbabilidad de que complete el estudio);
- 25 (iv) tener alguna afección médica o quirúrgica que, en opinión del investigador, pondría al paciente en mayor riesgo por participar en el estudio;
- (v) tener relación con, o ser familiar de, alguien que participe directamente en la realización del estudio;
- 30 (vi) cualquier deterioro cognitivo conocido (p. ej., enfermedad de Alzheimer); y
- (q) tratamiento previo o actual (en los 90 días posteriores al cribado) con anticuerpos monoclonales dirigidos contra PCSK9.
- 35

**Durante toda la duración del estudio

40 Los pacientes se seleccionaron y se asignaron al azar a seis grupos de agentes de iARN y grupos de placebo. La asignación del tratamiento se estratificó por país y por uso actual de estatinas u otros tratamientos modificadores de lípidos. Cada paciente recibió (i) una o dos inyecciones el día 1 únicamente del agente de iARN o un placebo, o (ii) una única inyección el día 1 y una segunda inyección el día 90 del agente de iARN o un placebo.

45 En la figura 2 se muestra un sumario del diseño del estudio. El día 1, todos los pacientes elegibles fueron aleatorizados y recibieron la primera administración subcutánea del agente de iARN o placebo. El agente de iARN se administró como una única inyección subcutánea (dosis: 200 mg, 300 mg) o dos inyecciones (dosis: 500 mg). Los pacientes asignados al azar para recibir una segunda dosis recibieron la segunda inyección de agente de iARN o placebo el día 90.

50 El placebo se administró mediante una o dos inyecciones subcutáneas de solución salina. El volumen de placebo se igualó con el volumen del agente de iARN dentro de cada dosis y pauta de inyecciones, pero no entre pautas de inyecciones. Por ejemplo, el grupo de placebo para la dosis de 200 mg recibió 1,0 ml de placebo, mientras que el grupo de placebo para la dosis de 300 mg recibió 1,5 ml de placebo.

55 La duración de la participación de los pacientes en el estudio fue de aproximadamente 224 días, que incluyeron el cribado, la administración del fármaco del estudio, el ciclo de inyecciones individuales o múltiples y el periodo de seguimiento hasta el día 210. Si fue necesario un seguimiento adicional, la duración máxima de la participación fue de 374 días. Las evaluaciones de final del estudio se realizaron el día 210, excepto para los pacientes cuyos niveles de LDL-C no habían vuelto a un valor dentro del 20 % de déficit del nivel inicial; se evaluó a estos pacientes

60 el día 210 y posteriormente en visitas de seguimiento cada 30 días hasta el día 360 o el LDL-C volvió a un valor dentro del 20 % de déficit del nivel inicial (lo que sucediera primero).

65 Para los grupos de dosis individual (una o dos inyecciones el día 1), los pacientes siguieron el siguiente programa:

- (a) cribado: Día -14 a -1
- (b) aleatorización, inicio del fármaco del estudio: Día 1
- 5 (c) fase de tratamiento: Día 1
- (d) seguimiento:
- 10 (i) seguimiento: Días 2 al 210; FdE el día 210
- (ii) seguimiento adicional (para pacientes en quienes los niveles de LDL-C no han vuelto a >80 % de los valores iniciales; los pacientes regresarán cada mes para el seguimiento hasta que se alcance este nivel o hasta el día 360): Días 240, 270, 300, 330 y 360.
- 15 Para los grupos de dos dosis (una inyección el día 1 y el día 90), los pacientes siguieron el siguiente programa:
- (a) cribado: Día -14 a -1
- (b) aleatorización, inicio del fármaco del estudio: Día 1
- 20 (c) fase de tratamiento: Día 1 a día 90
- (d) seguimiento:
- 25 (i) seguimiento: Días 91 al 210; FdE el día 210
- (ii) seguimiento adicional (para pacientes en quienes los niveles de LDL-C no han vuelto a >80 % de los valores iniciales; los pacientes regresarán cada mes para el seguimiento hasta que se alcance este nivel o hasta el día 360): Días 240, 270, 300, 330 y 360.
- 30 El criterio de valoración principal se evaluó determinando el porcentaje de cambio en LDL-C desde el inicio hasta el día 180.
- Los criterios de valoración secundarios se evaluaron determinando (i) el porcentaje de cambio del LDL-C desde el inicio hasta el día 90; (ii) el porcentaje de cambio del LDL-C desde el inicio hasta los días 14, 30, 60, 120, 150 y 210; (iii) proporción de pacientes en cada grupo con LDL-C superior al 80 % del valor inicial el día 180 y el día 210; (iv) duración del tratamiento para que los pacientes vuelvan al 80 % del valor inicial o más de la proteína LDL-C o PCSK9; (v) capacidad de respuesta individual definida como el número de pacientes que alcanzan niveles de LDL-C durante el tratamiento de <25 mg/dl, <50 mg/dl, <70 mg/dl y <100 mg/dl los días 90, 120 y 180; (vi) proporción de pacientes en cada grupo con una reducción mayor o igual a un 50 % del LDL-C desde el inicio los días 90, 120 y 180; (vii) porcentaje de cambio de los niveles de PCSK9 desde el inicio hasta los días 14, 30, 60, 90, 104, 120, 150, 180 y 210; (viii) porcentaje de cambio en otros lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas, desde el valor inicial en cada visita posterior hasta el día 210; y (ix) proporción de pacientes en cada grupo que alcanzan dianas globales de modificación de lípidos para su nivel de riesgo de ECVA.
- 45 Las evaluaciones de eficacia incluyeron medir los efectos del agente de iARN sobre los niveles de lípidos y lipoproteínas de LDL-C, incluidos colesterol total, triglicéridos, HDL-C, no HDL-C, VLDL-C, Apo-A1, Apo-B, Lp(a), PCR y PCSK9.
- 50 Los acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves, signos vitales, valores de laboratorio clínico (hematología, pruebas de coagulación, química y análisis de orina) y electrocardiogramas (ECG) se recopilaron en visitas específicas hasta la visita de FdE (día 210). Los acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves y valores de laboratorio clínico continuaron evaluándose durante las visitas de seguimiento mensuales adicionales (para pacientes en quienes los niveles de LDL-C no han vuelto a >80 % de los valores iniciales). Los acontecimientos cardiovasculares se presentaron como acontecimientos adversos para la recopilación de información sobre episodios cardiovasculares tales como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no letal, episodios coronarios mayores (muerte por CPC, parada cardíaca con reanimación, infarto de miocardio no letal), ictus isquémico e ictus hemorrágico.
- 55 Además, se evaluaron anticuerpos antifármaco para el agente de iARN. La formación de anticuerpos antifármaco se evaluó el día 1 (antes y cuatro horas después de la inyección) y los días 30, 60, 90, 120, 150, 180 (los días 150 y 180 solo en pacientes que recibieron una segunda dosis del agente de iARN) y 210 o hasta que cualquier respuesta de anticuerpos antifármaco se volviera negativa durante el transcurso del estudio. Para los pacientes en quienes los niveles de LDL-C no habían vuelto a >80 % de los valores iniciales, se evaluó la formación de
- 60

anticuerpos antifármaco cuando el LDL-C había vuelto a los límites normales o en la visita de seguimiento al cabo de un año.

5 El Comité de Seguimiento de Datos (CSD) independiente revisó los datos de seguridad comenzando después de que los primeros 40 pacientes recibieran la primera inyección del agente de iARN o placebo y completaran la visita de seguimiento del día 14. Posteriormente, el CSD revisó los datos de seguridad cada dos meses hasta el final del ensayo.

10 El criterio de valoración principal se analizó como el porcentaje medio de cambio de mínimos cuadrados desde el inicio hasta el día 180. Esto se calculó con un modelo de efectos lineales de mediciones repetidas, que incluyó el grupo de estudio, el valor inicial, la visita de seguimiento programada y la interacción del grupo de estudio con la visita programada. El análisis se realizó mediante el uso del procedimiento PROC MIXED en el software SAS con una estructura de varianza autorregresiva que incorpora el tratamiento en cada visita como efectos fijos y los pacientes como efectos aleatorios. Tanto para los criterios de valoración primarios como para los secundarios, los valores de P se ajustaron para comparaciones múltiples con el uso de la prueba de Dunnett para comparar entre los seis grupos de agentes de iARN y los grupos de comparación de placebo. Se realizaron análisis separados para cada estrategia de dosificación, es decir, una dosis única y dos dosis. El nivel de significación del error de tipo I fue de 0,05 para una prueba bilateral.

20 Todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del agente de iARN o placebo se incluyeron en el análisis de seguridad (población de seguridad). La población de intención de tratar modificada preespecificada se definió como todos los pacientes asignados al azar que recibieron al menos una dosis del agente del estudio y para quienes estaban disponibles las mediciones del nivel de LDL-C inicial y de seguimiento de 180 días. Se realizó un análisis por intención de tratar con el uso de imputación para los pacientes con datos ausentes.

25 Los datos a lo largo del tiempo se presentan como medias con intervalos de confianza del 95 %. La variación en las respuestas entre los pacientes se representa gráficamente con gráficos en cascada. Los análisis se realizaron con el software SAS, versiones 9.2 y superiores (SAS Institute).

30 **Resultados**

Los datos demográficos y los antecedentes iniciales, que se muestran en las tablas 1 y 2, demuestran que los pacientes estaban bien equilibrados. En el estudio, el 73 % de los pacientes estaban recibiendo tratamiento con estatinas y el 31 % con ezetimiba.

35 La administración individual del agente de iARN el día 1 en todas las dosis dio lugar a reducciones medias del LDL-C que oscilaron entre un 44,5 % y un 51,5 % por debajo del valor inicial (véanse las figuras 3 y 4) el día 30, con un mínimo aproximadamente el día 60. La administración individual de la dosis de 200 mg del agente de iARN redujo el LDL-C en más de un 40 % por debajo del valor inicial los días 30, 60 y 90, y por debajo del 25 % hasta el día 270, como se muestra en la figura 3. La administración individual de la dosis de 300 mg y la dosis de 500 mg del agente de iARN redujo el LDL-C en más de un 40 % por debajo del valor inicial del día 15 al día 150, y por debajo del 30 % hasta el día 270 (figura 3). Para cada una de las concentraciones de dosis del agente de iARN, el LDL-C se mantuvo más de un 20 % por debajo del valor inicial hasta el día 360 (figura 3). Las reducciones medias de mínimos cuadrados fueron significativamente mayores después de una dosis única del agente de iARN (reducción del 27,9 al 41,9 %) que en asociación con placebo (aumento del 2,1 %) ($P < 0,001$ para todas las dosis) (tabla 4). La reducción media del LDL-C desde el inicio en las dosis de 200 mg, 300 mg y 500 mg osciló entre un 26 % y un 34,3 % el día 270 y entre un 30,2 % y un 32,2 % el día 360. Además, el porcentaje de cambio ajustado al tiempo del LDL-C entre el inicio y el día 360 (es decir, la media del porcentaje de cambio del LDL-C en cada momento en el que se midió el LDL-C entre el inicio y el día 360) fue de un -31,6 %, un -38,1 % y un -39,8 % para las dosis de 200 mg, 300 mg y 500 mg, respectivamente (véase la figura 4). El cambio absoluto ajustado al tiempo del LDL-C entre el inicio y el día 360 (es decir, la media del cambio absoluto del LDL-C en cada momento en el que se midió el LDL-C entre el inicio y el día 360) fue de -39,1 mg/dl, -43,6 mg/dl y -53,0 mg/dl para las dosis de 200 mg, 300 mg y 500 mg, respectivamente (véase la figura 5). En cuanto a las respuestas de los pacientes individuales, el coeficiente de variación del cambio del LDL-C entre los pacientes individuales que recibieron dosis de 200 mg, 300 mg y 500 mg fue de un 45,2 %, un 60,8 % y un 50,7 %, respectivamente, desde el inicio hasta el día 270, y fue de un 45,1 %, un 56,8 % y un 50,2 %, respectivamente, desde el inicio hasta el día 360 (véanse las figuras 6A-6B).

60 La administración de una segunda dosis del agente de iARN el día 90 redujo aún más el LDL-C en comparación con el nivel inicial. En todas las dosis, las reducciones medias del LDL-C oscilaron entre un 34,2 % y un 44,1 % el día 90 y entre un 41,1 % y un 54,6 % el día 120 (véase la figura 7). Las diferencias entre los regímenes de dos dosis y el placebo fueron significativas: el día 180, las reducciones medias de mínimos cuadrados de los niveles de LDL-C desde el inicio entre los pacientes que recibieron dos dosis del agente de iARN oscilaron entre un 35,5 % y un 52,6 %, mientras que el grupo de placebo tuvo un aumento desde el inicio de un 1,8 % ($P < 0,001$ para todas las comparaciones frente a placebo) (véase la tabla 4). La segunda administración de la dosis de 100 mg y la dosis

de 200 mg del agente de iARN mantuvo el LDL-C más de un 30 % y un 40 %, respectivamente, por debajo del valor inicial hasta el día 210 (véase la figura 7). La segunda administración de la dosis de 300 mg mantuvo el LDL-C más de un 50 % por debajo del valor inicial desde el día 120 al día 210 (figura 7). La reducción media del LDL-C desde el inicio en las dosis de 100 mg, 200 mg y 300 mg osciló entre un 25,6 % y un 43,4 % el día 270 y entre un 13,3 % (dosis de 100 mg) y un 33,3 % (dosis de 300 mg) el día 360. Además, el porcentaje de cambio ajustado al tiempo del LDL-C entre el valor inicial y el día 360 fue de un -31,0 %, -41,2 % y -46,8 % para las dosis de 200 mg, 300 mg y 500 mg, respectivamente (véase la figura 4). El cambio absoluto ajustado al tiempo del LDL-C entre el inicio y el día 360 fue de -39,6 mg/dl, -39,1 mg/dl y -57,7 mg/dl para las dosis de 200 mg, 300 mg y 500 mg, respectivamente (véase la figura 5). Las respuestas individuales de los pacientes se muestran en las figuras 8 y 9. El día 180, la reducción media del LDL-C desde el inicio fue de un 52,6 % y la máxima fue de un 81 % (véase la figura 8). El coeficiente de variación del cambio del LDL-C entre los pacientes que recibieron dosis de 100 mg, 200 mg y 300 mg fue de un 45,7 %, un 82,3 % y un 73,7 %, respectivamente, desde el inicio hasta el día 270, y fue de un 46,0 %, un 77,5 % y un 74,2 %, respectivamente, desde el inicio hasta el día 360 (véanse las figuras 9A-9B).

Entre los pacientes que recibieron placebo en un contexto de la dosis máxima posible de una estatina, hubo una variación considerable el día 180 en los cambios de los niveles de colesterol de LDL con respecto al valor inicial (diferencia absoluta media \pm DE), $-0,7 \pm 25,6$ mg por decilitro [$-0,02 \pm 0,66$ mmol por litro]) (véase la figura 10A). Por el contrario, todos los pacientes que recibieron dos dosis de 300 mg del agente de iARN tuvieron una disminución del nivel de LDL-C el día 180 (cambio absoluto medio del nivel de colesterol de LDL, $-64,2 \pm 20,7$ mg por decilitro [$-1,66 \pm 0,54$ mmol por litro]) (véase la figura 10B) y el 54 % de los pacientes tuvieron una reducción de un 50 % o más. En este grupo de dosis de agente de iARN, el 5 %, el 48 % y el 66 % de los pacientes tenían niveles de LDL-C el día 180 inferiores a 25 mg por decilitro (0,65 mmol por litro), inferiores a 50 mg por decilitro (1,3 mmol por litro) e inferiores a 70 mg por decilitro (1,8 mmol por litro), respectivamente. El día 240, los niveles de colesterol individuales permanecieron por debajo de los valores iniciales en el mismo grupo de pacientes (véase la figura 10C).

Una comparación de los datos de pacientes individuales entre la administración de una dosis única de 300 mg y una dosis doble de 300 mg sugiere que la administración de 300 mg de agente de iARN el día 1, el día 90, el día 270 y posteriormente cada 6 meses debería reducir la variabilidad en una misma persona y proporcionar reducciones permanentes de LDL-C de aproximadamente un 50 % (véanse las figuras 11A-11B).

También hubo reducciones significativas de los niveles de no HDL-C y Apo-B, y ningún cambio significativo de los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad entre los pacientes asignados al azar para recibir el agente de iARN. Los cambios porcentuales desde el inicio para medidas de lípidos adicionales se muestran en las tablas 3-5.

Como se muestra en las figuras 12 y 13, después de administrar el agente de iARN el día 1, los niveles de PCSK9 se redujeron con respecto a los niveles iniciales en una media de 59,6 % y 68,7 % en todo el intervalo de dosis del agente de iARN de 100 mg a 500 mg. El día 30, los niveles de PCSK9 se redujeron aún más hasta entre un 66,2 % y un 74,0 % por debajo de los niveles iniciales y se produjeron reducciones similares los días 60 y 90. Entre los pacientes que recibieron una sola administración del agente de iARN, las reducciones medias de los niveles de PCSK9 el día 180 oscilaron entre el 47,9 % y el 59,3 % ($P < 0,001$ para cada dosis frente a placebo) (véase la tabla 4). Para los pacientes que recibieron una dosis única de 300 mg o 500 mg, los niveles de PCSK9 se mantuvieron más de un 60 % por debajo del valor inicial hasta el día 150. En comparación, entre los pacientes que recibieron dos dosis del agente de iARN, se observaron reducciones adicionales de los niveles de PCSK9 después de la segunda dosis. El día 90, estos pacientes tuvieron reducciones de un 47,0 % a un 62,8 % y el día 120, tuvieron reducciones de un 60,4 % a un 74,5 %. El día 180, las reducciones medias desde el inicio de los niveles de PCSK9 entre los pacientes que recibieron dos dosis del agente de iARN oscilaron entre el 53,2 % y el 69,1 % ($P < 0,001$ para cada dosis frente a placebo) (véase la tabla 4). Para los pacientes que recibieron dos dosis de 200 mg o 300 mg, los niveles de PCSK9 se mantuvieron más de un 60 % por debajo del valor inicial hasta el día 240. En asociación con los regímenes de dosificación del agente de iARN de dosis única y de dos dosis, las reducciones de los niveles de PCSK9 el día 270 fueron superiores a aproximadamente un 40 % (véanse las figuras 12 y 13).

Se desarrolló y validó un modelo para proyectar los niveles de LDL-C a lo largo del tiempo cuando el agente de iARN se administra en dosis de 300 mg dos o tres veces al año. El modelo se validó con una diferencia mínima entre los datos observados y esperados hasta el día 210. El modelo farmacodinámico predijo correctamente los resultados del día 270 utilizando datos de pacientes con seguimiento hasta el día 210. La figura 14 muestra los niveles modelados de LDL-C hasta 22 meses.

El día 210, se notificaron acontecimientos adversos en el 76 % de los pacientes que recibieron el agente de iARN y en el 76 % de los pacientes que recibieron placebo (tabla 7; véase también la tabla 6). La mayoría de estos acontecimientos (95 %) fueron de gravedad leve o moderada (grado 1 o 2). La incidencia de acontecimientos adversos graves fue del 11 % entre los pacientes que recibieron el agente de iARN y del 8 % entre los pacientes que recibieron placebo. Dos pacientes interrumpieron su participación en el ensayo debido a acontecimientos

adversos: uno debido a una infección por herpes zóster (grupo de placebo) y el otro debido a gripe o nasofaringitis (grupo de dos dosis de 100 mg de agente de iARN). Los acontecimientos adversos más comunes (que se produjeron en >2 % de los pacientes) fueron mialgia, cefalea, fatiga, nasofaringitis, dorsalgia, hipertensión, diarrea y mareos, y la incidencia de estos acontecimientos no difirió significativamente entre los grupos que recibieron el agente de iARN y los que recibieron placebo.

Se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en el 4 % de los pacientes que recibieron una dosis única y en el 7 % de los pacientes que recibieron dos dosis (después de una o ambas dosis) del agente de iARN (tasa combinada, 5 %); No se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en ningún paciente asignado al placebo (tabla 7; véanse también las tablas 8 y 9).

Dos pacientes tuvieron niveles elevados de aspartato aminotransferasa hepática (>3 veces el límite superior del intervalo normal), uno en el grupo de placebo de dosis única y otro en el grupo de agente de iARN de dosis única de 300 mg; el paciente del grupo de 300 mg del agente de iARN también tuvo aumentos de los niveles de alanina aminotransferasa hepática. Dos pacientes adicionales (uno en el grupo de dos dosis de 100 mg del agente de iARN y otro en el grupo de dos dosis de 300 mg del agente de iARN) también tuvieron aumentos de los niveles de alanina aminotransferasa. Todos los aumentos de aminotransferasas fueron transitorios. No hubo aumentos de los niveles de bilirrubina asociados con el agente de iARN o placebo entre los pacientes que tenían niveles normales de bilirrubina al inicio y ningún caso cumplió con la definición de la ley de Hy, que establece que un paciente tiene un alto riesgo de padecer lesión hepática inducida por fármacos letal si se administra un medicamento que cause lesión hepatocelular (lesión no colestásica) con ictericia. Un paciente dio positivo en anticuerpos antifarmacológicos antes de la primera inyección; no se comunicaron otros casos de anticuerpos antifarmacológicos (véase la tabla 10).

No hubo hallazgos de seguridad adicionales en el seguimiento desde el día 210 hasta el día 360 (véase la tabla 11).

Se produjeron dos muertes en la parte final del ensayo. La primera se produjo en un paciente que había sido asignado al azar al grupo de dosis única de 500 mg de agente de iARN y que tenía vasculopatía de larga duración y angina frecuente. Tuvo una parada cardíaca presenciada y murió a los 104 días. La segunda muerte se produjo en un hombre en el grupo de dos dosis de 200 mg de agente de iARN a quien se le reparó un aneurisma de la aorta torácica por vía percutánea después del ingreso al estudio y en quien posteriormente se produjo una fistula y septicemia. Murió a los 198 días de iniciarse el ensayo.

Conclusión

Estos resultados han mostrado que el agente de iARN redujo significativamente el LDL-C en pacientes durante varios meses. La administración del agente de iARN redujo la Lp(a) y el colesterol total, entre otros parámetros lipídicos, y aumentó el HDL-C. El agente de iARN mostró un efecto de respuesta a la dosis para PCSK9, LDL-C, no HDL-C y Apo-B. La variabilidad del LDL-C dentro de cada paciente quedó prácticamente eliminada y hubo un efecto continuo entre administraciones infrecuentes.

Además, la administración del agente de iARN fue bien tolerada por los pacientes y no se asoció con problemas importantes de seguridad. Los AADT fueron infrecuentes y de leves a moderados, y hubo poca carga de inyección.

En general, el agente de iARN ofrece una oportunidad para mejorar la adhesión del paciente.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas iniciales.*

		Agente de iARN en dosis única frente a placebo				Agente de iARN en dos dosis frente a placebo			
		Placebo n = 65	200 mg n = 60	300 mg n = 61	500 mg n = 65	Placebo n = 62	100 mg n = 61	200 mg n = 62	300 mg n = 61
Edad	años	62,0±11,4	63,9±10,8	63,9±12,8	62,1±12,5	62,8±10,3	65,2±9,4	62,3±10,9	64,1±9,4
Raza	n (%)								
Blanco		59 (92) ^a	53 (90) ^b	55 (90)	62 (95)	58 (94)	56 (92)	60 (97)	58 (95)
Otras		5 (8) ^a	6 (10) ^b	6 (10)	3 (5)	4 (6)	5 (8)	2(3)	3 (5)
Sexo varón	n (%)	42 (65)	39 (65)	41 (67)	46 (71)	33 (53)	38 (62)	39 (63)	45 (74)
IMC	kg/m ²	30,1±5,1	28,2±5,5	28,1±4,2	27,9±4,2	29,2±4,8	29,2±6,0	30,5±5,0	29,2±6,7
Fumadores actuales^c	n (%)	7 (10,8)	9 (15,0)	11 (18,0)	8 (12,3)	8 (12,9)	7 (11,5)	9 (14,5)	7 (11,5)
Hipertensión	n (%)	43 (66,2)	38 (63,3)	42 (68,9)	38 (59,4)	44 (72,1)	45 (73,8)	47 (75,8)	43 (70,5)
ECVA previa	n (%)	45 (69)	43 (72)	48 (77)	36 (55)	46 (74)	43 (69)	41 (65)	43 (70)

		Agente de iARN en dosis única frente a placebo				Agente de iARN en dos dosis frente a placebo			
		Placebo	200 mg	300 mg	500 mg	Placebo	100 mg	200 mg	300 mg
		n = 65	n = 60	n = 61	n = 65	n = 62	n = 61	n = 62	n = 61
Hipercolesterolemia familiar	n (%)	1(2)	6 (10)	2(3)	7 (11)	3 (5)	3 (5)	3 (5)	3 (5)
Diabetes mellitus	n (%)	15 (23)	12 (20)	11 (18)	11(17)	14 (23)	20 (33)	21 (34)	14 (23)
Prevención primaria	n (%)	12(18)	7 (12)	7 (11)	11(17)	6 (10)	6 (10)	9 (14)	7 (11)
Cualquier tratamiento de modificación de lípidos ^d	n (%)	50 (78)	52 (87)	50 (83)	48 (80)	51 (84)	48 (81)	49 (82)	50 (85)
Tratamiento con estatinas	n (%)	45 (70)	50 (83)	45 (75)	39 (65)	47 (77)	42 (71)	40 (67)	43 (73)
Tratamiento con estatinas de alta intensidad	n (%)	26 (41)	31 (52)	23 (38)	20 (33)	22 (36)	28 (48)	23 (38)	20 (34)
Exetemibe ^d	n (%)	21 (33)	23 (38)	17 (28)	21 (35)	17 (28)	18 (31)	20 (33)	15 (25)
Colesterol total	mg/dl ^e	207,7±59,0	200,0±49,4	201,4±47,8	218,3±52,8	208,4±54,7	207,7±62,8	219,1±84,9	221,7±65,5
LDL-C	mg/dl ^e	128,5±51,3	122,8±35,9	117,8±40,5 ^b	136,9±45,3	125,2±44,3 ^b	128,5±49,5 ^f	138,8±76,9 ^b	131,3±60,3 ^f
No HDL-C	mg/dl ^e	157,8±55,2	149,9±44,7	150,4±49,0	169,2±53,3	157,1±53,7	160,9±63,7	170,5±85,3	165,4±61,0
HDL-C	mg/dl ^e	49,9±13,6	50,0±11,7	51,0±13,3	49,1±15,4	51,2±16,1	46,8±14,0	48,6±13,0	47,4±13,6
Triglicérido	mg/dl ^e								
Mediana (RIC) ^e		125 (95-170)	115 (84-149)	134 (92-179)	130 (94-193)	137 (103-187)	126 (91-198)	127 (90-200)	132 (105-185)
VLDL-C	mg/dl ^e	23,9±18,6	27,1±19,7	31,5±19,6	32,4±19,2	30,8±17,0 ^b	33,7±22,9 ^f	31,7±19,8 ^b	32,8±16,0 ^f
Apo-B	mg/dl ^e	102,4±29,6	100,7±23,6	99,2±27,8	109,7±28,4	104,6±31,5	107,6±36,3	108,3±45,4	107,4±32,1
Apo-A1	mg/dl ^e	149,7±27,0	150,6±24,5	153,6±24,1	149,7±28,1	154,4±30,1	145,0±27,1	147,3±23,0	146,9±26,1
Lipoproteína(a)	nmol/dl ^e	27 (8-121) ^g	42 (11-129)	35 (17-141)	28 (12-149)	50 (11-154)	33 (12-128)	36 (7-144)	49 (12-161)
PCSK9	ng/ml ^e	404,7±131,3	460,3±142,5	408,9±115,2	416,7±143,7	431,3±132,3	394,2±128,9 ^h	437,4±141,8 ⁱ	416,3±127,3 ⁱ
Proteína C reactiva de alta sensibilidad	mg/dl ^e								
Mediana (RIC) ^e		1,6 (0,7-3,1)	1,0 (0,5-2,0)	1,6 (0,7-3,5)	1,9 (0,9-3,4)	1,6 (0,8-4,4)	1,3 (0,5-2,6)	1,6 (0,7-3,0)	1,8 (0,7-3,8)

Agente de iARN en dosis única frente a placebo				Agente de iARN en dos dosis frente a placebo			
Placebo	200 mg	300 mg	500 mg	Placebo	100 mg	200 mg	300 mg
n = 65	n = 60	n = 61	n = 65	n = 62	n = 61	n = 62	n = 61

*los valores más-menos son medias ± DE

IMC = índice de masa corporal; LDL-C = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HDL-C = colesterol de lipoproteínas de alta densidad; VLDL-C = colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; Apo-B = apolipoproteína B; Apo-A1 = apolipoproteína A1; PCSK9 = proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9

^an = 64

^bn = 59

^cen los últimos 30 días

^dPoblación mITT (dosis única: placebo, n=64; 200 mg, 300 mg y 500 mg, n=60; dos dosis: placebo, n=61; 100 mg y 300 mg, n= 59; 200 mg, n=60)

^eMedición de cribado de la población mITT (dosis única: placebo, n=64; 200 mg, 300 mg y 500 mg, n=60; dos dosis: placebo, n=61; 100 mg, 200 mg y 300 mg,

n=59)

^fn=56

^gn=63

^hn=58

ⁱn=60

^jn=57

Tabla 2. Datos demográficos y características clínicas iniciales (con pacientes que recibieron el agente de iARN agrupados).

		Agente de iARN en dosis única frente a placebo		Agente de iARN en dos dosis frente a placebo	
		Placebo	Agente de iARN	Placebo	Agente de iARN
		n = 65	n = 186	n = 62	n = 184
Edad	Años medios	62	63	63	64
Sexo varón	%	64,6	67,7	53,2	66,3
ECVA previa	%	69,2	67,9	74,2	68,3
Tratamiento con estatinas	%	70,3	74,4	77,0	70,2
LDL-C	Media mg/dl	128,5	125,9	125,2	133,0
No HDL-C	Media mg/dl	157,8	156,5	157,1	165,6
Apo-B	Media mg/dl	102,4	103,2	104,6	107,7
Lipoproteína(a)	Mediana nmol/dl	27,0	34,0	50,5	40,0
PCSK9	Mean ng/ml	404,7	428,7	431,3	416,2

Tabla 3. Eficacia del agente de iARN en los parámetros lipídicos el día 90 después de una dosis, mostrada como porcentaje de cambio desde el inicio.¹

		Placebo	Agente de iARN			
			100 mg	200 mg	300 mg	500 mg
		n = 124	n = 61	n = 122	n = 122	n = 65
Colesterol total	media (DE)	-0,5 % (16)	-22 % (12)	-26 % (14)	-28 % (15)	-30 % (11)
Triglicérido	mediana	4 % (32)	-1 % (20)	-6 % (30)	-5 % (25)	-3 % (32)
HDL-C	media (DE)	-2 % (14)	5 % (11)	8 % (12)	9 % (16)	8 % (15)
No HDL-C	media (DE)	-0,2 % (20)	-30 % (13)	-37 % (18)	-40 % (19)	-42 % (15)
Apo-B	media (DE)	-2 % (16)	-28 % (12)	-34 % (15)	-37 % (16)	-40 % (13)
Lp(a)	mediana	-0,4 % (31)	-18 % (19)	-21 % (23)	-14 % (114)	-25 % (27)

¹Incluye pacientes con mediciones iniciales y del día 90 para todos los parámetros

HDL-C = colesterol de lipoproteínas de alta densidad

Apo-B = apolipoproteína B

Lp(a) = lipoproteína(a)

Tabla 4. Eficacia del agente de iARN en los parámetros lipídicos el día 180, mostrada como porcentaje de cambio desde el inicio. *

	Agente de iARN en dosis única frente a placebo				Agente de iARN en dos dosis frente a placebo			
	Placebo	200 mg	300 mg	500 mg	Placebo	100 mg	200 mg	300 mg
	n = 64	n = 60	n = 60	n = 60	n = 61	n = 59	n = 60	n = 59
LDL-C^a	2,1 (-2,9 a 7,2)	-27,9 (-33,1 a 22,7) ^b	-38,4 (-43,6 a -33,2) ^b	-41,9 (-47,2 a -36,7) ^b	1,8 (-2,6 a 6,3)	-35,5 (-40,0 a -31,0) ^b	-44,9 (-49,3 a -40,4) ^b	-52,6 (-57,1 a -48,1) ^b
Colesterol total	1,8 ± 12,1	-17,6 ± 19,0 ^b	-23,7 ± 15,7 ^b	-26,6 ± 10,7 ^b	0,7 ± 12,3	-22,4 ± 12,4 ^b	-26,8 ± 13,0 ^b	-33,2 ± 11,3 ^b
No HDL-C	1,5 ± 16,7	-25,1 ± 26,2 ^b	-35,2 ± 20,2 ^b	-36,9 ± 14,0 ^b	1,3 ± 16,9	-31,7 ± 15,1 ^b	-38,9 ± 16,8 ^b	-46,0 ± 14,6 ^b
HDL-C	3,8 ± 15,6	4,4 ± 14,8	8,8 ± 11,1 ^c	6,9 ± 14,0	0,5 ± 12,5	7,6 ± 12,2 ^c	10,3 ± 15,3 ^b	8,6 ± 14,9 ^d
Triglicérido^e	6,4 (-15,9 a 21,9)	1,1 (-18,5 a 17,8)	-12,8 (-27,8 a 7,8) ^d	-12,2 (-25,6 a 7,7) ^c	-3,0 (-17,2 a 22,6)	-6,3 (-17,6 a 10,9)	0,7 (-22,4 a 11,3)	-14,2 (-26,4 a 5,4) ^c
VLDL-C^e	2,4 (-30,7 a 30,5)	-11,6 (-35,8 a 23,3)	-23,8 (-43,0 a -6,4) ^d	-14,6 (-34,8 a 3,5) ^c	2,7 (-20,0 a 26,7)	-16,4 (-31,3 a 0) ^d	-21,2 (-38,5 a 13,2)	-16,0 (-38,2 a 9,1) ^d
Apo-B	1,7 ± 14,7	-22,9 ± 21,0 ^b	-30,8 ± 18,0 ^b	-33,1 ± 12,7 ^b	0,9 ± 13,0	-27,8 ± 13,4 ^b	-35,0 ± 15,8 ^b	-40,9 ± 14,8 ^b
Apo-A1	3,6 ± 10,6	2,9 ± 9,3	3,8 ± 8,9	4,1 ± 10,9	0,8 ± 8,3	5,5 ± 10,6	8,6 ± 11,5 ^d	6,2 ± 11,9
Lipoproteína(a)^e	0,5 (-13,9 a 14,8)	-14,3 (-29,5 a -3,5)	-14,3 (-25,4 a -5,6)	-18,2 (-35 a -1,6)	0,0 (-10,0 a 12,4)	-14,9 (-26,6 a -1,9)	-17,3 (-31,9 a -7,7)	-25,6 (-38,5 a -15,2)
PCSK9	2,2 ± 23,4	-47,9 ± 21,0 ^b	-56,0 ± 19,2 ^b	-59,3 ± 18,0 ^b	-1,2 ± 20,7	-53,2 ± 20,9 ^b	-66,2 ± 15,6 ^b	-69,1 ± 12,1 ^b
Proteína C reactiva de alta sensibilidad^e	-5,3 (-40,8 a 28,4)	7,1 (-30,7 a 70,9)	-16,2 (-45,8 a 50)	-19,8 (-50 a 32,7)	-20 (-50 a 30)	-12,5 (-42,9 a 29,4)	-16,3 (-34,6 a 24,3)	-16,7 (-50,9 a -33,3) ^c

	Agente de iARN en dosis única frente a placebo				Agente de iARN en dos dosis frente a placebo			
	Placebo	200 mg	300 mg	500 mg	Placebo	100 mg	200 mg	300 mg
	n = 64	n = 60	n = 60	n = 60	n = 61	n = 59	n = 60	n = 59

*Los valores más-menos son media \pm DE. Se presentan datos para la población de intención de tratar modificada, que consistía en todos los pacientes que se sometieron a aleatorización, que recibieron al menos una dosis del agente del estudio y en quienes estaban disponibles las mediciones de LDL-C tanto iniciales como del día 180. El número de pacientes que fueron excluidos debido a la falta de datos en el día 180 fue el siguiente: para los regímenes de dosis única, 1 en el grupo de placebo (2 %), 2 en el grupo de 300 mg de agente de iARN (3 %) y 6 en el grupo de 500 mg de agente de iARN (9 %); para los regímenes de dos dosis, 1 en el grupo de placebo (2 %), 3 en el grupo de 100 mg de agente de iARN (5 %), 3 en el grupo de 200 mg de agente de iARN (5 %) y 6 en el grupo de 300 mg de agente de iARN (10 %). Los valores de P para la interacción tratamiento por visita son 0,11 para el régimen de dosis única y 0,07 para el régimen de dos dosis. Este análisis se basa en modelar el porcentaje de cambio desde el inicio con el tratamiento, las visitas planificadas hasta el día 180, la interacción de tratamiento por visita y el nivel inicial de LDL-C.

"Los datos son medias de mínimos cuadrados e intervalos de confianza del 95 %.

^bLa comparación con el cambio en el grupo de placebo indicó una diferencia significativa ($P < 0,001$ según la prueba ajustada de Dunnett).

^cLa comparación con el cambio en el grupo de placebo indicó una diferencia significativa ($P < 0,05$ según la prueba ajustada de Dunnett).

^dLa comparación con el cambio en el grupo de placebo indicó una diferencia significativa ($P < 0,01$ según la prueba ajustada de Dunnett).

^eLos datos son medianas e intervalos intercuartílicos.

LDL-C = colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HDL-C = colesterol de lipoproteínas de alta densidad; VLDL-C = colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; Apo-B = apolipoproteína B; Apo-A1 = apolipoproteína A1; PCSK9 = proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9

Tabla 5. Eficacia del agente de iARN en los parámetros lipídicos el día 210 después de dos dosis, mostrada como cambio desde el inicio.

		Placebo	Agente de iARN		
		n = 61	100 mg n = 59	200 mg n = 60	300 mg n = 59
Colesterol total	media (DE)	0 % (14)	-21 % (11)	-26 % (12)	-31 % (13)
Triglicérido	Mediana	2 %	-10 %	-10 %	-9 %
HDL-C	media (DE)	-1 % (15)	7 % (15)	11 % (14)	9 % (15)
No HDL-C	media (DE)	0 % (18)	-29 % (14)	-38 % (15)	-43 % (17)
Apo-B	media (DE)	1 % (14)	-24 % (13)	-33 % (14)	-39 % (15)
Lp(a)	mediana	-4 %	-18 %	-20 %	-26 %

HDL-C = colesterol de lipoproteínas de alta densidad; Apo-B = apolipoproteína B; Lp(a) = lipoproteína(a);

Tabla 6. Acontecimientos adversos durante el tratamiento (AADT)¹ y otros parámetros de seguridad hasta el día 90.

	Placebo n = 127	Agente de iARN				
		Agrupados n = 370	100 mg n = 61	200 mg n = 122	300 mg n = 122	500 mg n = 65
Cualquier AADT	69 (54 %)	198 (54 %)	38 (62 %)	64 (52 %)	68 (56 %)	28 (43 %)
Grave	5 (4 %)	22 (6 %)	8 (13 %)	6 (5 %)	6 (5 %)	2 (3 %)
Intenso	5 (4 %)	12 (3 %)	3 (5 %)	3 (2 %)	4 (3 %)	2 (3 %)
Relacionado	24 (19 %)	67 (18 %)	11 (18 %)	20 (16 %)	27 (22 %)	9 (14 %)
Fallecimiento	0 (0 %)	1 (0,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1,5 %)

	Placebo	Agente de iARN				
		Agrupados	100 mg	200 mg	300 mg	500 mg
	n = 127	n = 370	n = 61	n = 122	n = 122	n = 65
ALT > 3x LSN	0	1 (0,3 %)	0	0	1 (0,8 %)	0
AST > 3x LSN	0	1 (0,3 %)	0	0	1 (0,8 %)	0
FA > 2x LSN	0	3 (0,8 %)	1 (1,6 %)	0	2 (1,6 %) ²	0
Bilirrubina > 2x LSN ³	0	0	0	0	0	0
CK > 5x LSN	0	2 (0,6 %)	0	1 (0,8 %) ⁴	1 (0,8 %)	0
Mialgia	6 (4,7 %)	21 (5,7 %)	5 (8,2 %)	7 (5,7 %)	8 (6,6 %)	1 (1,5 %)

¹Cruza el umbral de significación en cualquier momento después de la aleatorización, independientemente del valor inicial

²Un paciente estaba por encima del LSN al inicio

³Ningún paciente cumplió los criterios de la ley de Hy

⁴CK del paciente > 3x LSN al inicio

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; FA = aminotransferasa alcalina; LSN = límite superior de la normalidad; CK = creatina cinasa

Tabla 7. Acontecimientos adversos durante el tratamiento (AADT)¹ y otros parámetros de seguridad hasta el día 210.*

	Agente de iARN en dosis única frente a placebo				Agente de iARN en dos dosis frente a placebo			
	Placebo	200 mg	300 mg	500 mg	Placebo	100 mg	200 mg	300 mg
	n = 65	n = 60	n = 61	n = 65	n = 62	n = 61	n = 62	n = 61
Cualquier acontecimiento que se haya producido durante el tratamiento	46 (71)	47 (78)	44 (72)	49 (75)	50 (81)	48 (79)	47 (76)	47 (77)
Grave	3 (5)	6 (10)	5 (8)	6 (9)	6 (10)	11 (18)	6 (10)	7 (11)
Intenso	2 (3)	2 (3)	4 (7)	5 (8)	7 (11)	5 (8)	6 (10)	8 (13)
Fallecimiento	0	0	0	1 (2) ^a	0	0	1 (2) ^b	0
Reacción en el lugar de la inyección ^c	0	2 (3)	2 (3)	3 (5)	0	3 (5)	5 (8)	4 (7)
Nivel de ALT > 3x LSN	0	0	1 (2) ^d	0	0	1(2)	0	1 (2)
Nivel de AST > 3x LSN	1 (2)	0	1 (2) ^d	0	0	0	0	0
Nivel de FA > 2x LSN	0	0	2 (3)	1 (2)	0	2 (3)	0	0
Nivel de bilirrubina > 2x LSN ³	1 (2)	0	0	0	0	1(2)	0	0
Nivel de CK > 5x LSN	1 (2) ^e	0	3 (5) ^f	0	0	0	2 (3) ^g	0
Mialgia	3 (5)	2 (3)	5 (8)	3 (5)	3 (5)	7 (11)	5 (8)	5 (8)
Hemoglobina glucosilada ^h	-0,2±7,0	-0,1±6,1	-0,1±3,3	0±6,9	0,3±13,7	0,6±10,4	0,5±5,4	-1,0±6,4
Plaquetas ⁱ	1,7±12,0	4,8±12,6	0,7±12,5	1,4±15,6	5,6±20,3	-0,1±10,9	4,3±17,5	0,7±15,6

	Agente de iARN en dosis única frente a placebo				Agente de iARN en dos dosis frente a placebo			
	Placebo	200 mg	300 mg	500 mg	Placebo	100 mg	200 mg	300 mg
	n = 65	n = 60	n = 61	n = 65	n = 62	n = 61	n = 62	n = 61

*Los valores más-menos son media \pm DE. El número de pacientes que completaron el seguimiento hasta el día 210 en cada grupo fue el siguiente: en la cohorte de dosis única: 63 pacientes en el grupo de placebo, 60 en el grupo de 200 mg de agente de iARN, 61 en el grupo de 300 mg de agente de iARN y 61 en el grupo de 500 mg de agente de iARN; en la cohorte de dos dosis: 60 en el grupo de placebo, 59 en el grupo de 100 mg de agente de iARN, 60 en el grupo de 200 mg de agente de iARN y 59 en el grupo de 300 mg de agente de iARN.

^aLa muerte se debió a un infarto de miocardio.

^bLa muerte se debió a septicemia y neumonía tras complicaciones de una cirugía por enfermedad aórtica.

^cEsta categoría incluyó erupción cutánea, eritema y prurito.

^dLos niveles elevados de ALT y AST estaban en el mismo paciente.

^eEl nivel de creatina cinasa en este paciente era más de 73 veces el límite superior del intervalo normal al inicio.

^fUn paciente tenía un nivel de creatina cinasa que era más de 8 veces el límite superior del intervalo normal al inicio.

^gUn paciente tenía un nivel de creatina cinasa que era más de 4 veces el límite superior del intervalo normal al inicio.

^hLa hemoglobina glucosilada se midió en plasma y se evaluó el día 180.

ⁱEl recuento de plaquetas se midió en sangre completa.

FA = fosfatasa alcalina; ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad; CK = creatina cinasa

Tabla 8. Acontecimiento adverso durante el tratamiento en el lugar de la inyección^{1,2} después de la primera inyección hasta el día 90.

	Placebo	Agente de iARN				
		Agrupados	100 mg	200 mg	300 mg	500 mg
	n = 127	n = 370	n = 61	n = 122	n = 122	n = 65
Eritema en el lugar de la inyección	0	4 (1,1 %)	0	2 (1,6 %)	1 (0,8 %)	1 (1,5 %)
Prurito en el lugar de la inyección	0	1 (0,3 %)	0	0	1 (0,8 %)	0
Erupción en el lugar de la inyección	0	0	0	0	0	0
Reacción en el lugar de la inyección	0	7 (1,9 %)	1 (1,6%)	1 (0,8 %)	3 (2,5 %)	2 (3,1 %)
Total (observado en cualquier momento)	0	12 (3,2 %)	1 (1,6 %)	3 (2,5 %)	5 (4,1 %)	3 (4,6 %)
Total (observado >4 horas)	0	9 (2,4 %)	1 (1,6 %)	3 (2,5 %)	4 (3,3 %)	1 (1,5 %)

¹Número de pacientes con acontecimientos adversos clasificados por término preferido: cada paciente se cuenta solo una vez

²Acontecimientos adversos de tipo histamínico/alérgico predefinidos

Tabla 9. Acontecimiento adverso durante el tratamiento en el lugar de la inyección^{1,2} después de dos inyecciones desde el día 90 hasta el día 210.

	Placebo	Agente de iARN			
		Agrupados	100 mg	200 mg	300 mg
	n = 60	n = 178	n = 57	n = 61	n = 60
Eritema en el lugar de la inyección	0	1 (0,6 %)	0	1 (1,6 %)	0
Prurito en el lugar de la inyección	0	4 (2,2 %)	1 (1,8 %)	3 (4,9%)	0
Erupción en el lugar de la inyección	0	3 (1,7 %)	2 (3,5 %)	0	1 (1,7 %)
Reacción en el lugar de la inyección	0	2 (1,1 %)	0	2 (3,3 %)	0
Total (observado en cualquier momento)	1 (1,7%)	13 (7,3 %)	4 (7,0 %)	3 (4,9%)	6 (10,0 %)

¹Número de pacientes con acontecimientos adversos clasificados por término preferido: cada paciente se cuenta solo una vez

²Acontecimientos adversos de tipo histamínico/alérgico predefinidos

Tabla 10. Anticuerpos antifarmacológicos después de dos dosis hasta el día 210.

	Placebo	Agente de iARN			
		Agente de iARN total	100 mg	200 mg	300 mg
	n = 62	n = 184	n = 61	n = 62	n = 61
Valor inicial	0	1 (0,5 %)	0	1 (1,6 %)¹	0
Día 90	0	1 (0,5 %)	0	1 (1,6 %)¹	0
Día 210	0	0	0	0	0

¹"Muestra en el límite del positivo con anticuerpos preexistentes/con reactividad cruzada"

Tabla 11. Acontecimientos adversos durante el tratamiento (AADT) y otros parámetros de seguridad hasta el día 360.

	Agente de iARN en dosis única frente a placebo		Agente de iARN en dos dosis frente a placebo	
	Placebo	Agente de iARN	Placebo	Agente de iARN
	n = 65	n = 186	n = 62	N = 184
Cualquier AADT	51 (78,5 %)	155 (81,3 %)	51 (82,3 %)	153 (83,2 %)
AADT grave	3 (4,6 %)	30 (16,1 %)	7(11,3 %)	31 (16,8 %)
AADT intenso	2 (3,1 %)	18 (9,7 %)	7 (11,3 %)	22 (12,0 %)
AADT relacionado	12 (18,5%)	39 (21,0 %)	19 (30,6 %)	52 (28,3 %)
Interrupción de acontecimientos adversos	0	0	1 (1,6 %)	1 (0,5 %)
Reacción en el lugar de la inyección	0	7 (3,8 %)	0	12 (6,5 %)

Pauta inicial de una dosis: nasofaringitis, mialgia, dorsalgia, tos, artralgia, cefalea

Pauta inicial de dos dosis: mialgia, cefalea, diarrea, nasofaringitis, artralgia, dorsalgia

LISTADO DE SECUENCIAS

- 10 SEQ ID NO: 1
5'- ACAAAGCAAAACAGGUCUAGAA - 3'
- 15 SEQ ID NO: 2
5'- CUAGACCUGUTUUGCUUUUGU - 3'

ES 2 982 911 T3

SEQ ID NO: 3

5'- asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa - 3', en la que a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C o U; Af, Gf, Cf o Uf son 2'-fluoro A, G, C o U; dT es 2'-desoxitimidina; y s es un enlace fosforotioato

5

SEQ ID NO: 4

5'- csusagacCfuGfudTuugcuuuugu - 3', en la que a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C o U; Af, Gf, Cf o Uf son 2'-fluoro A, G, C o U; dT es 2'-desoxitimidina; y s es un enlace fosforotioato

REIVINDICACIONES

1. Un agente de interferencia de ácido ribonucleico (iARN) para su uso en (i) el tratamiento de una enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), un riesgo equivalente de ECVA, un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (ECV), hipercolesterolemia familiar heterocigótica o hipercolesterolemia familiar homocigótica en un sujeto, o (ii) la prevención de un episodio cardiovascular o la prevención del desarrollo de una ECVA en un sujeto;
- 5 en donde el agente de iARN es un ácido ribonucleico bicatenario que comprende una hebra de sentido y una hebra de antisentido que forman una región bicatenaria, comprendiendo la hebra de antisentido la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 3 y comprendiendo la hebra de sentido la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 4, en donde la SEQ ID NO: 3 es 5'-asCfsaAfAfAfgCfaAfaAfcAfgGfuCfuagsasa-3', en la que a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U, respectivamente; y s es un enlace fosforotioato, y la SEQ ID NO: 4 es 5'-csusagacCfuGfudTuugcuuuugu-3', en la que a, g, c y u son 2'-O-metil (2'-OMe) A, G, C y U, respectivamente; Af, Gf, Cf y Uf son 2'-fluoro A, G, C y U, respectivamente; dT es 2'-desoxitimidina; y s es un enlace fosforotioato, y en donde el ácido ribonucleico bicatenario tiene un ligando GalNAc triantenario unido covalentemente; y
- 10 en donde el agente de iARN se va a administrar como una inyección subcutánea en una pauta posológica que comprende una fase de carga seguida de una fase de mantenimiento, en donde la fase de carga comprende administrar el agente de iARN como al menos dos dosis separadas por un intervalo de tiempo, en donde el intervalo de tiempo es de aproximadamente 90 días.
2. El agente de iARN para su uso según la reivindicación 1, en donde el uso es para el tratamiento de una enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), un riesgo equivalente de ECVA, un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia familiar heterocigótica o hipercolesterolemia familiar homocigótica, mediante la reducción de los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C).
- 25 3. El agente de iARN para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde el uso es para el tratamiento de la ECVA o hipercolesterolemia familiar heterocigótica.
- 30 4. El agente de iARN para su uso según la reivindicación 1, en donde el episodio cardiovascular se selecciona entre infarto de miocardio no mortal, isquemia recurrente grave, ictus y embolia pulmonar sintomática.
5. El agente de iARN para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el sujeto está siguiendo una dieta.
- 35 6. El agente de iARN para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el sujeto está siendo tratado con una terapia hipolipemiente de base.
7. El agente de iARN para su uso según la reivindicación 6, en donde la terapia hipolipemiente de base es una terapia con estatinas de máxima tolerancia.
- 40 8. El agente de iARN para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el sujeto es un ser humano adulto.
- 45 9. El agente de iARN para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el sujeto requiere una reducción adicional del LDL-C.
10. El agente de iARN para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la administración del agente de iARN al sujeto reduce el nivel de LDL-C en más de aproximadamente un 20 % en comparación con un nivel inicial de LDL-C.
- 50 11. El agente de iARN para su uso según la reivindicación 10, en donde se mantiene la reducción del nivel de LDL-C superior a aproximadamente un 20 % en comparación con el nivel inicial durante 15 días o más después de administrar el agente de iARN.
- 55 12. El agente de iARN para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde cada una de las al menos dos dosis administradas en la fase de carga comprenden de 100 mg a 500 mg del agente de iARN.
- 60 13. El agente de iARN para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde cada una de las al menos dos dosis administradas en la fase de carga comprenden de 250 mg a 350 mg del agente de iARN.
14. El agente de iARN para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde cada una de las al menos dos dosis administradas en la fase de carga comprenden aproximadamente 300 mg del agente de iARN.

15. El agente de iARN para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la fase de mantenimiento comprende administrar el agente de iARN como al menos dos dosis separadas por un intervalo de tiempo regular, en donde el intervalo de tiempo regular es de entre 3 y 9 meses.

5 16. El agente de iARN para su uso según la reivindicación 15, en donde el intervalo de tiempo regular que separa las al menos dos dosis administradas en la fase de mantenimiento es de aproximadamente 6 meses.

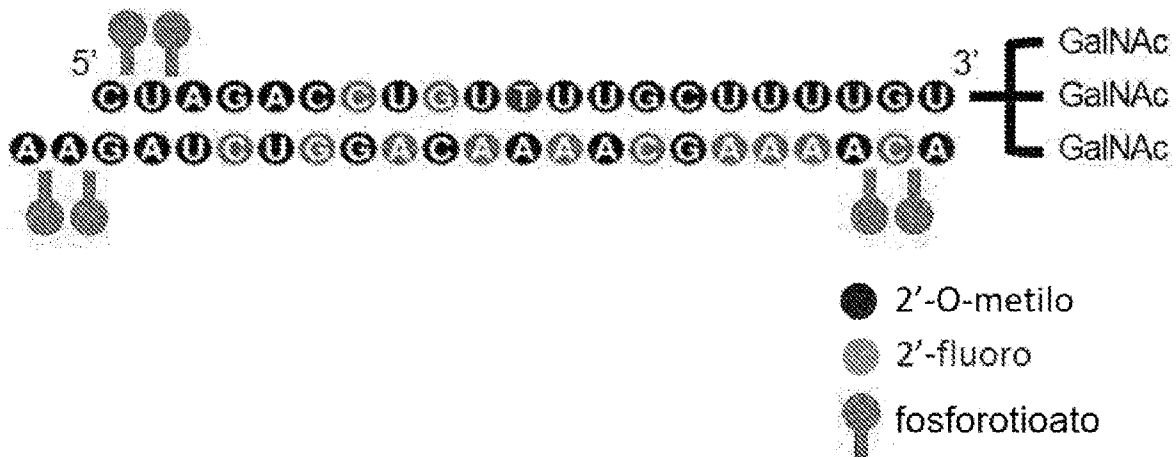
10 17. El agente de iARN para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15-16, en donde cada una de las al menos dos dosis administradas en la fase de mantenimiento comprenden de 100 mg a 500 mg del agente de iARN.

15 18. El agente de iARN para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en donde cada una de las al menos dos dosis administradas en la fase de mantenimiento comprenden de 250 mg a 350 mg del agente de iARN.

19. El agente de iARN para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 15-18, en donde cada una de las al menos dos dosis administradas en la fase de mantenimiento comprenden aproximadamente 300 mg del agente de iARN.

20 20. El agente de iARN para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde el ácido ribonucleico bicatenario comprende un ligando que es un derivado de N-acetilgalactosamina (GalNAc) conjugado con el extremo 3' de la cadena de sentido del ácido ribonucleico bicatenario.

25 21. El agente de iARN para su uso según la reivindicación 20, en donde el agente de iARN es como se representa en el siguiente esquema:



30 22. El agente de iARN para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en donde el agente de iARN se formula en una formulación farmacéutica adecuada a aproximadamente 200 mg/ml de modo que la administración de aproximadamente 1,5 ml de la formulación a un sujeto proporcione una dosis fija de 300 mg del agente de iARN.

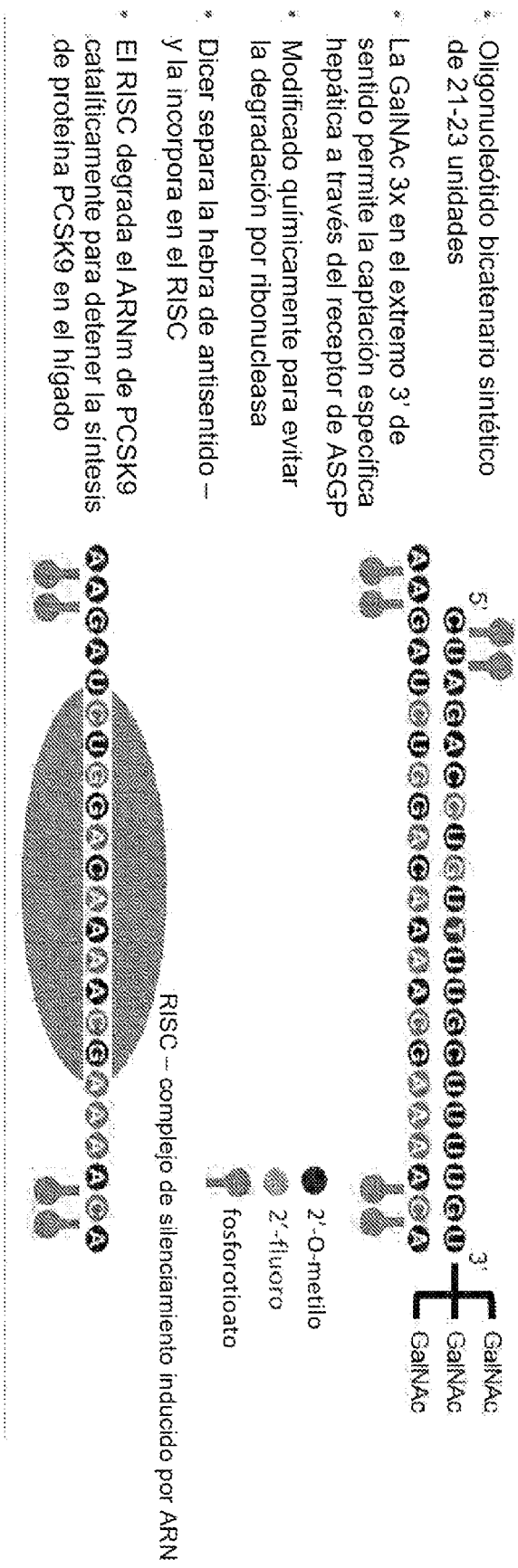


Figura 1

Día de estudio

Dosis (N)	1	14	30	60	90	104	120	150	180	210	240
Evaluación	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Una dosis	Ⓢ										
Placebo (65)											
200 mg (60)											
300 mg (62)											
500 mg (66)											
Dos dosis	Ⓢ				Ⓢ						
Placebo (62)											
100 mg (62)											
200 mg (63)											
300 mg (61)											

Análisis final

Figura 2

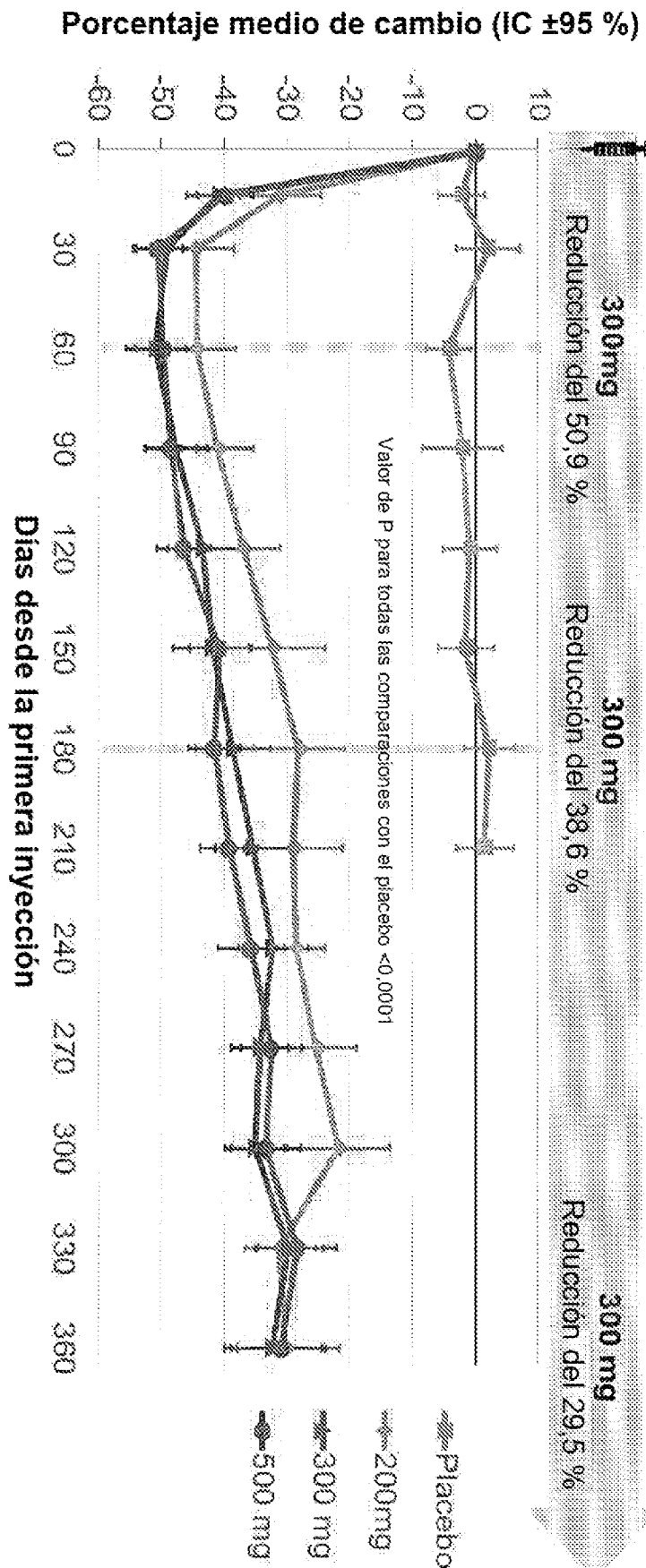


Figura 3

Porcentaje de cambio ajustado al tiempo hasta el día 360

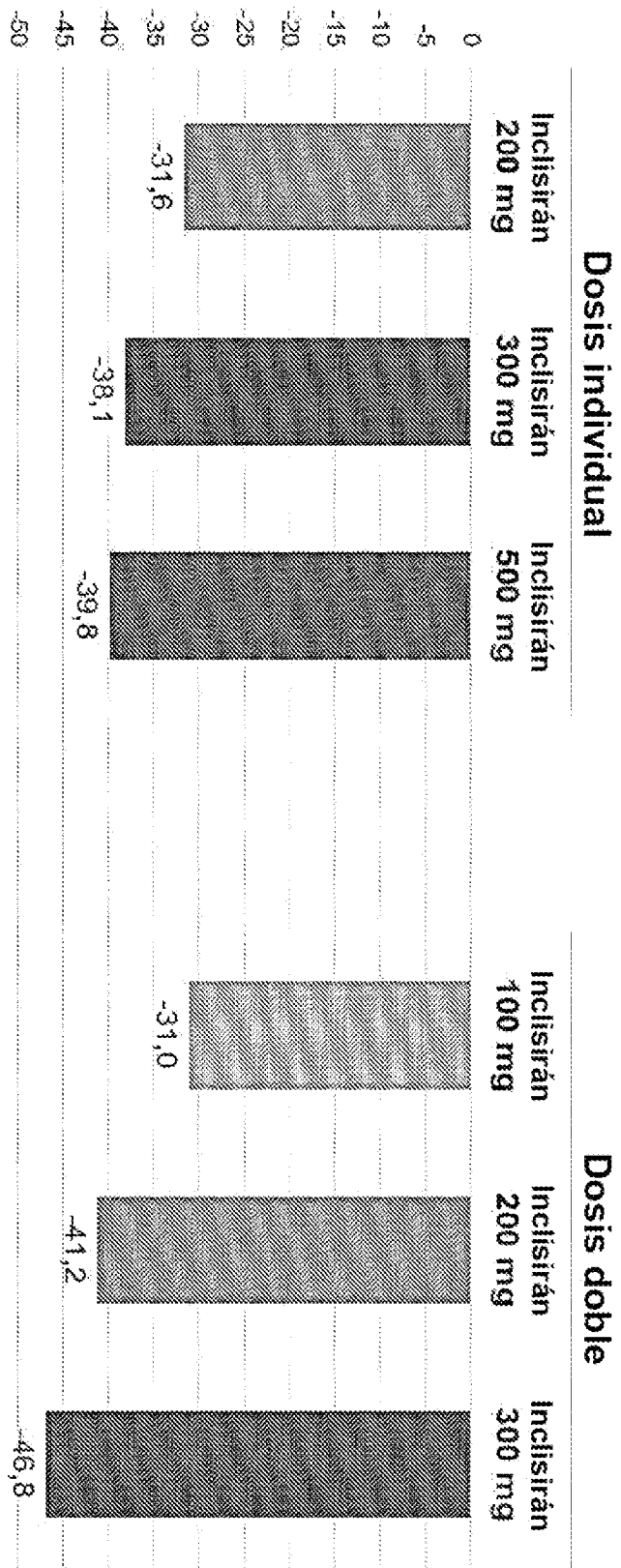


Figura 4

Cambio absoluto ajustado al tiempo hasta el día 360

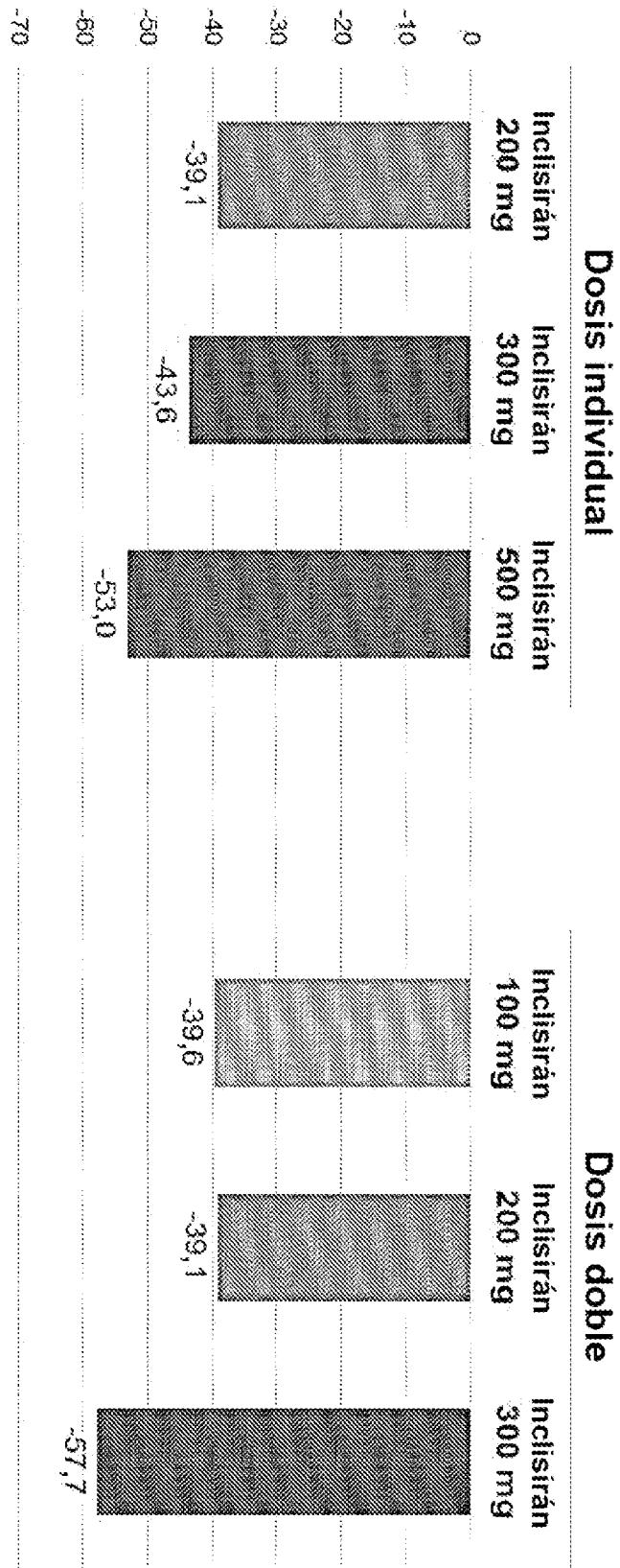


Figura 5

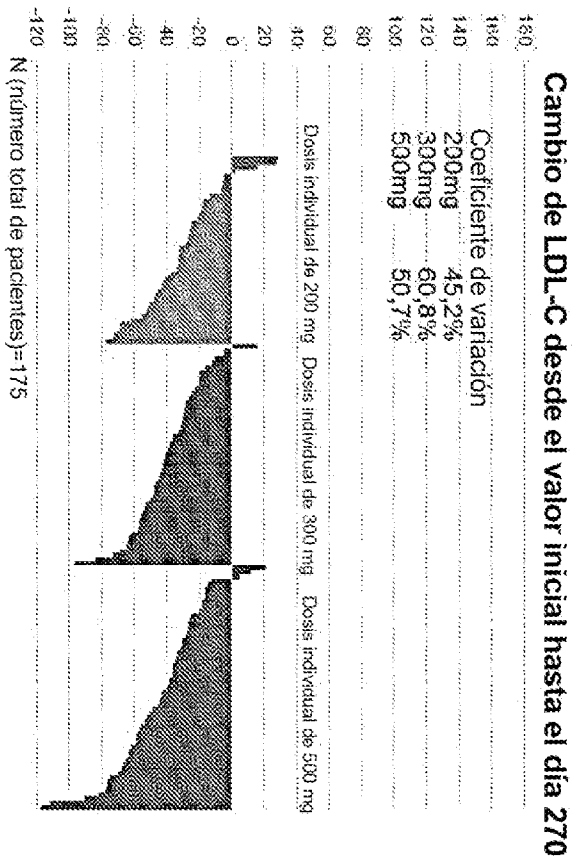


Figura 6A

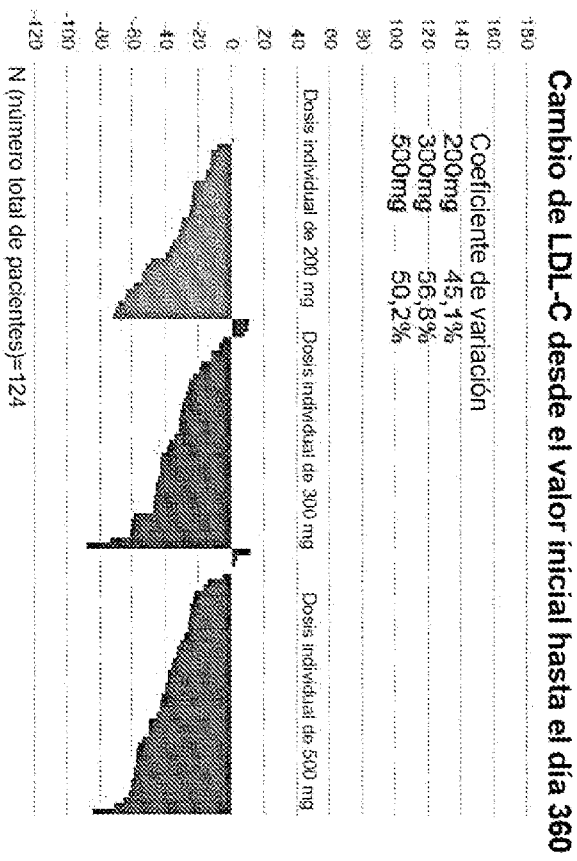


Figura 6B

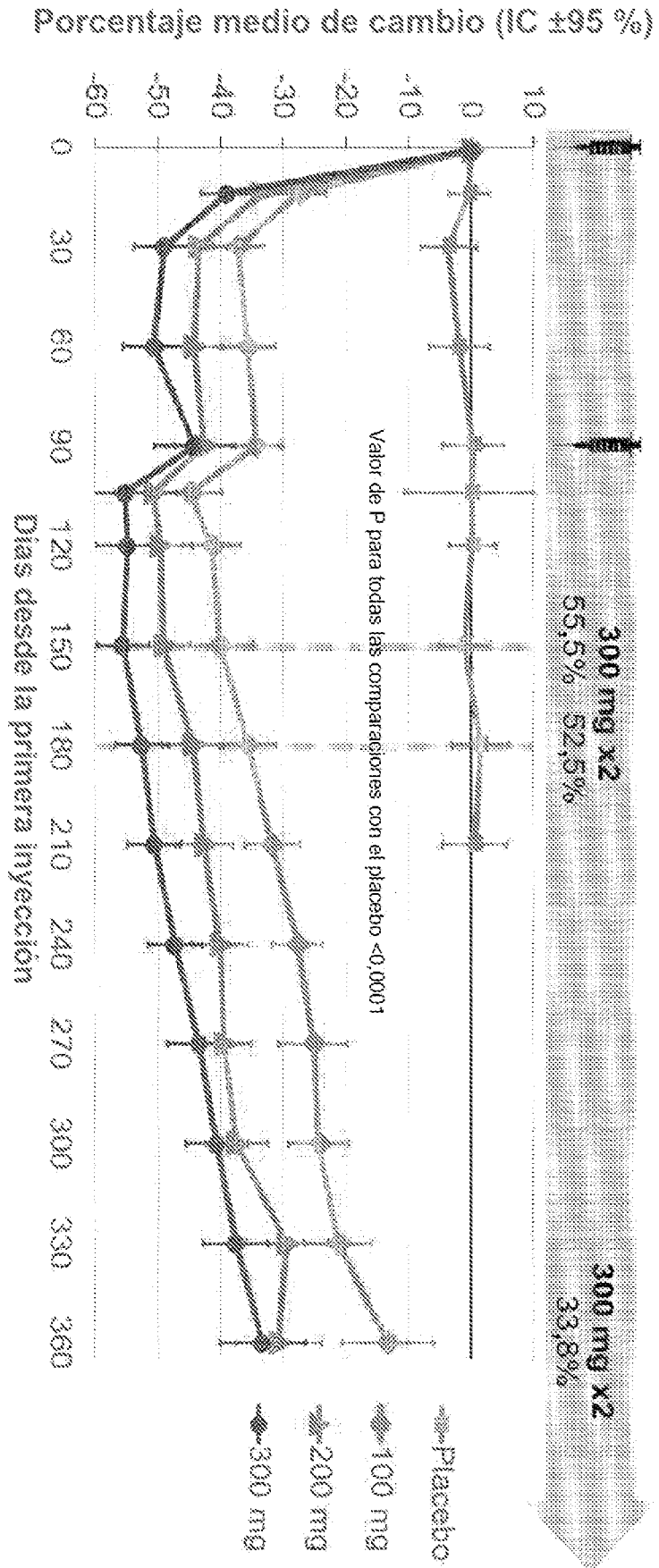


Figura 7

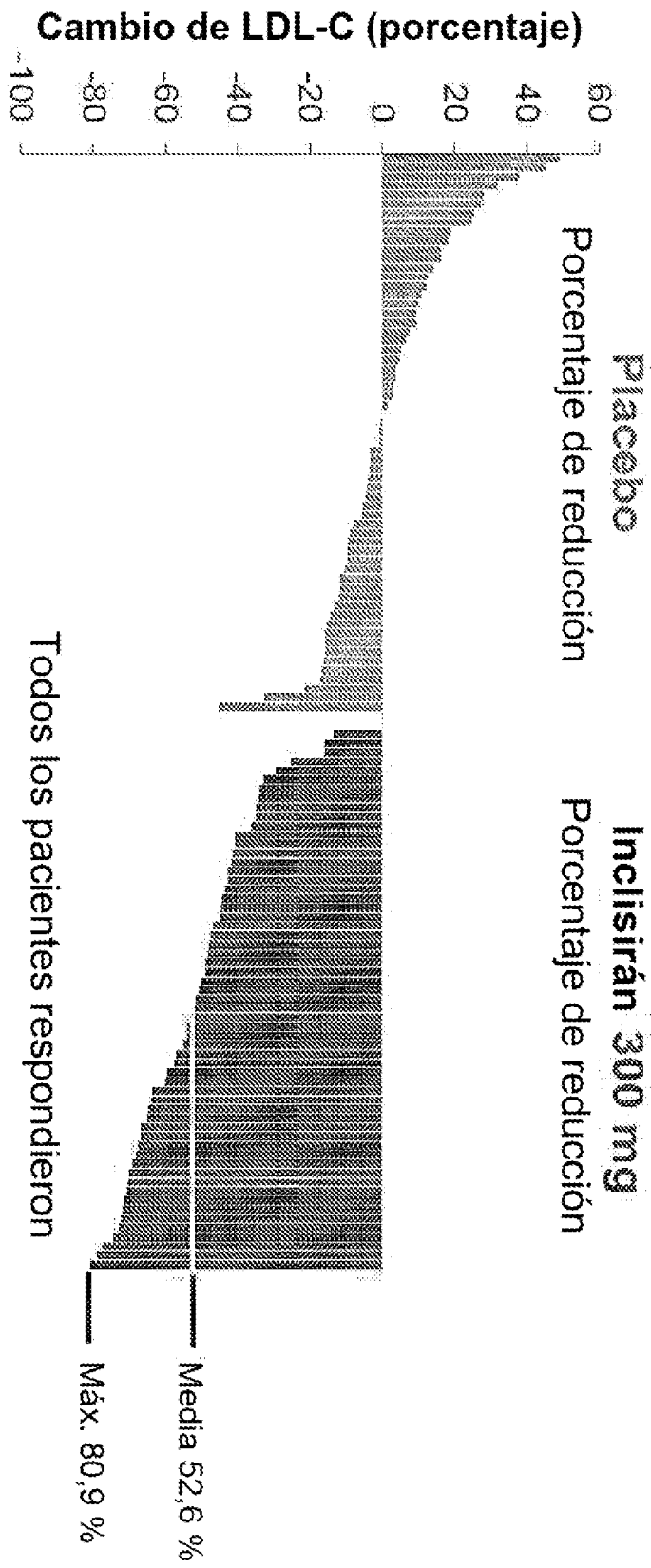


Figura 8

Cambio de LDL-C desde el valor inicial hasta el día 270 Cambio de LDL-C desde el valor inicial hasta el día 360

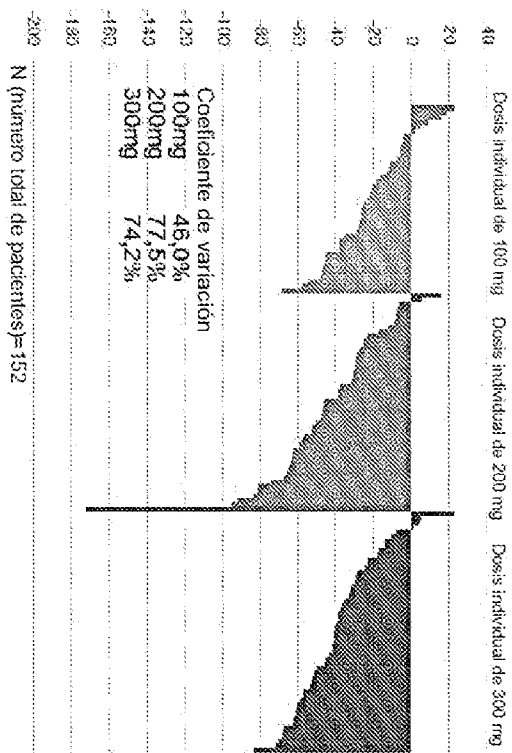
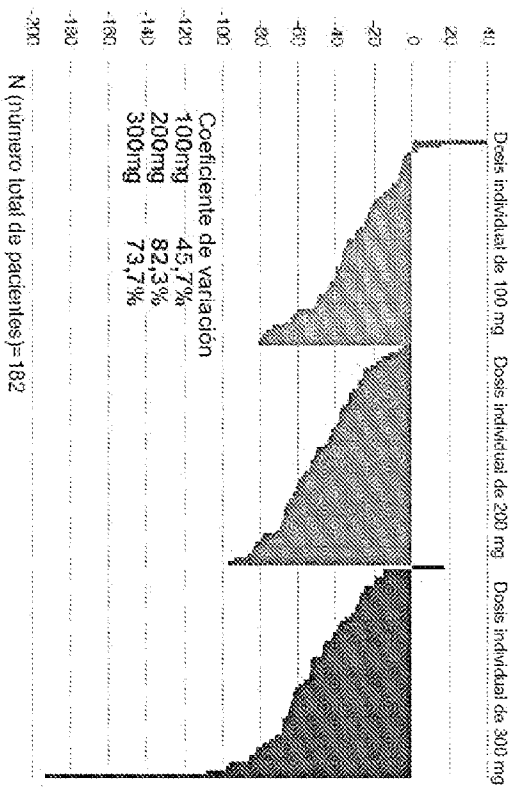


Figura 9A

Figura 9B

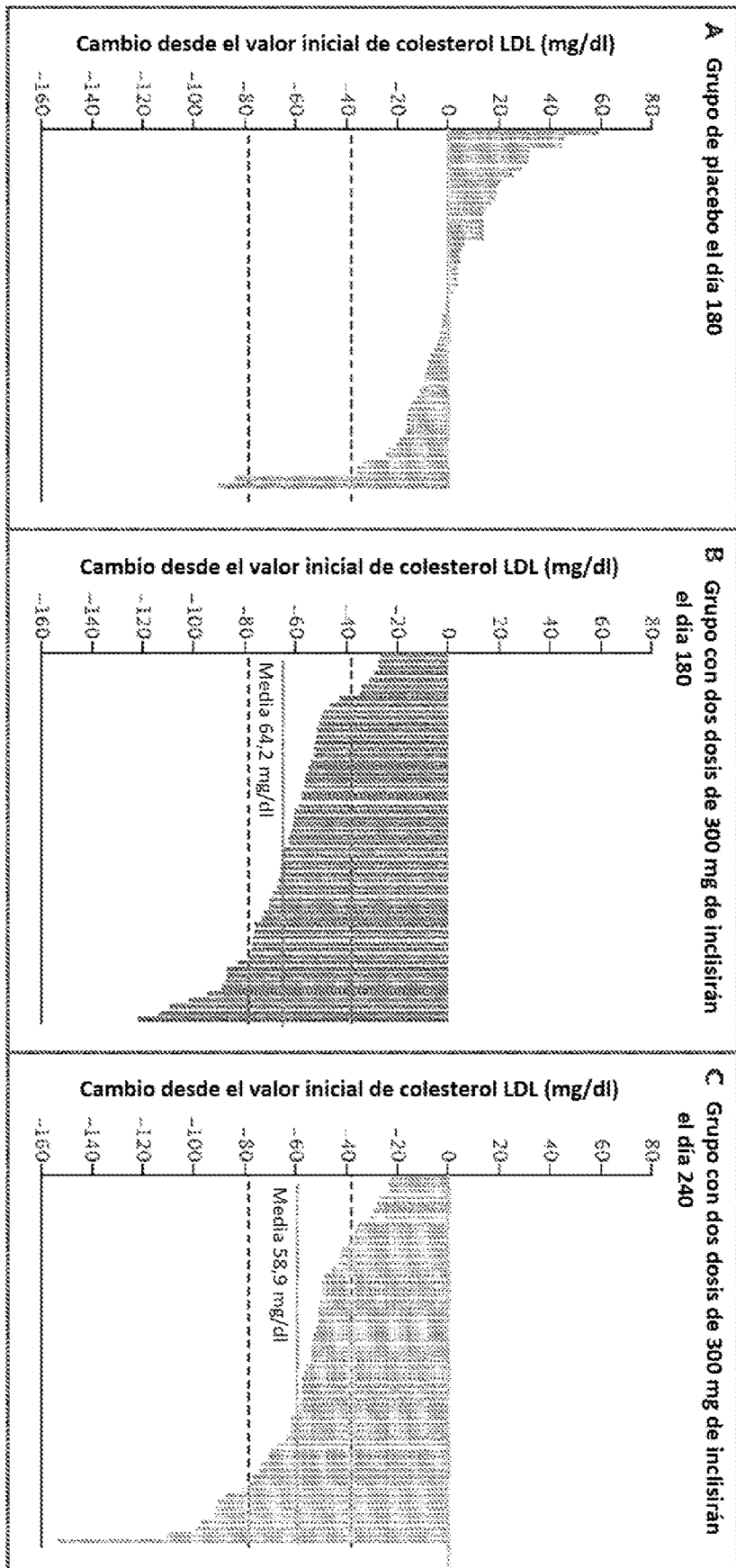


Figura 10A

Figura 10B

Figura 10C

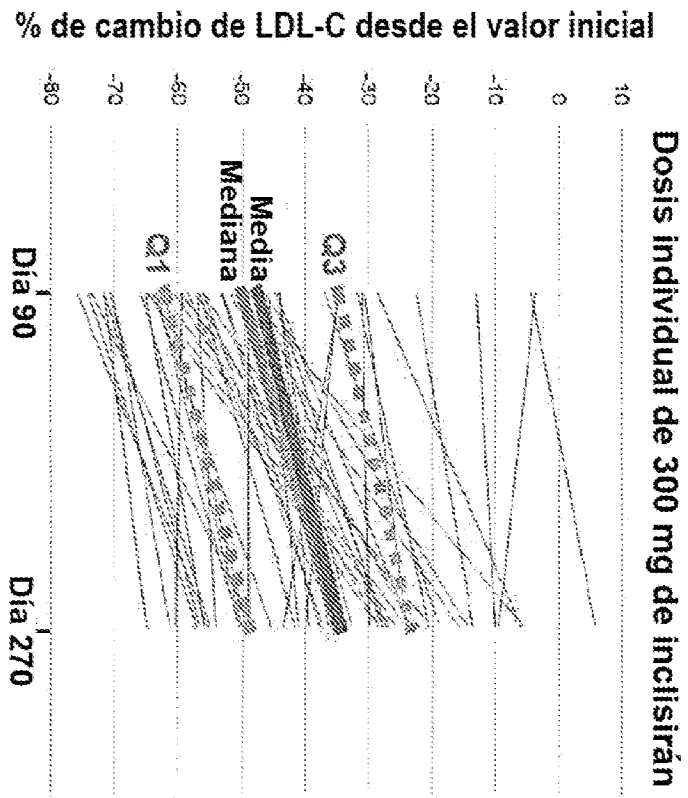


Figura 11A

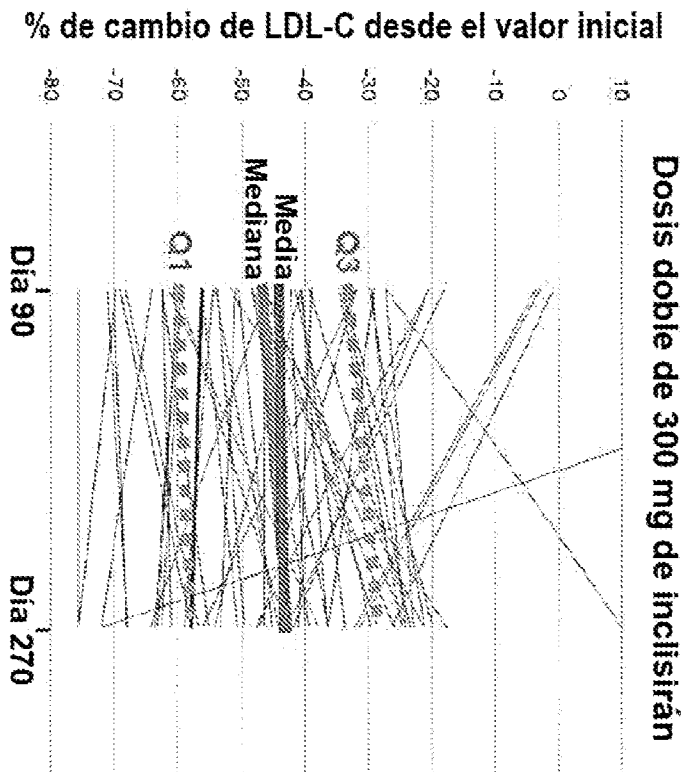


Figura 11B

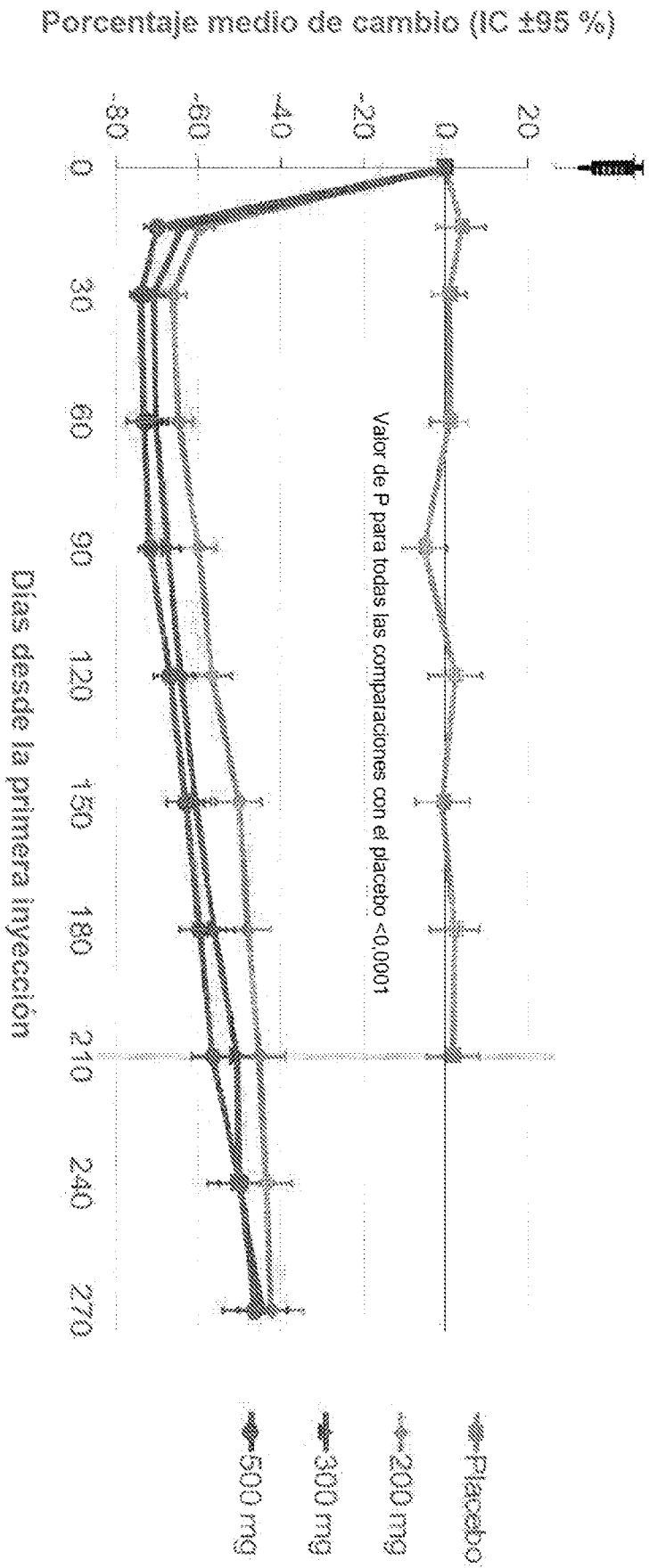


Figura 12

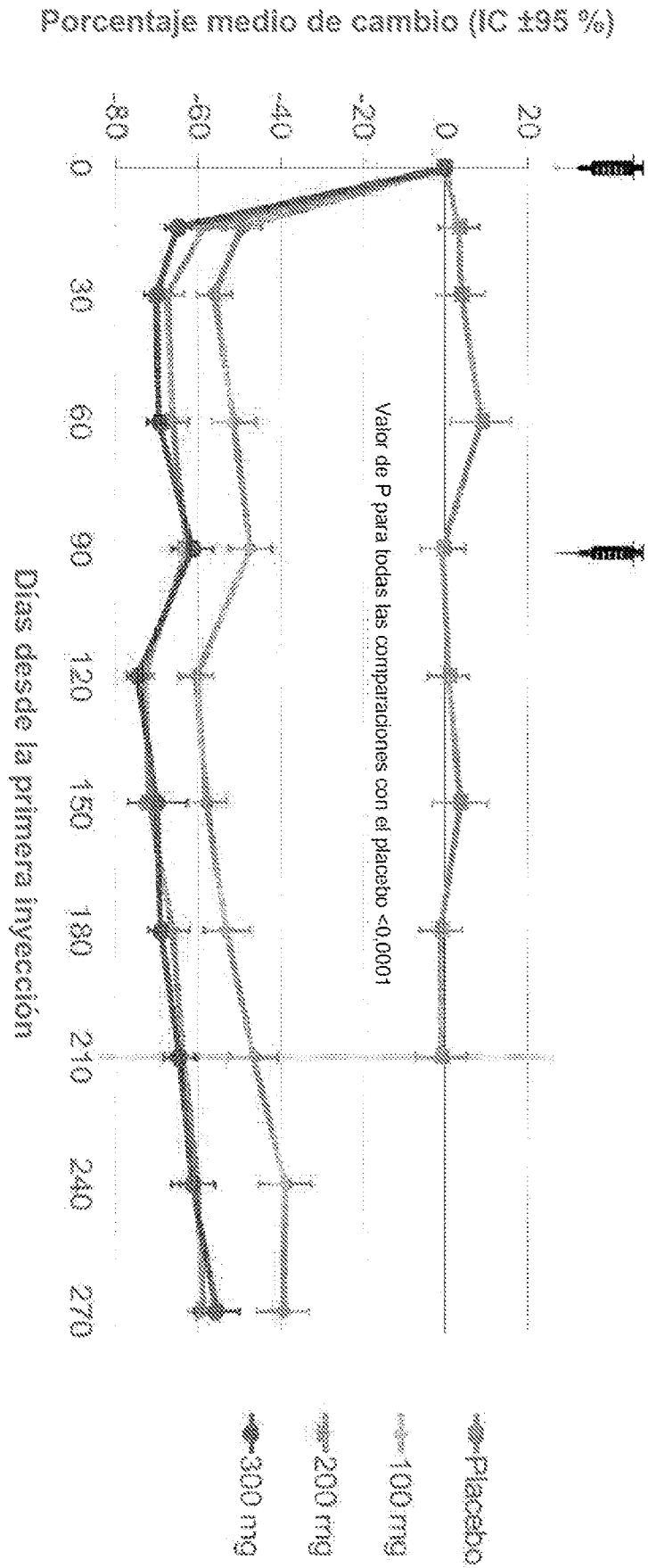


Figura 13

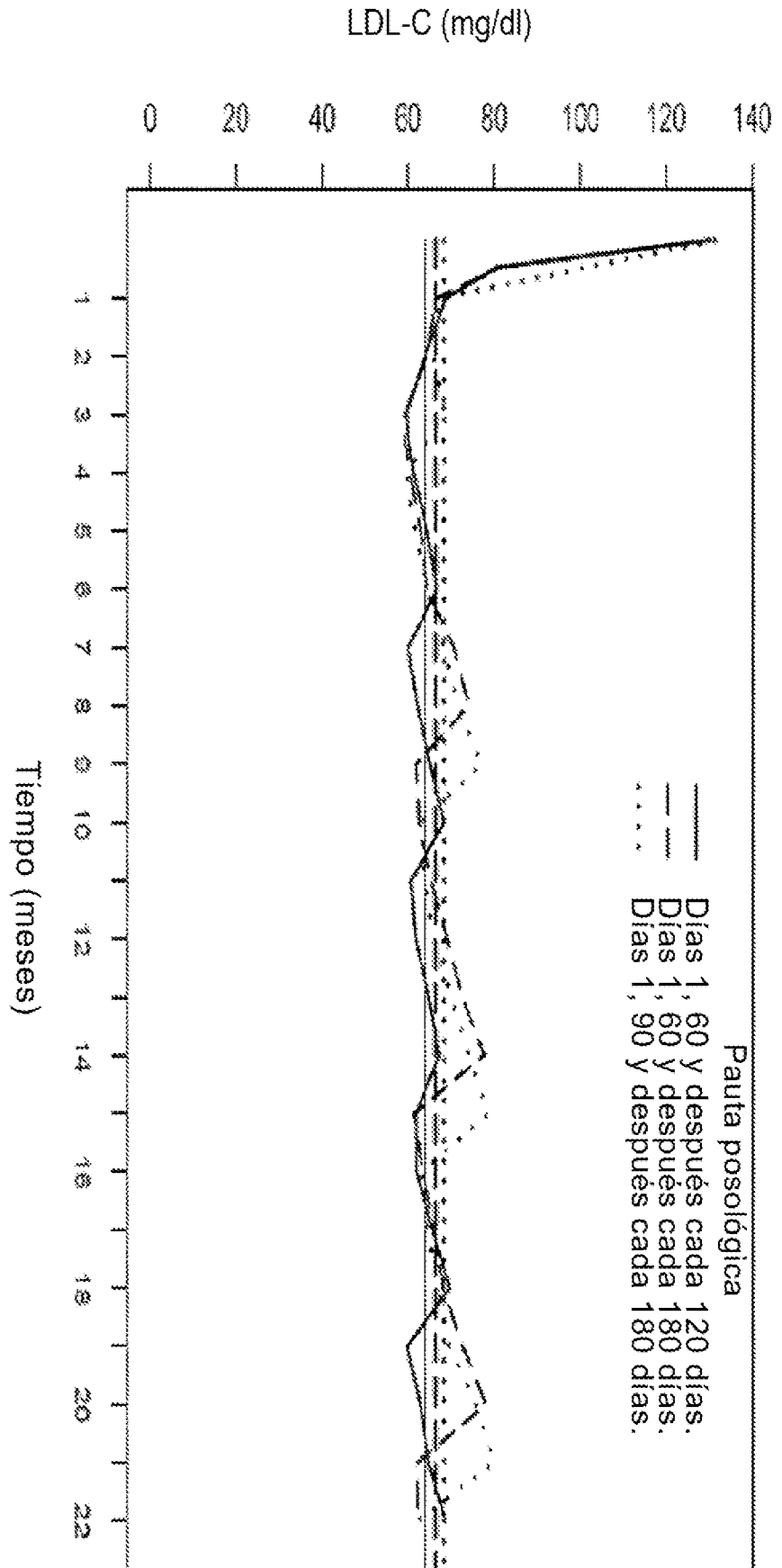


Figura 14