

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 978 990**

(51) Int. Cl.:

C07K 16/40 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2015 PCT/US2015/020564**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015 WO15142668**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2015 E 15712241 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2024 EP 3119810**

(54) Título: **Métodos de reducción del riesgo cardiovascular**

(30) Prioridad:

17.03.2014 US 201461954094 P
16.07.2014 US 201462025400 P
28.08.2014 US 201462043182 P
26.02.2015 EP 15305293

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2024

(73) Titular/es:

SANOFI BIOTECHNOLOGY (50.0%)
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly, FR y
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)

(72) Inventor/es:

BESSAC, LAURENCE;
HANOTIN, CORINNE;
PORDY, ROBERT, C.;
SASIOLA, WILLIAM, J.;
SCHWARTZ, GREGORY, G. y
STEG, PHILIPPE GABRIEL

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

ES 2 978 990 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos de reducción del riesgo cardiovascular

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere al campo de los tratamientos terapéuticos de enfermedades y trastornos que están asociados con niveles elevados de lípidos y lipoproteínas. Más específicamente, la invención se refiere a inhibidores de PCSK9 para su uso en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con elevado riesgo cardiovascular tras un síndrome coronario agudo a pesar a una terapia de dosis máxima tolerada de estatinas.

ANTECEDENTES

A pesar de las modernas terapias que incluyen la revascularización coronaria precoz, la terapia antiplaquetaria dual y el tratamiento intensivo con estatinas, los episodios cardiovasculares ocurren con alta frecuencia después de un síndrome coronario agudo (SCA). Los datos de registro indican una mortalidad cardiovascular de hasta el 13 % a los 5 años, ocurriendo una mayoría abrumadora después del alta hospitalaria inicial. Los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) reciente corren un alto riesgo de sufrir episodios coronarios recurrentes a corto plazo. En aproximadamente el 10 % de los pacientes con SCA, la muerte cardiovascular, el infarto de miocardio recurrente o el accidente cerebrovascular ocurren en menos de 1 año. Basándose en los resultados de grandes ensayos clínicos, el tratamiento temprano e intensivo con estatinas ha sido formalmente probado como una recomendación del tratamiento para los pacientes con SCA. Ambos ensayos de intervención epidemiológica y farmacológica han demostrado una relación sólida y lineal entre los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y los episodios cardiovasculares (EC). Sin embargo, muchos pacientes con alto riesgo de EC no pueden alcanzar dichos niveles con los fármacos hipolipemiantes disponibles en la actualidad. Además, un número significativo de pacientes con alto riesgo aún no alcanzan sus niveles objetivo de C-LDL recomendados y la mayoría de los episodios EC en realidad no se previenen, dejando un sustancial "riesgo residual" para los pacientes. Por lo tanto, las terapias farmacológicas adicionales para la prevención de la cardiopatía coronaria (CC) siguen siendo esenciales, sobre todo para los pacientes con alto riesgo con SCA. Rossebo A.B. et al. ("Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis", NEJM, 2008, Vol. 395(13): 1343-1356) informan de un ensayo aleatorizado con doble ocultación que implica a pacientes con estenosis aórtica asintomática de leve a moderada, que recibieron o 40 mg de asimvastatina más 10 mg de ezetimiba o placebo diariamente.

BREVE SUMARIO DE LA INVENCIÓN

35 La presente invención es como se desvela en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se refiere a un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a e inhibe el tipo 9 de la proproteína convertasa subtilisina/kexina (PCSK9) para su uso en un método de reducción del riesgo cardiovascular en un paciente con alto riesgo cardiovascular tras un episodio de síndrome coronario agudo (SCA), en donde dicho paciente tiene hipercolesterolemia y presenta un control no adecuado de otras lipoproteínas aterogénicas, a pesar del tratamiento con una terapia de dosis máxima tolerada de estatinas, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo tiene secuencias de aminoácidos de CDR de cadena pesada y ligera que tienen SEQ ID NO: 2 (HCDR1), 3 (HCDR2), 4 (HCDR3), 7 (LCDR1), 8 (LCDR2) y 10 (LCDR3), y en donde el uso comprende administrar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo al paciente en dosis de 75 mg o 150 mg.

Según una realización, el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo se administra al paciente en los 12 meses tras un episodio de síndrome coronario agudo (SCA).

50 En algunos aspectos, el término reducir el riesgo cardiovascular significa reducir el tiempo hasta la primera aparición de muerte por cardiopatía coronaria, infarto agudo de miocardio, hospitalización por angina inestable o accidente cerebrovascular isquémico.

55 En algunos aspectos, el término episodio de SCA se define por: 1) síntomas inestables de isquemia miocárdica que ocurren en reposo o ejercicio mínimo en las 72 horas desde un ingreso hospitalario no programado, debido a una supuesta o demostrada cardiopatía obstructiva; y 2) al menos uno de los siguientes: a) biomarcadores cardíacos elevados de acuerdo con infarto agudo de miocardio, o b) cambios de ECG en reposo de acuerdo con isquemia o infarto junto con pruebas adicionales de cardiopatía obstructiva a partir de imágenes de perfusión regional o anomalías del movimiento de la pared, estenosis coronaria epicárdica ≥70 % para angiografía, o necesidad de revascularización coronaria relacionada con el episodio.

60 En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1 y una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:6.

En algunos aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a PCSK9 se administra al paciente en dosis de aproximadamente 75 mg a una frecuencia de una vez cada dos semanas.

- 5 En algunos aspectos, el inhibidor de PCSK9 se administra al paciente en combinación con la terapia de dosis máxima tolerada de estatinas. En otros aspectos, la terapia de dosis máxima tolerada de estatinas comprende una dosis diaria de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg de atorvastatina. En aún otros aspectos, la terapia de dosis máxima tolerada de estatinas comprende una dosis diaria de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg de rosuvastatina.
- 10 En algunos aspectos, el paciente, antes o en el momento de la administración del inhibidor del PCSK9, presenta control no adecuado de las lipoproteínas aterogénicas definido como: 1) un nivel de colesterol sérico de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) ≥ 70 mg/dl; 2) colesterol de lipoproteínas no de alta densidad ≥ 100 mg/dl; o 3) apolipoproteína B ≥ 80 mg/dl.
- 15 En algunos aspectos, el tratamiento en estado estacionario es tratamiento durante al menos dos semanas.

Otros aspectos y realizaciones de la presente invención se desvelan en las reivindicaciones adjuntas y llegarán a ser más evidentes a partir de una revisión de la descripción detallada que sigue.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una representación gráfica del diseño del estudio ODYSSEY LONG TERM.

- 25 La Figura 2 es una representación gráfica del diseño del estudio para ODYSSEY LONG TERM. Visitas telefónicas se indican en cursiva, y continúan cada 4 semanas entre las visitas en el sitio hasta el fin de la visita del periodo de tratamiento con doble ocultación.

- 30 La Figura 3 es un gráfico que muestra C-LDL calculado medio LS (EE) para placebo y alirocumab en cada punto de tiempo en el estudio ODYSSEY LONG TERM hasta la semana 52. Los valores indicados en el gráfico son el cambio en % medio LS desde el nivel basal hasta la semana 24 y semana 52.

- 35 La Figura 4 es un gráfico de estimaciones de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el primer episodio CV grave comprobado para el estudio ODYSSEY LONG TERM en el momento del análisis previamente especificado.

- 40 La Figura 5 es un gráfico que muestra niveles medios LS (EE) de C-no HDL, ApoB y Lp(a) calculados para los grupos de placebo y alirocumab a las 24 semanas en el estudio ODYSSEY LONG TERM.

- 45 La Figura 6 es un gráfico de un análisis *a posteri* de un subgrupo de ECAG comprobados (criterio de valoración de ODYSSEY OUTCOMES), que muestra las estimaciones de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el primer episodio CV comprobado positivamente durante el periodo de TEAE (al final del estudio)

- 50 La Figura 7 es un gráfico de un análisis *a posteri* de un subgrupo de ECAG comprobados (criterio de valoración de ODYSSEY OUTCOMES), que muestra las estimaciones de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el primer episodio CV comprobado positivamente durante el periodo de TEAE en un conjunto de estudios controlados por placebo de fase 3.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 55 Antes de describir la presente invención, debe entenderse que esta invención no se limita a los métodos y condiciones experimentales particulares descritos, ya que dichos métodos y condiciones pueden variar. También se debe entender que la terminología usada en el presente documento es con el fin de describir realizaciones particulares solo, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención se limitará solo por las reivindicaciones adjuntas.

- 60 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se usa en referencia a un valor numérico citado particular, significa que el valor puede variar del valor citado en no más del 1 %. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "aproximadamente 100" incluye 99 y 101 y todos los valores intermedios (por ejemplo, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, etc.). Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

Hipercolesterolemia y otras lipoproteínas aterogénicas no controladas suficientemente por terapia de dosis máxima tolerada de estatinas

La presente invención se refiere, en general, al campo del tratamiento de pacientes con alto riesgo cardiovascular que tienen hipercolesterolemia que no está controlada suficientemente por estatinas, es decir, hipercolesterolemia no controlada suficientemente por una pauta terapéutica que comprende una dosis máxima tolerada diaria de una estatina. Como se usa en el presente documento, la expresión "no controlada suficientemente", en referencia a la hipercolesterolemia, significa que la concentración sérica del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), la concentración de colesterol total y/o concentración de triglicéridos del paciente no se reduce hasta un nivel reconocido, médicaicamente aceptable (teniendo en cuenta el riesgo relativo del paciente de cardiopatía coronaria) después de al menos 4 semanas en una pauta terapéutica que comprende una dosis diaria estable de una estatina. Por ejemplo, "un paciente con hipercolesterolemia que no está controlada suficientemente por una estatina" incluye un paciente o pacientes con una concentración sérica de C-LDL superior o igual a aproximadamente 70 mg/dl, 100 mg/dl, 130 mg/dl, 140 mg/dl, o más (dependiendo del riesgo de cardiopatía subyacente del paciente) después de que el paciente haya recibido una pauta diaria estable de estatinas durante al menos 4 semanas.

Según ciertas realizaciones, el paciente con alto riesgo cardiovascular tiene hipercolesterolemia (por ejemplo, una concentración sérica de C-LDL superior o igual a 70 mg/dl) a pesar de recibir una dosis diaria estable de una estatina (con o sin otra terapia modificadora de lípidos) durante al menos 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, o más. Según la presente invención, la hipercolesterolemia del paciente con alto riesgo cardiovascular no está controlada suficientemente por una terapia de dosis máxima tolerada de estatinas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "no controlada suficientemente", en referencia a las lipoproteínas aterogénicas, significa que la concentración sérica del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), el colesterol de lipoproteínas no de alta densidad y/o la concentración de apolipoproteína B del paciente no se reducen hasta un nivel reconocido médicaicamente aceptable (teniendo en cuenta el riesgo relativo del paciente de cardiopatía coronaria) después de al menos 4 semanas con una pauta terapéutica que comprende una dosis diaria estable de una estatina. Por ejemplo, "un paciente con niveles elevados de lipoproteínas aterogénicas que no están controlados suficientemente por una estatina" incluye un paciente o pacientes con una concentración sérica de C-LDL superior o igual a aproximadamente 70 mg/dl, 100 mg/dl, 130 mg/dl, 140 mg/dl o más (dependiendo del riesgo subyacente del paciente de enfermedad cardíaca); una concentración de colesterol de lipoproteínas no de alta densidad superior o igual a aproximadamente 100 mg/dl; o una concentración de apolipoproteína B superior o igual a aproximadamente 80 mg/dl después de que el paciente haya estado con una pauta diaria estable de estatinas durante al menos 4 semanas.

Según ciertas realizaciones, el paciente con alto riesgo cardiovascular que puede tratarse usando el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo para el uso de la presente invención tiene niveles elevados de lipoproteínas aterogénicas (por ejemplo, una concentración sérica de C-LDL superior o igual a 70 mg/dl) a pesar de tomar una dosis diaria estable de una estatina (con o sin otra terapia modificadora de lípidos) durante al menos 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, o más. Según la invención, los niveles elevados de lipoproteínas aterogénicas de pacientes con alto riesgo cardiovascular no están controlados suficientemente por una terapia de dosis máxima tolerada de estatinas.

Como se usa en el presente documento, "terapia de dosis máxima tolerada de estatinas" significa una pauta terapéutica que comprende la administración de dosis diaria de una estatina que es la dosis máxima tolerada para un paciente particular. La dosis máxima tolerada significa la dosis de estatina más alta que se puede administrar a un paciente sin causar efectos secundarios adversos inaceptables en el paciente. La terapia de dosis máxima tolerada de estatinas incluye, pero no se limita a, por ejemplo, 40-80 mg de atorvastatina diariamente, o 20-40 mg de rosuvastatina diariamente.

Selección de pacientes

Los pacientes que se van a tratar son pacientes con alto riesgo cardiovascular que tienen hipercolesterolemia y niveles elevados de otras lipoproteínas aterogénicas que no están controlados suficientemente por una pauta terapéutica diaria de dosis máxima tolerada de estatinas.

En ciertas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra como un complemento a la dieta.

Según la invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome coronario agudo reciente.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo está en combinación con una estatina o como monoterapia que incluye en pacientes que no pueden tolerar las estatinas.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra como una inyección subcutánea en el muslo, abdomen o brazo usando una pluma precargada de un solo uso o jeringa precargada de un solo uso. El lugar de la inyección se puede rotar con cada inyección. El anticuerpo de fragmento de unión al antígeno del mismo no se debe inyectar en áreas de enfermedad o lesión activa de la piel, tales como quemaduras solares, erupciones cutáneas, inflamación o infecciones de la piel.

- Los pacientes con alto riesgo cardiovascular que son tratables por el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo para el uso de la presente invención pueden haber estado hospitalizados por SCA definido por síntomas inestables de isquemia miocárdica que ocurren en reposo o ejercicio mínimo en las 72 horas desde un ingreso hospitalario no programado, debido a una supuesta o demostrada cardiopatía obstructiva. Además, un episodio de SCA que cumple los requisitos requirió que se cumpliera al menos uno de los siguientes criterios: elevados biomarcadores cardíacos de acuerdo con infarto agudo de miocardio, o cambios de ECG en reposo de acuerdo con isquemia o infarto junto con pruebas adicionales de cardiopatía obstructiva a partir de imágenes de perfusión regional o anomalías del movimiento de la pared, estenosis coronaria epicárdica $\geq 70\%$ por angiografía, o necesidad de revascularización coronaria relacionada con el episodio.
- Los pacientes que reúnan los requisitos deben haber demostrado un control no adecuado de las lipoproteínas aterogénicas a pesar del tratamiento en estado estacionario (al menos 2 semanas) con atorvastatina 40-80 mg diariamente, rosuvastatina 20-40 mg diariamente, o la dosis máxima tolerada de uno de estos agentes. El control no adecuado de lipoproteínas aterogénicas se definió por al menos uno de los siguientes: C-LDL ≥ 70 mg/dl (1,81 mmol/l), colesterol de lipoproteínas no de alta densidad (C-no HDL) ≥ 100 mg/dl (2,59 mmol/l), o apolipoproteína B ≥ 80 mg/dl (0,8 mmol/l).
- Según ciertas realizaciones, el paciente con alto riesgo cardiovascular se puede seleccionar basándose en que tiene uno o más factores de riesgo adicionales seleccionados del grupo que consiste en edad (por ejemplo, mayores de 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 u 80 años), raza, origen nacional, sexo (hombre o mujer), hábitos de ejercicio (por ejemplo, persona que practica ejercicio regularmente, persona que no practica ejercicio), otras afecciones médicas preexistentes (por ejemplo, diabetes de tipo II, hipertensión arterial, etc.) y estado de medicación actual (por ejemplo, tomando actualmente beta-bloqueantes, niacina, ezetimiba, fibratos, ácidos grasos omega-3, resinas de ácidos biliares, etc.).
- Según la presente invención, se pueden seleccionar pacientes con alto riesgo cardiovascular basándose en una combinación de uno o más de los criterios de selección o características terapéuticas anteriores.
- 30 Administración de un inhibidor de PCSK9 como terapia suplementaria a la terapia de dosis máxima tolerada de estatinas**
- Según la invención, a un paciente con alto riesgo cardiovascular con hipercolesterolemia y niveles elevados de otras lipoproteínas aterogénicas que no están controladas suficientemente por una pauta terapéutica diaria estable de dosis máxima tolerada de estatinas en ausencia de un inhibidor de PCSK9 se le administra un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo (un inhibidor de PCSK9) según una cantidad y frecuencia de administración particular, y en donde el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo se administra como una terapia suplementaria a la pauta terapéutica del paciente con estatinas. Por ejemplo, según ciertas realizaciones, si un paciente con alto riesgo cardiovascular tiene hipercolesterolemia y niveles elevados de otras lipoproteínas aterogénicas que no están controladas suficientemente a pesar de recibir una pauta terapéutica diaria estable de dosis máxima tolerada de estatinas, por ejemplo, 40-80 mg de atorvastatina, al paciente con alto riesgo cardiovascular se le puede administrar el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo en una cantidad e intervalo de administración particular mientras que el paciente continúa con su pauta terapéutica diaria estable de estatinas.
- La presente invención incluye pautas terapéuticas suplementarias en donde el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo se administra como terapia suplementaria a la misma pauta terapéutica diaria estable de dosis máxima tolerada con estatinas (es decir, la misma cantidad de administración de estatinas) a la que recibía el paciente con alto riesgo cardiovascular antes de recibir el inhibidor del PCSK9. En otras realizaciones, el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo se administra como terapia suplementaria a una pauta terapéutica diaria de dosis máxima tolerada con estatinas que comprende una estatina en una cantidad que es superior o inferior a la dosis de estatina a la que recibía el paciente antes de recibir el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo. Por ejemplo, después de empezar una pauta terapéutica que comprende el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo administrado en una frecuencia y cantidad de administración particular como se define en el presente documento, la dosis diaria de estatina administrada o recetada al paciente puede (a) seguir siendo la misma, (b) aumentar, o (c) disminuir (por ejemplo, aumentar progresivamente o disminuir progresivamente) en comparación con la dosis diaria de estatinas que tomaba el paciente con alto riesgo cardiovascular antes del comienzo de la pauta terapéutica con el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, dependiendo de las necesidades terapéuticas del paciente.
- 60 Eficacia terapéutica**
- El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso de la presente invención dará como resultado la reducción en los niveles séricos de uno o más componentes lipídicos seleccionados del grupo que consiste en C-LDL, ApoB100, C-no HDL, colesterol total, C-VLDL, triglicéridos, Lp(a) y colesterol residual. Por ejemplo, según ciertas realizaciones de la presente invención, la administración de una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo (un inhibidor de PCSK9) a un paciente con alto riesgo

cardiovascular con hipercolesterolemia o niveles elevados de otras lipoproteínas aterogénicas que no está controlado suficientemente por una pauta terapéutica diaria estable de dosis máxima tolerada con estatinas (por ejemplo, administración del inhibidor del PCSK9 además de la terapia de dosis máxima tolerada de estatinas del paciente con alto riesgo cardiovascular) dará como resultado una reducción del porcentaje medio desde el nivel basal en el colesterol sérico de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) de al menos aproximadamente el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, o superior; una reducción del porcentaje medio desde el nivel basal en ApoB100 de al menos aproximadamente el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, o superior; una reducción media del porcentaje desde el nivel basal en C-no HDL de al menos aproximadamente el 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, o mayor; una reducción media del porcentaje desde el nivel basal en colesterol total de al menos aproximadamente el 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, o mayor; una reducción media del porcentaje desde el nivel basal en C-VLDL de al menos aproximadamente el 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, o mayor; una reducción media del porcentaje desde el nivel basal en triglicéridos de al menos aproximadamente el 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 % o mayor; y/o una reducción media del porcentaje desde el nivel basal en Lp(a) de al menos aproximadamente el 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, o superior.

15 Inhibidores de PCSK9

Un tratamiento según la presente invención comprende administrar a un paciente con alto riesgo cardiovascular una composición terapéutica que comprende el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo (un inhibidor de PCSK9) como se define en el presente documento. Como se usa en el presente documento, un "inhibidor de PCSK9" es un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende secuencias de aminoácidos de CDR de cadena pesada y ligera que tienen SEQ ID NO: 2 (HCDR1), 3 (HCDR2), 4 (HCDR3), 7 (LCDR1), 8 (LCDR2) y 10 (LCDR3), y que se unen a o interactúan con PCSK9 humana e inhiben la función biológica normal de PCSK9 *in vitro* o *in vivo*.

25 El término "tipo 9 de proproteína convertasa subtilisina/kexina humana" o "PCSK9 humana" o "hPCSK9", como se usa en el presente documento, se refiere a PCSK9 que tiene la secuencia del ácido nucleico mostrada en SEQ ID NO: 197 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 198, o un fragmento biológicamente activo de la misma.

30 El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, pretende referirse a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L), interconectadas por enlaces disulfuro, así como multímeros de las mismas (por ejemplo, IgM). Cada cadena pesada comprende una región variable de la cadena pesada (abreviada en el presente documento HCVR o VH) y una región constante de la cadena pesada. La región constante de la cadena pesada comprende tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera comprende una región variable de la cadena ligera (abreviada en el presente documento LCVR o VL) y una región constante de la cadena ligera. La región constante de la cadena ligera comprende un dominio (CL1). Las regiones VH y VL se pueden subdividir además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones estructurales (FR). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas de extremo amino a extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. En diferentes realizaciones de la invención, las FR del anticuerpo anti-PCSK9 (o su porción de unión al antígeno) pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana, o pueden estar modificadas de forma natural o artificial. Una secuencia consenso de aminoácidos se puede definir basándose en un análisis en paralelo de dos o más CDR.

45 El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, también incluye fragmentos de unión al antígeno de moléculas de anticuerpo completas. Las expresiones "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo y similares, como se usan en el presente documento, incluyen cualquier polipéptido o glucoproteína que se produce de forma natural, obtenible enzimáticamente, sintético o modificado por ingeniería genética que se une específicamente a un antígeno para formar un complejo. Los fragmentos de unión al antígeno de un anticuerpo pueden derivar, por ejemplo, de moléculas de anticuerpo completas usando cualquier técnica convencional adecuada, tal como digestión proteolítica o técnicas de ingeniería genética recombinante que implican la manipulación y la expresión de ADN que codifica dominios variables y opcionalmente constantes del anticuerpo. Dicho ADN es conocido y/o está fácilmente disponible, por ejemplo, fuentes comerciales, bibliotecas de ADN (que incluyen, por ejemplo, bibliotecas de fagos-anticuerpos), o puede sintetizarse. El ADN se puede secuenciar y manipular químicamente o usando técnicas de biología molecular, por ejemplo, para disponer uno o más dominios variables y/o constantes en una configuración adecuada, o para introducir codones, crear residuos de cisteína, modificar, añadir o eliminar aminoácidos, etc.

60 Ejemplos no limitantes de fragmentos de unión al antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos F(ab')2; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas Fv de cadena sencilla (scFv); (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades de reconocimiento mínimas que consisten en residuos de aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (por ejemplo, una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada tal como un péptido CDR3), o un péptido FR3-CDR3-FR4 restringido. Otras moléculas modificadas genéticamente, tales como anticuerpos específicos de dominio, anticuerpos de dominio único, anticuerpos con dominio eliminado, anticuerpos quiméricos, anticuerpos injertados con CDR, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, nanocuerpos (por ejemplo, nanocuerpos monovalentes, nanocuerpos bivalentes, etc.), productos inmunofarmacéuticos modulares pequeños

(SMIP) y dominios IgNAR variables de tiburón también se incluyen dentro de la expresión "fragmento de unión al antígeno", como se usa en el presente documento.

5 Un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo comprenderá normalmente al menos un dominio variable. El dominio variable puede ser de cualquier tamaño o composición de aminoácidos y generalmente comprenderá al menos una CDR que es adyacente o está en marco con una o más secuencias de la región estructural. En fragmentos de unión al antígeno que tienen un dominio VH asociado con un dominio VL, los dominios VH y VL pueden estar situados entre sí en cualquier disposición adecuada. Por ejemplo, la región variable puede ser dimérica y contener dímeros VH-VH, VH-VL o VL-VL. Alternativamente, el fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio VH o VL monomérico.

10 15 En ciertas realizaciones, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable unido covalentemente a al menos un dominio constante. Configuraciones a modo de ejemplo no limitantes de dominios variables y constantes que se pueden encontrar dentro de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención incluyen: (i) VH-CH1; (ii) VH-CH2; (iii) VH-CH3; (iv) VH-CH1-CH2; (v) VH-CH1-CH2-CH3; (vi) VH-CH2-CH3; (vii) VH-CL; (viii) VL-CH1; (ix) VL-CH2; (x) VL-CH3; (xi) VL-CH1-CH2; (xii) VL-CH1-CH2-CH3; (xiii) VL-CH2-CH3; y (xiv) VL-CL. En cualquier configuración de dominios variables y constantes, incluyendo cualquiera de las configuraciones a modo de ejemplo enumeradas anteriormente, los dominios variables y constantes pueden estar directamente enlazados entre sí o pueden estar enlazados mediante una región bisagra o de conector 20 total o parcial. Una región bisagra puede consistir en al menos 2 (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos que dan como resultado un enlace flexible o semiflexible entre dominios variables y/o constantes adyacentes en una única molécula de polipéptido. Además, un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención puede comprender un homodímero o un heterodímero (u otro multímero) de cualquiera de las configuraciones de dominio variable y constante enumeradas anteriormente en asociación no covalente entre sí y/o con uno o más dominios VH o VL monoméricos (por ejemplo, por medio de enlace(s) disulfuro).

25 30 Al igual que con las moléculas de anticuerpos completas, los fragmentos de unión al antígeno pueden ser monoespecíficos o multiespecíficos (por ejemplo, biespecíficos). Un fragmento multiespecífico de unión al antígeno de un anticuerpo comprenderá normalmente al menos dos dominios variables diferentes, en donde cada uno de los dominios variables es capaz de unirse específicamente a un antígeno separado o a un epítopo diferente en el mismo antígeno. Cualquier formato de anticuerpo multiespecífico, incluyendo los formatos de anticuerpo biespecífico a modo de ejemplo, puede adaptarse para su uso en el contexto de un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la presente invención usando técnicas rutinarias disponibles en la técnica.

35 40 La región constante de un anticuerpo es importante en la capacidad de un anticuerpo para fijar el complemento y mediar en la citotoxicidad dependiente de células. Por lo tanto, el isotipo de un anticuerpo puede seleccionarse basándose en si es deseable que el anticuerpo medie en la citotoxicidad.

45 50 El término "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. No obstante, los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica del sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo en las CDR y en particular la CDR3. Sin embargo, el término "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, no pretende incluir anticuerpos en los que las secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otras especies de mamífero, tal como un ratón, han sido injertadas en secuencias de la región estructural humana.

55 60 La expresión "anticuerpo humano recombinante", como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aislan por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedadora (descrita más adelante), anticuerpos aislados de una biblioteca recombinante combinatoria de anticuerpos humanos (descrita más adelante), anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para genes de inmunoglobulina humana (véase, por ejemplo, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implique el corte y empalme de secuencias de genes de inmunoglobulina humana con otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulinas de la línea germinal humana. En ciertas realizaciones, sin embargo, dichos anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humanas, mutagénesis somática *in vivo*) y, por lo tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque derivadas de, y relacionadas con, secuencias VH y VL de la línea germinal humana, pueden no existir de forma natural dentro del repertorio de la línea germinal de anticuerpos humanos *in vivo*.

65 Los anticuerpos humanos pueden existir en dos formas que están asociadas con la heterogeneidad de la bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción estable de cuatro cadenas de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se mantienen unidos mediante un enlace disulfuro de cadena pesada entre cadenas. En una segunda forma, los dímeros no están unidos mediante enlaces disulfuro intercatenarios

y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta por una cadena ligera y pesada acopladas covalentemente (medio anticuerpo). Estas formas han sido extremadamente difíciles de separar, incluso después de la purificación por afinidad.

- 5 La frecuencia de aparición de la segunda forma en diversos isotipos de IgG intactos se debe, pero no se limita a
diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región bisagra del anticuerpo. Una única sustitución de
aminoácido en la región bisagra de la bisagra de IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la
segunda forma (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105) a niveles normalmente observados usando una
bisagra de IgG1 humana. La presente invención engloba anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región
bisagra, CH2 o CH3, que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la
forma de anticuerpo deseada.

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

- 15 20 La expresión "se une específicamente", o similar, significa que un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del
mismo forma un complejo con un antígeno que es relativamente estable en condiciones fisiológicas. Métodos de
determinación de si un anticuerpo se une específicamente a un antígeno son bien conocidos en la técnica e incluyen,
por ejemplo, diálisis de equilibrio, resonancia de plasmiones superficiales y similares. Por ejemplo, un anticuerpo que
25 "se une específicamente" a PCSK9, como se usa en el contexto de la presente invención, incluye anticuerpos que se
unen a PCSK9 o a una porción de la misma con una KD inferior a aproximadamente 1000 nM, inferior a
aproximadamente 500 nM, inferior a aproximadamente 300 nM, inferior a aproximadamente 200 nM, inferior a
aproximadamente 100 nM, inferior a aproximadamente 90 nM, inferior a aproximadamente 80 nM, inferior a
aproximadamente 70 nM, inferior a aproximadamente 60 nM, inferior a aproximadamente 50 nM, inferior a
30 aproximadamente 40 nM, inferior a aproximadamente 30 nM, inferior a aproximadamente 20 nM, inferior a
aproximadamente 10 nM, inferior a aproximadamente 5 nM, inferior a aproximadamente 4 nM, inferior a
aproximadamente 3 nM, inferior a aproximadamente 2 nM, inferior a aproximadamente 1 nM o inferior a
aproximadamente 0,5 nM, medida en un ensayo de resonancia de plasmiones superficiales. Sin embargo, un
35 anticuerpo aislado que se une específicamente a PCSK9 humano puede tener en ciertas realizaciones reactividad
cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de PCSK9 de otras especies (no humanas).

- 40 Los anticuerpos anti-PCSK9 útiles en el contexto de la presente invención pueden comprender una o más
sustituciones, inserciones y/o delecciones de aminoácidos en las regiones estructurales de los dominios variables de
la cadena pesada y ligera en comparación con las secuencias de la línea germinal correspondientes de las que
derivaron los anticuerpos. Dichas mutaciones pueden determinarse fácilmente comparando las secuencias de
aminoácidos desveladas en el presente documento con secuencias de la línea germinal disponibles, por ejemplo, en
bases de datos públicas de secuencias de anticuerpos. La presente invención incluye el uso de anticuerpos y
fragmentos de unión al antígeno de los mismos, que derivan de cualquiera de las secuencias de aminoácidos descritas
en el presente documento, en donde uno o más aminoácidos dentro de una o más regiones estructurales se mutan al
45 (a los) residuo(s) correspondiente(s) de la secuencia de línea germinal de la que se deriva el anticuerpo, o al (a los)
residuo(s) correspondiente(s) de otra secuencia de la línea germinal humana, o a una sustitución conservativa de
aminoácidos del (de los) residuo(s) de la línea germinal correspondiente (dichos cambios de secuencia se denominan
en el presente documento colectivamente "mutaciones de la línea germinal"). Una persona con conocimientos
ordinarios en la técnica, comenzando con las secuencias de la región variable de las cadenas pesada y ligera
50 desveladas en el presente documento, puede producir fácilmente numerosos anticuerpos y fragmentos de unión al
antígeno que comprenden una o más mutaciones individuales de la línea germinal o combinaciones de las mismas.
En ciertas realizaciones, todos los residuos de la región estructural dentro de los dominios VH y/o VL se vuelven a
mutar a los residuos encontrados en la secuencia de la línea germinal original de la que derivó el anticuerpo. En otras
realizaciones, solo ciertos residuos se mutan de nuevo a la secuencia de la línea germinal original, por ejemplo, solo
55 los residuos mutados encontrados en los primeros 8 aminoácidos de FR1 o dentro de los últimos 8 aminoácidos de
FR4. En otras realizaciones, uno o más del (de los) residuo(s) de la región estructural se mutan al (a los) residuo(s)
correspondiente(s) de una secuencia de una línea germinal diferente (es decir, una secuencia de la línea germinal que
es diferente de la secuencia de la línea germinal de la que derivó originalmente el anticuerpo). Además, los anticuerpos
para el uso de la presente invención pueden contener cualquier combinación de dos o más mutaciones de la línea
60 germinal dentro las regiones estructurales, por ejemplo, en donde ciertos residuos individuales se mutan al residuo
correspondiente de una secuencia de la línea germinal particular mientras que ciertos otros residuos que difieren de
la secuencia de la línea germinal original se mantienen o se mutan al residuo correspondiente de una secuencia de
una línea germinal diferente. Una vez obtenidos, los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno que contienen una
65 o más mutaciones de la línea germinal pueden analizarse fácilmente para determinar una o más propiedades
deseadas, tales como, especificidad de unión mejorada, afinidad de unión aumentada, propiedades biológicas
antagonistas o agonistas mejoradas o potenciadas (según sea el caso), inmunogenicidad reducida, etc. El uso de

anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno obtenidos de esta manera general se engloba dentro de la presente invención.

5 La presente invención también incluye los anticuerpos anti-PCSK9 para el uso que comprende variantes de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR y/o LCVR desveladas en el presente documento que tienen una o más sustituciones conservativas. Por ejemplo, la presente invención incluye los anticuerpos anti-PCSK9 para su uso que tienen secuencias de aminoácidos de HCVR y/o LCVR con, por ejemplo, 10 o menos, 8 o menos, 6 o menos, 4 o menos, etc. sustituciones de aminoácidos conservativas con respecto a cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR y/o LCVR desveladas en el presente documento.

10 El término "resonancia de plasmones superficiales", como se usa en el presente documento, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones en tiempo real mediante la detección de alteraciones en las concentraciones de proteínas dentro de una matriz de biosensores, por ejemplo, usando el sistema BIACore™ (Biacore Life Sciences Division of GE Healthcare, Piscataway, Nueva Jersey).

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

20 El término "epítopo" se refiere a un determinante antigénico que interactúa con un sitio de unión al antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocida como parátopo. Un único antígeno puede tener más de un epítopo. Por lo tanto, diferentes anticuerpos pueden unirse a diferentes áreas de un antígeno y pueden tener diferentes efectos biológicos. Los epítopos pueden ser conformacionales o lineales. Un epítopo conformacional se produce mediante aminoácidos yuxtapuestos en el espacio de diferentes segmentos de la cadena polipeptídica lineal. Un epítopo lineal es aquel producido por residuos de aminoácidos adyacentes en una cadena polipeptídica. En ciertas circunstancias, un epítopo puede incluir restos de sacáridos, grupos fosforilo o grupos sulfonilo en el antígeno.

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

30 Según este aspecto de la invención, los anticuerpos anti-PCSK9 con características de unión dependientes del pH pueden poseer una o más variaciones de aminoácidos con respecto al anticuerpo anti-PCSK9 parental. Por ejemplo, un anticuerpo anti-PCSK9 con características de unión dependientes del pH puede contener una o más sustituciones o inserciones de histidina.

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

Preparación de anticuerpos humanos

40 Se conocen en la técnica métodos de generación de anticuerpos humanos en ratones transgénicos. Se puede usar cualquiera de dichos métodos conocidos en el contexto de la presente invención para producir anticuerpos humanos que se unen específicamente a PCSK9 humana.

45 Usando la tecnología VELOCIMMUNE™ (véase, por ejemplo, el documento de patente US 6.596.541, Regeneron Pharmaceuticals) o cualquier otro método conocido de generación de anticuerpos monoclonales, inicialmente se aislan anticuerpos quiméricos de alta afinidad contra PCSK9 que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. La tecnología VELOCIMMUNE® implica la generación de un ratón transgénico que tiene un genoma que comprende regiones variables de la cadena ligera y pesada humana unidas operativamente a loci endógenos de la región constante de ratón de manera que el ratón produzca un anticuerpo que comprende una región variable humana y una región constante de ratón en respuesta a la estimulación antigénica. El ADN que codifica las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo se aísla y se une operativamente al ADN que codifica las regiones constantes de las cadenas pesada y ligera humanas. Luego, el ADN se expresa en una célula capaz de expresar el anticuerpo completamente humano.

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

Inicialmente, se aíslan anticuerpos quiméricos de alta afinidad que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Los anticuerpos se caracterizan y seleccionan por sus características deseables, incluyendo afinidad, selectividad, epítopo, etc., usando procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica. Las regiones constantes de ratón se reemplazan por una región constante humana deseada para generar el anticuerpo completamente humano de la invención, por ejemplo, IgG1 o IgG4 natural o modificado. Si bien la región constante seleccionada puede variar según el uso específico, las características de alta afinidad de unión al antígeno y especificidad de la diana residen en la región variable.

En general, los anticuerpos que se pueden usar en el contexto de la presente invención poseen altas afinidades, como se ha descrito anteriormente, cuando se miden por su unión al antígeno inmovilizado en fase sólida o en fase de disolución. Las regiones constantes de ratón se reemplazan por regiones constantes humanas deseadas para generar los anticuerpos completamente humanos de la invención. Si bien la región constante seleccionada puede variar según el uso específico, las características de alta afinidad de unión al antígeno y especificidad de la diana residen en la región variable.

Ejemplos específicos de anticuerpos humanos o fragmentos de unión al antígeno de anticuerpos que se unen específicamente a PCSK9 que se pueden usar en el contexto de la presente invención incluyen cualquier anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprenda las tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de una región variable de la cadena pesada (HCVR) como se expone en SEQ ID NO: 1. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno para el uso de la presente invención comprende las tres CDR de cadena ligera (LCVR1, LCVR2, LCVR3) contenidas dentro de una región variable de la cadena ligera (LCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos que se expone en SEQ ID NO: 6.

Específicamente, el anticuerpo anti-PCSK9, o fragmento de unión al antígeno del mismo, para su uso en la presente invención tiene secuencias de aminoácidos de HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3 que se exponen en SEQ ID NO: 2/3/4/7/8/10 (mAb316P) (véase la publicación de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2010/0166768).

En ciertas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR que tienen SEQ ID NO 1/6.

40 Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

También se desvela el inhibidor del PCSK9 contenido dentro de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas se formulan con vehículos, excipientes y otros agentes adecuados que proporcionan una transferencia, una liberación, una tolerancia y similares adecuadas. Se puede encontrar una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, jaleas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, emulsiones de carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen carbowax. Véase también Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

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

Una composición farmacéutica se puede administrar por vía subcutánea o intravenosa con una aguja y una jeringa convencionales. Además, con respecto a la administración subcutánea, un dispositivo de administración de pluma se puede aplicar fácilmente en la administración de una composición farmacéutica desvelada en el presente documento. Dicho dispositivo de administración de pluma puede ser reutilizable o desechable. Un dispositivo de administración de

pluma reutilizable utiliza generalmente un cartucho reemplazable que contiene una composición farmacéutica. Una vez que se ha administrado toda la composición farmacéutica dentro del cartucho y el cartucho está vacío, el cartucho vacío se puede desechar fácilmente y reemplazar por un cartucho nuevo que contiene la composición farmacéutica. Entonces se puede reutilizar el dispositivo de administración de pluma. En un dispositivo de administración de pluma desechable, no hay ningún cartucho reemplazable. Más bien, el dispositivo de administración de pluma desechable viene precargado con la composición farmacéutica mantenida en un depósito dentro del dispositivo. Una vez que se vacía el depósito de la composición farmacéutica, se desecha todo el dispositivo.

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

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

Los preparados inyectables pueden incluir formas farmacéuticas para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, infusiones por goteo, etc. Estos preparados inyectables pueden prepararse mediante métodos conocidos. Por ejemplo, los preparados inyectables se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal descritos anteriormente en un medio acuoso estéril o un medio aceitoso usado convencionalmente para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones existen, por ejemplo, solución salina fisiológica, una disolución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que se puede usar en combinación con un agente solubilizante apropiado, tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 moles) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio aceitoso se emplea, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que se pueden usar en combinación con un agente solubilizante, tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección así preparada se llena preferentemente en una ampolla apropiada.

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

Dosis

El inhibidor de PCSK9 (es decir, anticuerpo anti-PCSK9 o fragmento de unión al antígeno del mismo) administrado a un sujeto según la presente invención está, en general, en dosis de 75 mg o 150 mg.

En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo anti-PCSK9 es 75 mg. En otras realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de anticuerpo anti-PCSK9 es 150 mg.

La cantidad de anticuerpo anti-PCSK9 contenido dentro de la dosis individual se puede expresar en términos de miligramos de anticuerpo por kilogramo de peso corporal del paciente (es decir, mg/kg).

Terapias de combinación

Como se describe en cualquier parte en el presente documento, el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo se puede administrar a un paciente con alto riesgo cardiovascular en combinación con la pauta terapéutica diaria estable de dosis máxima tolerada de estatinas previamente recetada al paciente. Según ciertas realizaciones de la presente invención, agentes terapéuticos adicionales, además de una estatina, se pueden administrar a un paciente con alto riesgo cardiovascular en combinación con el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo. Los ejemplos de dichos agentes terapéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, (1) un agente que inhibe la

captación de colesterol y/o la reabsorción de ácidos biliares (por ejemplo, ezetimiba); (2) un agente que aumenta el catabolismo de las lipoproteínas (tal como niacina); y/o (3) activadores del factor de transcripción de LXR que desempeñan una función en la eliminación de colesterol, tal como 22-hidroxcolesterol.

5 **Pautas de administración**

Según ciertas realizaciones de la presente invención, se pueden administrar múltiples dosis del anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo (es decir, una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo) a un sujeto con alto riesgo cardiovascular durante un transcurso de tiempo definido (por ejemplo, además de una pauta terapéutica diaria de estatinas). Esto comprende, por ejemplo, administrar uno detrás de otro a un sujeto dosis múltiples del anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo. Como se usa en el presente documento, "administrar uno detrás de otro" significa que cada dosis del anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo se administra al sujeto en un punto en el tiempo diferente, por ejemplo, en días diferentes separados por un intervalo predeterminado (por ejemplo, horas, días, semanas o meses). Así, la presente invención incluye administrar uno detrás de otro al paciente con alto riesgo cardiovascular una única dosis inicial del anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, seguido por una o más dosis secundarias del anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, y opcionalmente seguido por una o más dosis terciarias del anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo.

20 Los términos "dosis inicial", "dosis secundaria" y "dosis terciaria" se refieren a la secuencia de administración temporal de las dosis individuales de una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo (inhibidor de PCSK9). Por lo tanto, la "dosis inicial" es la dosis que se administra al principio de la pauta de tratamiento (también denominada la "dosis basal"); las "dosis secundarias" son las dosis que se administran después de la dosis inicial; y las "dosis terciarias" son las dosis que se administran después de las dosis secundarias. 25 Las dosis inicial, secundaria y terciaria pueden todas contener la misma cantidad del anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, pero, en general, se pueden diferenciar entre sí en términos de frecuencia de administración. En ciertas realizaciones, sin embargo, la cantidad del anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo contenido en las dosis inicial, secundaria y/o terciaria varía de uno a otro (por ejemplo, se ajusta al alza o a la baja según convenga) durante el transcurso del tratamiento. En ciertas realizaciones, se administran dos o más 30 dosis (por ejemplo, 2, 3, 4, o 5) al principio de la pauta de tratamiento como "dosis de carga", seguidas por dosis posteriores que se administran menos frecuentemente (por ejemplo, "dosis de mantenimiento").

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

40 La invención puede comprender administrar a un paciente con alto riesgo cardiovascular cualquier número de dosis secundarias y/o terciarias del anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, solo se administra una única dosis secundaria al paciente. En otras realizaciones, se administran al paciente dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis secundarias. Asimismo, en ciertas realizaciones, solo se administra una única dosis terciaria al paciente. En otras realizaciones se administran al paciente dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis terciarias.

50 En realizaciones que implican múltiples dosis secundarias, cada dosis secundaria puede administrarse con la misma frecuencia que las otras dosis secundarias. Por ejemplo, cada dosis secundaria se puede administrar al paciente 1 a 2, 4, 6, 8 o más semanas después de la dosis inmediatamente precedente. Del mismo modo, en realizaciones que implican múltiples dosis terciarias, cada dosis terciaria puede administrarse con la misma frecuencia que las otras dosis terciarias. Por ejemplo, cada dosis terciaria se puede administrar al paciente 1 a 2, 4, 6, 8 o más semanas después de la dosis inmediatamente precedente. Alternativamente, la frecuencia con la que se administran las dosis secundarias y/o terciarias a un paciente puede variar durante el transcurso del régimen de tratamiento. Un médico 55 también puede ajustar la frecuencia de administración durante el curso del tratamiento dependiendo de las necesidades de cada paciente después del examen clínico.

60 En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-PCSK9 se administra a un sujeto en dosis de aproximadamente 75 mg cada dos semanas, por ejemplo, durante al menos dos dosis.

En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-PCSK9 se administra a un sujeto en dosis de aproximadamente 150 mg cada dos semanas, por ejemplo, durante al menos dos dosis.

65 La presente invención incluye regímenes de administración que comprenden una opción de ajuste ascendente de la dosis (también denominada en el presente documento una "modificación de dosis"). Como se usa en el presente documento, una "opción de ajuste ascendente de la dosis" significa que, después de recibir una o más dosis del

anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, si un paciente con alto riesgo cardiovascular no ha logrado una reducción específica en uno o más parámetros terapéuticos definidos, la dosis del inhibidor del PCSK9 se disminuye a partir de aquí. Por ejemplo, en el caso de una pauta terapéutica que comprende la administración de dosis de 75 mg de un anticuerpo anti-PCSK9 a un paciente con alto riesgo cardiovascular a una frecuencia de una vez cada dos semanas, si después de 4 semanas (es decir, 2 dosis) el paciente con alto riesgo cardiovascular tiene una concentración sérica de C-LDL ≥ 50 mg/dl, entonces la dosis de anticuerpo anti-PCSK9 se aumenta hasta 150 mg administrado una vez cada dos semanas a partir de aquí.

En algunas realizaciones, el anticuerpo se administra a un sujeto en dosis de aproximadamente 75 mg cada dos semanas durante 4 semanas, y la dosis se mantiene en 75 mg cada dos semanas si, en la semana 4, el valor de C-LDL del sujeto es <50 mg/dl.

En realizaciones adicionales, si el C-LDL del paciente es <25 mg/dl en 2 mediciones consecutivas en una dosis de 150 mg, la dosis se reduce a partir de aquí a 75 mg.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se presentan de manera que se proporcione a los expertos habituales en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo hacer y usar el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han hecho esfuerzos para garantizar la exactitud con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores experimentales y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio, la temperatura está en grados centígrados y la presión es atmosférica o cercana a la atmosférica.

Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos contra PCSK9 humana

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

Ejemplo 2: Efecto de alirocumab, un anticuerpo monoclonal contra PCSK9, sobre los resultados cardiovasculares a largo plazo tras el síndrome coronario agudo

INTRODUCCIÓN

Se han autorizado estatinas para uso clínico desde 1987. Desde ese momento, no se ha autorizado terapia modificadora de lípidos para mejorar los resultados cardiovasculares en un contexto de tratamiento con estatinas. Sin embargo, los tratamientos probados hasta la fecha, que incluyen niacina, fenofibrato, ezetimiba, pioglitazona y dalcetrapib, tienen efectos modestos sobre C-LDL. La inhibición de PCSK9 proporciona una oportunidad para probar si una reducción sustancial adicional de C-LDL y otras lipoproteínas aterogénicas puede proporcionar una mejora adicional en los resultados cardiovasculares más allá de los proporcionados por las estatinas.

Este estudio determinará si alirocumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano contra PCSK9, reduce el riesgo cardiovascular cuando se añade a una terapia óptima con estatinas. Se eligieron pacientes con síndrome coronario agudo reciente como la población de estudio debido a que se enfrentan a un mayor riesgo de episodios recurrentes que los pacientes con enfermedad cardiovascular estable y, por lo tanto, podrían producir un mayor beneficio absoluto a partir de un tratamiento nuevo y eficaz. La población del estudio se definió adicionalmente por niveles mínimos de cualificación de lipoproteínas aterogénicas para dirigirse a aquellos cuyo riesgo cardiovascular residual es probable que se modifique por reducción adicional de estas lipoproteínas. Este estudio también proporcionará información sustancial referente a la seguridad de la inhibición de PCSK9. El estudio se inició en 2012 y está en curso.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El presente estudio es un estudio iniciado por el investigador, internacional, multicéntrico, aleatorizado, con doble ocultación y controlado por placebo en aproximadamente 18.000 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) reciente. El objetivo principal es evaluar si alirocumab (75-150 mg por inyección subcutánea cada 2 semanas), iniciado 1-12 meses después de un episodio índice de SCA, redujo la incidencia del resultado combinado de muerte por cardiopatía coronaria, eventos coronarios graves no mortales (infarto agudo de miocardio u hospitalización por angina inestable) o accidente cerebrovascular isquémico.

POBLACIÓN DEL ESTUDIO

- Los criterios de inclusión principales son: 1) hospitalización por SCA, definida por síntomas de isquemia miocárdica con un patrón inestable, que ocurren en reposo o con ejercicio mínimo, en las 72 horas desde un ingreso hospitalario no programado, debido a cardiopatía obstructiva supuesta o demostrada y al menos uno de los siguientes: a) biomarcadores cardíacos elevados, o b) cambios de ECG en reposo de acuerdo con isquemia o infarto, más pruebas adicionales de cardiopatía obstructiva a partir de anomalías del movimiento regional de la pared o de la perfusión, ≥70 % de estenosis coronaria epicárdica por angiografía, o necesidad de procedimiento de revascularización coronaria; y 2) niveles de lípidos no controlados suficientemente por atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg diariamente o dosis máxima tolerada de uno de estos agentes, definido por al menos uno de los siguientes: a) C-LDL ≥70 mg/dl, b) C-no HDL ≥100 mg/dl, o c) apolipoproteína B ≥80 mg/dl.
- Los criterios de exclusión principales son: 1) edad <40 años; 2) evento índice de SCA de selección <4 o >52 semanas antes de la aleatorización; 3) no están en una terapia de modificación de lípidos estable durante al menos 2 semanas antes de la aleatorización; 4) hipertensión no controlada (>180 mm Hg sistólica y/o >110 mm Hg diastólica en la visita de aleatorización); 5) insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV de la Asociación Cardiológica de Nueva York que persiste a pesar del tratamiento o LVEF <25 % si se mide; 6) antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico; 7) triglicéridos en ayunas >400 mg/dl (4,52 mmol/l) en la visita de laboratorio de selección; 8) episodio de SCA recurrente en las 2 semanas antes de la visita de aleatorización; 9) procedimiento de revascularización coronaria realizado en las 2 semanas antes de la visita de aleatorización o planificada después de la aleatorización; 10) transaminasas hepáticas >3 veces el límite superior de la normalidad; pruebas de laboratorio de infección actual por hepatitis B o C; creatina cinasa >3 veces el límite superior de la normalidad; filtración glomerular estimada <30 ml/min/1,73m²; prueba de embarazo en orina o en suero positiva; 11) diagnóstico reciente de hipotiroidismo con tratamiento iniciado en 1 mes desde la visita de laboratorio de selección; 12) cáncer en los últimos 5 años, excepto cáncer de piel de células basales o escamosas o cáncer de cuello uterino *in situ* suficientemente tratados; 13) tratamiento previo con cualquier anticuerpo anti-PCSK9; 14) uso de fibratos, distintos de fenofibrato o ácido fenofibrílico, durante el periodo de preinclusión; y 15) incapacidad para proporcionar consentimiento informado o cumplir los requisitos del estudio; embarazo, lactancia, o que pueden quedarse embarazadas sin uso de anticoncepción eficaz.
- El ensayo incluye pacientes masculinos y femeninos de al menos 40 años que fueron hospitalizados por SCA definido por síntomas inestables de isquemia miocárdica que ocurren en reposo o ejercicio mínimo en las 72 horas desde un ingreso hospitalario no programado, debido a enfermedad coronaria obstructiva supuesta o demostrada. Además, un episodio de SCA de selección requiere que se cumpla al menos uno de los siguientes criterios: biomarcadores cardíacos elevados de acuerdo con infarto agudo de miocardio, o cambios de ECG en reposo de acuerdo con isquemia o infarto, junto con pruebas adicionales de enfermedad coronaria obstructiva a partir de imágenes de perfusión regional o anomalías del movimiento de la pared, estenosis coronaria epicárdica ≥70 % por angiografía, o necesidad de revascularización coronaria relacionada con el episodio.
- Los pacientes de selección deben haber demostrado un control inadecuado de las lipoproteínas aterogénicas a pesar del tratamiento en estado estacionario (al menos 2 semanas) con atorvastatina 40-80 mg diariamente, rosuvastatina 20-40 mg diariamente, o la dosis máxima tolerada de uno de estos agentes. Por lo tanto, el tratamiento con estatinas de referencia en el ensayo concuerda con las directrices de prevención secundaria de la Asociación Cardiológica de Nueva York y el Colegio Estadounidense de Cardiología para la reducción de los niveles de colesterol en sangre (véase Stone et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013). El control no adecuado de lipoproteínas aterogénicas se definió por al menos uno de los siguientes: C-LDL ≥70 mg/dl (1,81 mmol/l), colesterol de lipoproteínas no de alta densidad (C-no HDL) ≥100 mg/dl (2,59 mmol/l), o apolipoproteína B ≥80 mg/dl (0,8 mmol/l).

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

- La **Figura 1** esquematiza las fases clave del ensayo. Los pacientes entran en un periodo de preinclusión de 2-16 semanas de duración. Durante este periodo, a los pacientes se les enseña la técnica de autoinyección usando el dispositivo autoinyector del estudio. Se empieza con atorvastatina (40-80 mg diariamente) o rosuvastatina (20-40 mg diariamente) y/o se ajusta según sea necesario para determinar la dosis máxima tolerada. También se pueden empezar otras terapias modificadoras de lípidos no excluidas durante el periodo de preinclusión, a criterio del investigador. Después de al menos dos semanas de terapia modificadora de lípidos en estado estacionario, se extrae una muestra de sangre en ayunas para determinar si se cumple al menos uno de los criterios de lipoproteínas de selección.
- Los pacientes que cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión al final del periodo de preinclusión son asignados aleatoriamente al tratamiento inicial con alirocumab 75 mg (1 ml volumen de inyección) por vía subcutánea cada 2 semanas, o placebo equivalente. Las visitas de seguimiento ocurren 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 y 24 meses después de la aleatorización, a continuación en intervalos de 6 meses hasta la fecha de fin de estudio común. En la aleatorización y en múltiples puntos de tiempo después de la aleatorización, los pacientes son evaluados para los criterios de valoración del estudio y los acontecimientos adversos, y se recogen muestras de sangre y orina

para mediciones que incluyen lipoproteínas y apolipoproteínas; hematología y estudios químicos que incluyen pruebas de la función hepática, muscular y renal; hemoglobina A1c; proteína C reactiva (hsCRP) de alta sensibilidad, anticuerpos anti-alirocumab; y prueba de embarazo en mujeres en potencial de procrear. Se calcula C-LDL usando la fórmula de Friedewald, excepto que se confirmaron valores <15 mg/dl por medición directa (así como cuando los valores de TG superaron 400 mg/dl (4,52 mmol/l)). También se recogen muestras para la medición de niveles de PCSK9, subfracciones de lipoproteína y otros mediadores de inflamación y riesgo cardiovascular. Se registra un electrocardiograma en la aleatorización y al final del estudio. Durante el periodo de tratamiento aleatorizado, los niveles de lipoproteína siguen estando ocultos para los pacientes e investigadores, y los médicos responsables tienen instrucciones de abstenerse de las pruebas de lipoproteínas clínicas usuales.

Este estudio busca determinar si alcanzar niveles de C-LDL en la porción inferior del intervalo fisiológico mejora los resultados clínicos; el ensayo no se diseñó para explorar la seguridad de niveles de C-LDL subfisiológicos y sostenidos. Por consiguiente, el ajuste de las dosis enmascaradas y los procedimientos de monitorización se incorporan en el protocolo, del siguiente modo. Entre pacientes asignados al tratamiento con alirocumab, si C-LDL medido 1 mes después de la aleatorización (es decir, después de 2 dosis de alirocumab 75 mg cada 2 semanas) sigue siendo ≥50 mg/dl, la dosis de alirocumab se aumenta en un modo enmascarado hasta 150 mg cada 2 semanas. Si C-LDL medido 1 mes después de la aleatorización es <50 mg/dl, la dosis de alirocumab se mantiene a 75 mg. Si C-LDL es <25 mg/dl en cualesquier 2 mediciones consecutivas de alirocumab 150 mg, la dosis se reduce hasta 75 mg. Si C-LDL es <25 mg/dl pero ≥15 mg/dl en 2 mediciones consecutivas de alirocumab 75 mg, esa dosis continúa, pero un médico de seguridad independiente monitoriza al paciente para acontecimientos adversos potencialmente relacionados, que informa de resultados individuales y combinados al comité de vigilancia de datos y seguridad (DSMB) y recomienda la interrupción enmascarada del tratamiento si los datos indican que un acontecimiento adverso está relacionado causalmente con el tratamiento. Si C-LDL es <15 mg/dl en 2 mediciones consecutivas durante el tratamiento con alirocumab 75 mg, se interrumpe el tratamiento activo en la siguiente visita del estudio y las inyecciones de placebo se sustituyen de un modo enmascarado durante el resto de la duración del estudio. En conjunto, estos ajustes de dosis enmascaradas pretenden maximizar el número de pacientes en el grupo de alirocumab con C-LDL<50 mg/dl, mientras que la minimización del número de pacientes con niveles sostenidos de C-LDL<15 mg/dl.

RESULTADOS DEL ESTUDIO

La medida primaria de eficacia es el tiempo hasta la primera aparición de la muerte por cardiopatía coronaria, evento coronario no fatal mayor (infarto de miocardio u hospitalización para angina inestable) o accidente cerebrovascular isquémico.

La muerte por cardiopatía coronaria se define como el subconjunto de muertes cardiovasculares para las que existe una clara relación con la cardiopatía coronaria subyacente, que incluye muerte secundaria a infarto agudo de miocardio (IM), muerte súbita, insuficiencia cardíaca, complicación de un procedimiento de revascularización coronaria realizado para síntomas, progresión de la cardiopatía, una nueva isquemia miocárdica donde la causa de la muerte está relacionada claramente con el procedimiento, muerte no observada e inesperada, y otra muerte que no se puede atribuir definitivamente a una causa no vascular.

El infarto de miocardio no fatal agudo se definió y subclasiificó según la definición universal de ACC/AHA/ESC de infarto de miocardio (véase Thygesen et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012;33(20):2551-2567). El infarto de miocardio asintomático no se considera parte del criterio de valoración principal.

El accidente cerebrovascular isquémico se define como: 1) un episodio agudo de disfunción cerebral, espinal o retiniana focal causada por infarto, definido por al menos uno de los siguientes: a) prueba patológica, por imágenes, u otra prueba objetiva, de lesión isquémica aguda, cerebral focal, espinal o retiniana en una distribución vascular definida; o b) síntomas de lesión cerebral aguda, espinal o isquémica retiniana que persiste ≥24 horas o hasta la muerte, excluyéndose otras etiologías; 2) el infarto hemorrágico se considera un accidente cerebrovascular isquémico, pero no el accidente cerebrovascular provocado por hemorragia intracerebral o subaracnoidea; o 3) los accidentes cerebrovasculares no subclasiificados de otro modo se consideran parte del criterio de valoración principal.

La hospitalización por angina inestable se definió como: ingreso en el hospital o servicio de urgencias con síntomas de isquemia miocárdica con un ritmo acelerado en las 48 horas previas y/o molestias en el pecho en reposo ≥20 min, que requieren además, ambos de los siguientes: a) nuevos o supuestos nuevos cambios isquémicos en el ECG, definidos por depresión de ST >0,5 mm en 2 derivaciones contiguas; inversión de la onda T >1 mm en 2 derivaciones contiguas con onda R prominente o R/S>1; elevación ST en >2 derivaciones contiguas >0,2 mV en V2 o V3 en hombres, >0,15 mV en V2 o V3 en mujeres, o >0,1 mV en otras derivaciones; o LBBB; y b) pruebas contemporáneas definitivas de obstrucción coronaria por necesidad de procedimiento de revascularización coronaria o al menos una estenosis epicárdica ≥70 %. Se excluyen los procedimientos o estenosis debidas solamente a las reestenosis en el lugar de ICP anterior.

Los criterios de valoración secundarios incluyen procedimientos de revascularización coronaria producidos por isquemia, hospitalización para insuficiencia cardíaca congestiva y mortalidad por todas las causas.

Las principales medidas de eficacia son: tiempo hasta la primera aparición de muerte por cardiopatía coronaria, infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular isquémico fatal o no fatal, o angina inestable que requiere hospitalización.

5 Las principales medidas de eficacia secundaria son (en orden jerárquico): 1) tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de un episodio de cardiopatía coronaria grave (muerte por cardiopatía coronaria o infarto de miocardio no fatal), angina inestable que requiere hospitalización, o procedimiento de revascularización coronaria producido por isquemia (ICP o CIRC, excluyendo los procedimientos realizados únicamente para reestenosis en el sitio de ICP previo). La revascularización coronaria producida por isquemia se debe producir por uno de los siguientes:

10 a) isquemia aguda (SCA), o b) síntomas nuevos o progresivos (angina o equivalente) o anomalías de pruebas funcionales nuevas o progresivas (por ejemplo, prueba de esfuerzo u obtención de imágenes); 2) tiempo desde la aleatorización hasta la primera manifestación de un episodio de cardiopatía coronaria grave; 3) tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquier acontecimiento cardiovascular (muerte cardiovascular, cualquier episodio no fatal de cardiopatía coronaria, o accidente cerebrovascular isquémico no fatal); 4) tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no fatal, o accidente cerebrovascular isquémico no fatal; y 5) tiempo desde la aleatorización hasta la muerte (mortalidad por todas las causas).

15 Otras medidas de eficacia secundaria son: 1) tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cardiopatía coronaria; 2) tiempo desde la aleatorización hasta la primera manifestación de infarto de miocardio no fatal; 3) tiempo desde la aleatorización hasta la primera manifestación de accidente cerebrovascular isquémico; 4) tiempo desde la aleatorización hasta la primera manifestación de angina inestable que requiere hospitalización; 5) tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de procedimiento de revascularización coronaria producida por isquemia; y 25 6) tiempo desde la aleatorización hasta la primera manifestación de insuficiencia cardíaca congestiva que requiere hospitalización.

Las medidas de seguridad son: todos los acontecimientos adversos, frecuencia cardíaca y tensión arterial, evaluaciones de hematología y bioquímica.

30 Otras medidas son: 1) anticuerpos anti-alirocumab evaluados durante todo el estudio; y 2) porcentaje de cambio en el colesterol LDL, apolipoproteína B, colesterol no HDL y proteína C reactiva de alta sensibilidad.

35 Los criterios de valoración de eficacia del laboratorio incluyen cambio desde el nivel basal en C-LDL calculado, apolipoproteína B, C-no HDL y hsCRP. La seguridad del tratamiento de alirocumab se evalúa informando los acontecimientos adversos y las pruebas de laboratorio. Los acontecimientos adversos de especial interés en este ensayo incluyen episodios alérgicos, reacciones locales del lugar de inyección, aumento de las enzimas hepáticas y anemia hemolítica.

CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

40 La incidencia de Kaplan-Meier proyectada de un evento de criterio de valoración principal en el grupo de placebo es del 3,8 % a los 12 meses, 6,4 % a los 24 meses, 9,0 % a los 36 meses y 11,4 % a los 48 meses. Otros supuestos incluyen 1 % de pacientes perdidos durante el seguimiento en los 24 meses, una mediana de C-LDL en el nivel basal de 90 mg/dl y una reducción del 50 % de C-LDL desde el nivel basal con el tratamiento de alirocumab, dando como resultado una reducción del riesgo instantáneo del 15 %. Basándose en estos supuestos y especificando una prueba del orden logarítmico con un nivel de significancia unilateral del 2,49 % para explicar dos análisis provisionales, el ensayo tendrá el 90 % de potencia con 1613 eventos de criterios de valoración principales, correspondientes a un tamaño de muestra de 18.000 pacientes aleatorizados durante 40 meses. Para permitir la duración suficiente de la exposición a alirocumab para evaluaciones de seguridad y eficacia, el ensayo continuará hasta que 1613 eventos de criterios de valoración principales hayan ocurrido y todos los pacientes supervivientes evaluables hayan sido seguidos durante al menos 2 años. Para el resultado principal, los efectos del tratamiento se examinarán a través de subgrupos clasificados según sexo, edad, raza, región geográfica y tiempo desde el episodio de SCA hasta la aleatorización. Los resultados secundarios de tiempo hasta el episodio se analizarán usando la misma metodología que para el criterio de valoración principal. Para los resultados secundarios principales, el error global de tipo 1 será controlado por el uso de un enfoque inferencial secuencial. Los modelos de regresión de riesgos instantáneos proporcionales se construirán para incluir cambios o valores absolutos de C-LDL y otros parámetros de lípidos. El análisis de subpoblaciones definido por variables categóricas y continuas se realizará según un plan de análisis estadístico previamente especificado. Los resultados de seguridad se presentarán mediante grupo de tratamiento sin prueba inferencial formal.

60 El DSMB independiente, compuesto de 3 cardiólogos, 1 lipidólogo y 1 estadístico, revisan los datos provisionales en intervalos regulares para evaluar la seguridad y eficacia. Cuando ha ocurrido aproximadamente el 50 % de los acontecimientos, el DSMB realizará un análisis provisional de futilidad (límite no vinculante correspondiente al cociente de riesgos instantáneos $>1,008$). Cuando ha ocurrido aproximadamente el 75 % de los acontecimientos, el DSMB realizará un segundo análisis provisional de futilidad (límite no vinculante correspondiente al cociente de riesgos instantáneos $>0,951$) y eficacia abrumadora (cociente de riesgos instantáneos $<0,802$ correspondiente a $p<0,0001$ para el criterio de valoración principal con consistencia a través de subgrupos y regiones, tendencias positivas para

criterios de valoración secundarios que incluyen mortalidad por todas las causas y sin exceso de mortalidad no cardiovascular).

Ejemplo 3: Seguridad y tolerabilidad de alirocumab a largo plazo en pacientes con alto riesgo cardiovascular con hipercolesterolemia no controlada suficientemente con su terapia modificadora de lípidos: un estudio aleatorizado, con doble ocultación y controlado por placebo

INTRODUCCIÓN

- Este estudio se realizó para evaluar la seguridad y tolerabilidad de alirocumab a largo plazo en pacientes con alto riesgo cardiovascular que no están en su objetivo de C-LDL. Esta población que no está en su objetivo de C-LDL con LMT optimizada representa el grupo de mayor riesgo con una necesidad médica sin cumplir bien identificada que puede ser tratada añadiendo alirocumab a sus terapias modificadoras de C-LDL. Se informan dos conjuntos de resultados: (1) se realizó un análisis provisional previamente especificado cuando todos los pacientes llegaron al año y aproximadamente el 25 por ciento de los pacientes llegaron a los 18 meses de tratamiento; y (2) el análisis final de la población de seguridad, cuando todos los pacientes habían completado el estudio.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- El objetivo principal del estudio era evaluar la seguridad y tolerabilidad de alirocumab a largo plazo en pacientes con alto riesgo cardiovascular con hipercolesterolemia no controlada suficientemente con su terapia modificadora de lípidos.
- Los objetivos secundarios del estudio incluyeron la evaluación del efecto de alirocumab sobre diversos componentes de los lípidos asociados a la hipercolesterolemia, que incluyen, por ejemplo, niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), apolipoproteína B (Apo B), colesterol de lipoproteínas no de alta densidad (C-no HDL), colesterol total (C-total), lipoproteína a ($Lp [a]$), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), triglicérido (TG) y apolipoproteína A-1 (Apo A-1).
- Este estudio también evaluó los efectos cardiovasculares.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Fue un estudio aleatorizado, con doble ocultación, controlado por placebo, no equilibrado (2:1, alirocumab:placebo), de grupos paralelos, multicéntrico y multinacional que evaluó la seguridad y tolerabilidad de alirocumab a largo plazo en pacientes con alto riesgo cardiovascular con hipercolesterolemia que no estuvo controlada suficientemente con una dosis registrada diaria tolerada máxima de una estatina con o sin otra terapia modificadora de lípidos. Véase la Figura 2. Los pacientes fueron estratificados según población de HFhe, antecedentes previos de IM o accidente cerebrovascular isquémico, tratamiento con estatinas y región geográfica. Los pacientes con alto riesgo cardiovascular se definieron como 1) que tenían HFhe (que puede o puede no tener CC/riesgos equivalentes de CC) o 2) sin diagnóstico previo de HFhe pero que tienen hipercolesterolemia junto con CC o riesgos equivalentes de CC establecidos. Los pacientes deben haber sido hipercolesterolemicos y no estar controlados suficientemente (es decir, $C-LDL \geq 70 \text{ mg/dl} [\geq 1,81 \text{ mmol/l}]$) a pesar de terapia con dosis registrada diaria tolerada máxima de una estatina con o sin otra terapia modificadora de lípidos en una dosis estable durante al menos 4 semanas (6 semanas para fenofibrato) antes de la selección.

Descripción del protocolo

- Los pacientes aleatorizados a alirocumab recibieron 150 mg cada 2 semanas. El estudio consistió en 3 períodos: selección, tratamiento con doble ocultación y seguimiento. El periodo de selección fue de hasta 3 semanas de duración. El periodo de tratamiento con doble ocultación fue un periodo de tratamiento del estudio aleatorizado y con doble ocultación de 18 meses. El periodo de seguimiento fue un periodo de 8 semanas después del final del periodo de tratamiento con doble ocultación.

SELECCIÓN DE PACIENTES

Este estudio se diseñó para aleatorizar aproximadamente 2100 pacientes en una relación de aleatorización 2:1 con respecto a lo siguiente: alirocumab: aproximadamente 1400 pacientes; placebo: aproximadamente 700 pacientes.

- Los pacientes que cumplieron los siguientes criterios se consideraron para su inclusión en el estudio: 1) pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe)* con o sin cardiopatía coronaria (CC) establecida o riesgos equivalentes de CC que no estuvieron controlados suficientemente con una dosis diaria estable tolerada máxima de estatina** durante al menos 4 semanas antes de la visita de selección (Semana -3) con o sin otra terapia modificadora de lípidos (LMT); o 2) pacientes con hipercolesterolemia y CC establecida o riesgos equivalentes de CC (véase en el presente documento/a continuación para definiciones) que no estuvieron controlados suficientemente con una dosis

diaria estable tolerada máxima de estatina** durante al menos 4 semanas antes de la visita de selección (Semana -3) con o sin otras terapia modificadora de lípidos (TML).

*El diagnóstico de HFhe debe haber sido hecho o por genotipado o por criterios clínicos. Para los pacientes no genotipados, el diagnóstico clínico puede haberse basado en cualquiera de los criterios de la OMS/criterios de la Red de clínicas de lípidos holandesa con una puntuación > 8 puntos o los criterios de diagnóstico del Registro de Simon Broome con un criterio para HF clara.

**Definición de dosis tolerada máxima (cualquiera de las siguientes fueron aceptables): 1) rosuvastatina 20 mg o 40 mg diariamente; 2) atorvastatina 40 mg o 80 mg diariamente; 3) simvastatina 80 mg diariamente (si ya recibieron esta dosis durante >1 año); 4) pacientes no capaces de estar en ninguna de las dosis de estatina anteriores deben haber sido tratados con la dosis de atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina diaria que se consideró apropiada para el paciente según el criterio o las preocupaciones del investigador. Algunos ejemplos de motivos aceptables por los que un paciente reciba una dosis más baja de estatina incluyen, pero no se limitaron a: efectos adversos en dosis más altas, edad avanzada, bajo índice de masa corporal, prácticas regionales, información de prescripción local, medicaciones concomitantes, condiciones comórbidas, tales como intolerancia a la glucosa/estado en ayunas.

Los antecedentes documentados de CC incluyeron uno o más de los siguientes: i) infarto agudo de miocardio (IM); ii) infarto de miocardio asintomático; iii) angina inestable; iv) procedimiento de revascularización coronaria (por ejemplo, intervención coronaria percutánea [ICP] o cirugía de injerto de revascularización coronaria [CIRC]); y/o v) CC clínicamente significativa diagnosticada por pruebas invasivas o no invasivas (tales como arteriografía coronaria, prueba de esfuerzo usando cinta sin fin, ecocardiografía de esfuerzo o medicina nuclear).

Los riesgos equivalentes de CC incluyeron uno o más de los 4 siguientes criterios: i) enfermedad arterial periférica documentada (debe cumplirse uno de los siguientes criterios [a, b o c]): claudicación intermitente actual (molestia muscular en la extremidad inferior que es tanto reproducible como producida por ejercicio y se alivia con reposo en 10 minutos) de supuesto origen aterosclerótico junto con el índice tobillo-brazo < 0,90 en cualquier pierna en reposo, o b) antecedentes de claudicación intermitente (molestia muscular en la extremidad inferior que es tanto reproducible como producida por ejercicio y se alivia con descanso en 10 minutos) junto con procedimiento endovascular o intervención quirúrgica en una o ambas piernas debido a enfermedad aterosclerótica o c) antecedentes de isquemia de extremidades críticas, junto con trombólisis, procedimiento endovascular o intervención quirúrgica en una o ambas piernas debido a enfermedad aterosclerótica; ii) accidente cerebrovascular isquémico previo documentado con un déficit neurológico isquémico focal que persistió durante más de 24 horas, considerado como de origen aterotrombótico. Se deben haber realizado TAC e IRM para descartar hemorragia y enfermedad neurológica no isquémica; iii) insuficiencia renal crónica (IRC) moderada documentada como se define por $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ durante 3 meses o más, que incluye la visita de selección; iv) antecedentes de diabetes mellitus AND 2 o más factores de riesgo adicionales (como se enumeran a continuación): a Antecedentes de hipertensión (establecidos en la medicación antihipertensora), b antecedentes documentados de índice tobillo-brazo $\leq 0,90$, c antecedentes documentados de microalbuminuria o macroalbuminuria o análisis de orina con tira reactiva en la visita de selección (Semana-3) con $>2+$ proteína, d antecedentes documentados de retinopatía preproliferativa o proliferativa o tratamiento láser para retinopatía, e antecedentes familiares conocidos de CC prematura (CC en padre o hermano antes de los 55 años; CC en madre o hermana antes de los 65 años).

Según los criterios de diagnóstico del Registro de Simon Broome para hipercolesterolemia familiar heterocigótica, la hipercolesterolemia familiar definitiva se definió como: C-total $>6,7 \text{ mmol/l}$ (260 mg/dl) o colesterol LDL por encima de $4,0 \text{ mmol/l}$ (155 mg/dl) en un niño <16 años o C-total $>7,5 \text{ mmol/l}$ (290 mg/dl) o colesterol LDL por encima de $4,9 \text{ mmol/l}$ (190 mg/dl) en un adulto. (Niveles ya sea pretratamiento o los más altos en el tratamiento) más xantomas tendinosos en paciente, o en pariente de primer grado (padre, hermano, hijo), o en pariente de segundo grado (abuelo, tío, tíos) o pruebas basadas en ADN de una mutación de receptor de LDL o apo B-100 defectuosa familiar.

50 **Tabla 1**

Puntuación diagnóstica para hipercolesterolemia familiar heterocigótica	
Antecedentes familiares	
a Pariente de primer grado con cardiopatía y enfermedad vascular prematura conocida (hombres <55 años, mujeres <60 años).	1
b Pariente de primer grado con colesterol-LDL conocido $>$ percentil 95 para edad y sexo.	
y/o	
a Pariente de primer grado con xantomas tendinosos y/o arco corneal.	2
b Niños menores de 18 años con colesterol-LDL $>$ percentil 95 para edad y sexo.	

Puntuación diagnóstica para hipercolesterolemia familiar heterocigótica				
Historia clínica				
a El paciente tiene enfermedad prematura (hombres <55 años, mujeres <60 años) de las arterias coronarias				2
b El paciente tiene enfermedad vascular cerebral o periférica prematura (hombres <55 años, mujeres <60 años).				1
Exploración física				
a Xantomas tendinosos				6
b El arco corneal es por debajo de la edad de 45 años.				4
Análisis de laboratorio				
	mmol/l	mg/dl		
a Colesterol-LDL	>8,5	>330	8	
b Colesterol-LDL	6,5- 8,4	250- 329	5	
c Colesterol-LDL	5,0- 6,4	190- 249	3	
d Colesterol-LDL	4,0- 4,9	155- 189	1	
	(el colesterol-HDL y los triglicéridos son normales)			
Análisis de ADN				
a Gen del receptor de la lipoproteína de baja densidad de la mutación funcional presente				8
		El diagnóstico de HFhe es:		
	Cierto cuando		>8 puntos	
	Probable cuando		6-8 puntos	
	Possible cuando		3-5 puntos	

Según los criterios de diagnóstico del Registro de Simon Broome para hipercolesterolemia familiar heterocigótica, la posible hipercolesterolemia familiar se definió como: C-total >6,7 mmol/l (260 mg/dl) o colesterol LDL por encima de 4,0 mmol/l (155 mg/dl) en un niño <16 años o C-total >7,5 mmol/l (290 mg/dl) o colesterol LDL por encima de 4,9 mmol/l (190 mg/dl) en un adulto. (Niveles ya sea antes del tratamiento o más altos en el tratamiento) y al menos uno de los siguientes: antecedentes familiares de infarto de miocardio por debajo de 50 años de edad en pariente de segundo grado o inferiores a 60 años de edad en pariente de primer grado, o antecedentes familiares de colesteroles elevados >7,5 mmol/l (290 mg/dl) en parientes adultos de primer o segundo grado o >6,7 mmol/l (260 mg/dl) en hijos o hermanos de menos de 16 años.

Los criterios de la OMS (criterios clínicos de la Red de Lípidos Holandesa) para diagnosticar hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) se exponen en la Tabla 1.

Los pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión anteriores se seleccionaron mediante los criterios de exclusión siguientes:

Los criterios de exclusión relacionados con la metodología del estudio fueron: 1) sin antecedentes establecidos de riesgos equivalentes de CC o CC o sin un diagnóstico de HFhe basado en genotipado o criterios clínicos; 2) C-LDL

5

10

15

<70 mg/dl (<1,81 mmol/l) en la visita de selección (Semana-3); 3) no reciben una dosis estable de TML (incluyendo estatina) durante al menos 4 semanas y/o fenofibrato durante al menos 6 semanas, según el caso, antes de la visita de selección (semana -3) y desde la selección hasta la aleatorización; 4) tomando actualmente una estatina que no es simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina; 5) la simvastatina, la atorvastatina o la rosuvastatina no se toma diariamente o no se toma en una dosis registrada; 6) dosis diarias por encima de atorvastatina 80 mg, rosuvastatina 40 mg o simvastatina 40 mg (excepto pacientes con simvastatina 80 mg durante más de un año, que cumplen los requisitos); 7) uso de fibratos distintos de fenofibrato en las 6 semanas antes de la visita de selección (semana -3) o entre las visitas de selección y de aleatorización; 8) uso de productos nutraceuticos o terapia sin receta médica que pueda afectar los lípidos que no han estado en una dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la visita de selección (semana -3) o entre las visitas de selección y de aleatorización; 9) uso de productos de arroz de levadura roja en las 4 semanas desde la visita de selección (semana -3) o entre las visitas de selección y de aleatorización; 10) paciente que ha recibido tratamiento de plasmaféresis en los 2 meses antes de la visita de selección (semana -3), o tienen planes de recibirlo; 11) IM reciente (en los 3 meses antes de la visita de selección [semana -3] o entre las visitas de selección y de aleatorización), angina inestable que conduce a hospitalización, arritmia cardíaca no controlada, CIRC, ICP, cirugía carotídea o colocación de una prótesis endovascular, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), procedimiento endovascular o intervención quirúrgica para enfermedad vascular periférica; 12) planificación de someterse a una ICP programada, CIRC, revascularización carotídea o periférica durante el estudio; 13) antecedentes de insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la Asociación Cardiológica de Nueva York (NYHA) en los últimos 12 meses; 14) tensión arterial sistólica >180 mmHg o tensión arterial diastólica >110 mmHg en la visita de selección o la visita de aleatorización; 15) antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico; 16) edad < 18 años o mayoría de edad en la visita de selección (semana -3), la que sea mayor; 17) antecedentes de enfermedad activa del nervio óptico; 18) pacientes a los que no se les ha indicado previamente una dieta hipocolesterolemante antes de la visita de selección (semana -3); 19) antecedentes de HF homocigótica; 20) antecedentes de pérdida de función de PCSK9 (es decir, mutación genética o variación de secuencia); 21) uso de corticosteroides sistémicos, a menos que se use como terapia de reemplazo para enfermedad de la pituitaria/suprarrenal con una pauta estable durante al menos 6 semanas antes de la aleatorización. Nota: Las terapias esteroideas tópicas, intrarticulares, nasales, inhaladas y oftálmicas no se consideran "sistémicas" y se permiten; 22) uso de tratamiento de reposición hormonal continua a menos que la pauta se haya mantenido estable en las últimas 6 semanas antes de la visita de selección (semana -3) y sin planes de cambiar la pauta durante el estudio; 23) antecedentes de cáncer en los últimos 5 años, excepto cáncer de piel de células basales suficientemente tratado, cáncer de piel de células escamosas, o cáncer de cuello uterino *in situ*; 24) antecedentes de positividad para el VIH; 25) afecciones/situaciones tales como: a) cualquier anomalía clínicamente significativa identificada en el momento de la selección que, a criterio del investigador o cualquier subinvestigador, impediría la finalización segura del estudio o limitaría los criterios de valoración, tales como enfermedades sistemáticas graves, pacientes con corta esperanza de vida, b) pacientes que son considerados por el investigador o cualquier subinvestigador como inapropiados para este estudio por algún motivo, por ejemplo: i) los considerados incapaces de cumplir requisitos de protocolos específicos, tales como visitas programadas; ii) los considerados incapaces de administrar o tolerar inyecciones a largo plazo según el paciente o el investigador; iii) investigador o cualquier subinvestigador, farmacéutico, coordinador del estudio, otro personal del estudio o pariente del mismo implicado directamente en la realización del protocolo, etc.; iv) presencia de cualquier otra afección (por ejemplo, geográfica, social....) actual o anticipada, que el investigador sienta que restringiría o limitaría la participación del paciente durante la duración del estudio; 26) paciente que ha sido tratado previamente con al menos una dosis de alirocumab o cualquier otro anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 en otros ensayos clínicos; 27) paciente que ha tomado cualquier fármaco en fase de investigación distinto de los kits de formación de alirocumab en 1 mes o 5 semividas, lo que sea más largo; 28) paciente que retire el consentimiento durante el periodo de selección (paciente que no desea seguir o no regresa); 29) datos de laboratorio durante el periodo de selección (que no incluyen laboratorios de aleatorización): A) prueba positiva para antígeno de superficie de la hepatitis B y/o anticuerpo contra la hepatitis C (confirmado por prueba reflexiva), B) triglicéridos (TG) >400 mg/dl (>4,52 mmol/l) (se permite 1 repetición de laboratorio); C) prueba de embarazo en suero u orina positiva en mujeres que pueden quedarse embarazadas; D) eGFR <30 ml/min/1,73 m² según la ecuación de MDRD de 4 variables; E) HbA1c >10%; F) ALT o AST >3 x ULN (se permite 1 repetición de laboratorio); G) CPK >3 x ULN (se permite 1 repetición de laboratorio).

Los criterios de exclusión relacionados con las terapias de referencia de comparador activo y/u obligatorias fueron: 30) todas las contraindicaciones a las terapias de referencia o advertencia/precaución de uso (cuando convenga) como se presenta en la respectiva ficha técnica nacional.

Los criterios de exclusión relacionados con el actual conocimiento de alirocumab fueron: 31) hipersensibilidad conocida a anticuerpos monoclonales terapéuticos; 32) mujeres embarazadas o lactantes; 33) mujeres que pueden quedarse embarazadas que no están protegidas por método(s) de control de la natalidad altamente eficaz (eficaces) y/o que no desean o que son incapaces de hacerse una prueba de embarazo. Nota: Las mujeres que pueden quedarse embarazadas deben haber tenido una prueba de embarazo confirmada en suero negativa en la selección y prueba de embarazo en orina en la visita de aleatorización. Deben haber usado métodos anticonceptivos eficaces durante todo el estudio y estar de acuerdo en repetirse la prueba de embarazo en orina en las visitas designadas. Los métodos de anticoncepción aplicados tuvieron que cumplir los criterios de un método altamente eficaz de control de la natalidad según "Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95)". Las mujeres posmenopáusicas deben haber sido amenorreicas durante al menos 12 meses.

TRATAMIENTOS DEL ESTUDIO

Se suministró el medicamento estéril alirocumab (IMP) a una concentración de 150 mg/ml como un volumen de 1 ml. Durante el periodo de tratamiento con doble ocultación, se administró alirocumab o placebo por vía subcutánea como una inyección de 1 ml cada 2 semanas, empezando en la semana 0 y continuando hasta la última inyección (es decir, semana 76), que fue 2 semanas antes del final del periodo de tratamiento de doble ocultación.

Las siguientes clases de fármacos se identificaron como especialidades farmacéuticas no en fase de investigación (NIMP) debido a que la medicación fue o una terapia de referencia o una posible medicación de rescate: estatinas (rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina); inhibidores de la absorción del colesterol (ezetimiba); secuestrantes de la unión a ácidos biliares (tales como colestiramina, colestipol, colesevvelam); ácido nicotínico; fenofibrato; ácidos grasos omega-3 (≥ 1000 mg diariamente).

Los pacientes se aleatorizaron para recibir o placebo o alirocumab durante el periodo de tratamiento del estudio con doble ocultación. La relación de aleatorización alirocumab:placebo fue 2:1. La aleatorización se estratificó por población de HFhe (Sí, No), antecedentes previos de IM agudo o asintomático o accidente cerebrovascular isquémico (Sí, No), tratamiento de estatinas (atorvastatina 40 a 80 mg diariamente o rosuvastatina 20 a 40 mg diariamente, frente a simvastatina independientemente de la dosis diaria, atorvastatina por debajo de 40 mg diariamente o rosuvastatina por debajo 20 mg diariamente) y región (América del Norte, Europa occidental, Europa del Este y resto del mundo).

Una medicación concomitante fue cualquier tratamiento recibido por el paciente concomitantemente al estudio (hasta la visita de seguimiento). Las medicaciones concomitantes deben haber sido mantenidas a un mínimo durante el estudio. Sin embargo, si estas se consideraron necesarias para el bienestar del paciente y fue poco probable que interfirieran con el IMP, podrían haber sido administradas a criterio del investigador, con una dosis estable (cuando sea posible). Además de la información específica relacionada con las medicaciones concomitantes proporcionadas en esta sección, cualquier otra medicación concomitante sería permitida y tendría que ser registrada. Si el paciente tuvo un C-LDL ≥ 160 mg/dl (4,14 mmol/l) en la visita de selección (semana -3) y se trató con una estatina solo, es decir, sin TML adicional, el investigador tendría que informar del motivo de por qué el paciente no recibe una segunda TML. Los productos nutracéuticos o las terapias de venta sin receta que pueden afectar los lípidos se permitieron solo si se habían usado a una dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la visita de selección, durante el periodo de selección y se mantuvieron durante las primeras 24 semanas desde el periodo de tratamiento con doble ocultación. Después de la visita de la semana 24, se permitió la modificación a estos productos nutracéuticos o terapias de venta sin receta, pero en general deberían ser evitadas. Los ejemplos de dichos productos nutracéuticos o terapias de venta sin receta incluyeron ácidos grasos omega-3 a dosis <1000 mg, estanoles de planta, tales como los encontrados en benecol, aceite de semilla de lino e ispágula.

Los pacientes recibieron las dosis registradas diarias máximas toleradas de estatinas con o sin otra terapia modificadora de lípidos durante el estudio. A partir de la visita de selección (semana -3) hasta las 24 semanas del periodo de tratamiento con doble ocultación (semana 24), la terapia modificadora de lípidos de referencia no debe haberse cambiado. No debe haber tenido lugar un ajuste de dosis, interrupción o inicio de otras estatinas u otra terapia modificadora de lípidos durante este tiempo, salvo en circunstancias excepcionales en las que preocupaciones imperiosas (que incluyen, pero no se limitan a, alerta de triglicéridos publicada por el laboratorio central) garantizaron dichos cambios, según el criterio del investigador.

Las siguientes terapias no se permitieron durante el estudio (incluyendo el periodo de selección hasta la visita de seguimiento): fibratos distintos de fenofibrato; productos de arroz de levadura roja; y estatina distinta de simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina.

EVALUACIÓN DE SEGURIDAD

Se evaluó la seguridad por los siguientes parámetros: registro de acontecimientos adversos (incluyendo episodios cardiovasculares comprobados); pruebas de laboratorio normalizadas (hematología, química y análisis de orina); pruebas funcionales hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina [ALP] y bilirrubina total); creatina fosfocinasa (CPK); anticuerpo contra la hepatitis C (si es positivo, entonces confirmado con prueba reflexiva); vitamina E (alfa-tocoferol) y otros vitaminas liposolubles; cortisol (con niveles reflexivos de ACTH, según se necesite, y seguido por la prueba de estimulación de ACTH, según se necesite); evaluaciones de hormonas gonadales; electrocardiograma (ECG); constantes vitales (tensión arterial sistólica y diastólica y frecuencia cardíaca); exploración física (incluyendo examen neurológico); prueba de visión de colores (como una prueba de selección para una prueba oftalmológica más comprehensiva, según se necesite). Los parámetros de seguridad (acontecimientos adversos [que incluyen episodios cardiovasculares comprobados], datos de laboratorio, constantes vitales y ECG) se evaluaron durante todo el estudio.

Los criterios de valoración de seguridad evaluados en este ensayo fueron: episodios cardiovasculares; episodios alérgicos; tolerabilidad local en el lugar de inyección; otros acontecimientos adversos (incluyendo anemia hemolítica); pruebas de laboratorio: análisis de orina, hematología (número de eritrocitos, amplitud de distribución eritrocitaria [RDW], recuento de reticulocitos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, cifra de glóbulos blancos con fórmula leucocitaria), química habitual (sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, calcio, fósforo, nitrógeno ureico, creatinina, ácido

úrico, proteína total, albúmina, LDH, γ -glutamiltransferasa [γ GT]), vitamina E (alfa tocoferol) y otras vitaminas liposolubles, cortisol (y niveles reflexivos de ACTH, según se necesite, seguido por la prueba de estimulación de ACTH, según se necesite), evaluaciones de hormonas gonadales, anticuerpo contra la hepatitis C, pruebas funcionales hepáticas (ALT, AST, ALP y bilirrubina total) y CPK; constantes vitales que incluyen frecuencia cardíaca y tensión arterial; y ECG de 12 derivaciones.

RESULTADOS I - ANÁLISIS PREVIAMENTE ESPECIFICADOS

Resumen de las características de la población:

Se realizó un análisis provisional previamente especificado cuando todos los pacientes llevaban un año y aproximadamente el 25 por ciento de los pacientes llevaban 18 meses de tratamiento. Se aleatorizó a un total de 2341 pacientes en el estudio (1553 en el grupo de alirocumab frente a 788 en el de placebo). Las características basales de la población de pacientes en este análisis previamente especificado se exponen en Tabla 2. El 17,7 % de los pacientes tuvieron HFhe con o sin CC o riesgos equivalentes de CC establecidos. El 82,3 % de los pacientes fueron incluidos con hipercolesterolemia no familiar con CC o riesgos equivalentes de CC establecidos. Una gran mayoría de la población aleatorizada (90,6 %) tuvo un antecedente de cardiopatía coronaria (CC) o riesgos equivalentes de CC. La CC fue informada para el 68,6 % de los pacientes (véase la Tabla 2).

Las características demográficas, características de la enfermedad y parámetros de lípidos en el nivel basal fueron similares en el grupo de alirocumab en comparación con el grupo de placebo. El C-LDL basal calculado medio (DE) fue 122,4 (42,2) mg/dl (3,171 (1,092) mmol/l). Con respecto a la terapia modificadora de lípidos de referencia, 1032 (44,1 %) pacientes recibieron estatina de alta intensidad en la aleatorización (es decir, atorvastatina 40 a 80 mg o rosuvastatina 20 a 40 mg diariamente) y 334 (14,3 %) recibieron ezetimiba, además de la estatina (véase la Tabla 2).

Tabla 2 Características basales

Característica	Alirocumab (n=1553)	Placebo (n=788)
Edad, años, media (DE)	60,4 (10,4)	60,6 (10,4)
Varones	63,3 % (983)	60,2 % (474)
Raza, blanca	92,8 % (1441)	92,6 % (730)
IMC, kg/m ² , media (DE)	30,2 (5,7)	30,5 (5,5)
HFhe	17,8 % (276)	17,6 % (139)
Antecedentes de CC	67,9 % (1055)	70,1 % (552)
Riesgo equivalente de CC [†]	41,1 % (639)	41,2 % (325)
Diabetes de tipo 2	34,9 % (542)	33,9 % (267)
Cualquier estatina [†] , % (n)	99,9 % (1552)	99,9 % (787)
Estatina de alta intensidad [‡]	44,4 % (690)	43,4 % (342)
Cualquier THL distinta de estatinas, % (n)	28,1 % (437)	27,9 % (220)
Ezetimiba, % (n)	13,9 % (216)	15,0 % (118)
C-LDL (calculado)	3,2 (1,1)	3,2 (1,1)
Media (DE), mmol/l [mg/dl]	122,7 (42,6)	121,9 (41,4)
C-no HDL, media (DE), mmol/l [mg/dl]	4,0 (1,2) [152,6 (46,6)]	3,9 (1,2) [152,0 (45,8)]
Apo B, media (DE), mg/dl	101,9 (27,7)	101,4 (27,3)
Lp(a), mg/dl, mediana (IQR)	22,2 (7,6:66,5)	20,9 (6,5:66,8)

% (n) de pacientes a menos que se establezca. Todos los pacientes con el antecedente de estatina máx. tolerada \pm otra terapia hipolipemiante. *Los pacientes deben recibir o rosuvastatina 20-40 mg, atorvastatina 40-80 mg diariamente, o simvastatina 80 mg diariamente a menos que no sea tolerada y/o apropiada otra dosis administrada según el criterio del investigador. [†]Estatina de alta intensidad: atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg diariamente.

La exposición a inyecciones fue similar a través de los grupos de tratamiento con una mediana de la exposición de 68 semanas. En la fecha de corte del análisis previamente especificado, 607 (25,9 %) pacientes habían completado el periodo de tratamiento con doble ocultación de 18 meses (es decir, completadas al menos las 76 semanas de exposición y la visita de la semana 78), que incluye al menos 400 pacientes en el grupo de alirocumab, como se

acuerda con las autoridades sanitarias durante la consulta de reunión del final de fase 2: 405 pacientes (26,1 %) en el grupo de alirocumab y 202 pacientes (25,6 %) en el grupo de placebo.

Se evaluaron los análisis de disposición, exposición y seguridad del estudio usando todos los datos hasta la fecha de corte común del estudio y, por lo tanto, incluyen datos más allá de la semana 52 y hasta la semana 78 o hasta la visita de seguimiento. Los resultados finales para el criterio de evaluación de la eficacia principal (en la semana 24) y los criterios de valoración de eficacia secundarios (evaluados hasta la semana 52) se proporcionan en esta primera etapa del análisis.

10 En total, 525 (22,4 %) de los pacientes aleatorizados completaron el periodo de tratamiento del estudio hasta la fecha de corte, es decir, se recibió la última inyección de IMP (semana 76) y se realizó la visita de fin de tratamiento (semana 78) en los 21 días después de la última inyección de IMP y al menos 525 días después de la aleatorización.

15 En el grupo de alirocumab, 1550 de los 1553 recibieron en realidad alirocumab. El 23 % (n=349) de estos pacientes completaron las 78 semanas, el 20 % (n=311) interrumpieron el tratamiento y el 57 % (n=890) están todavía recibiendo tratamiento. Las poblaciones de seguridad ITT para el grupo de alirocumab fueron 1530 y 1550 pacientes, respectivamente. En el grupo de placebo, los 788 recibieron placebo. El 22 % (n=176) de estos pacientes completaron las 78 semanas, el 19 % (n=146) interrumpieron el tratamiento y el 59 % (n=466) están todavía recibiendo tratamiento. Las poblaciones de seguridad ITT para el grupo de alirocumab fueron 780 y 788 pacientes, respectivamente.

20 Criterio de evaluación de la eficacia principal

25 El análisis por intención de tratar (ITT) incluye todos los valores de C-LDL recogidos durante el tratamiento y fuera del tratamiento hasta la semana 52. El análisis del criterio de valoración principal (porcentaje de cambio en C-LDL calculado desde el nivel basal hasta la semana 24) se proporciona basándose en un modelo de MMRM en la población ITT, usando estimaciones medias de LS en la semana 24. 146 (9,5 %) pacientes en el grupo de alirocumab y 72 (9,2 %) pacientes en el grupo de placebo no tuvieron un valor de C-LDL calculado en la semana 24. Estos valores ausentes fueron tenidos en cuenta por el modelo de MMRM.

30 Se observó una disminución estadísticamente significativa en el porcentaje de cambio en C-LDL desde el nivel basal hasta la semana 24 en el grupo de alirocumab (N=1530; media LS frente al nivel basal -61,0 %) en comparación con el grupo de placebo (N=780; media LS frente al nivel basal 0,8 %) (diferencia media LS frente a placebo de -61,9 %, p<0,0001).

35 En el grupo de alirocumab, se observó una reducción coherente de C-LDL desde el nivel basal desde la semana 4 hasta la semana 52 (véase la Figura 3). La proporción de pacientes con riesgo cardiovascular muy alto que alcanzó un C-LDL calculado inferior a 70 mg/dl o pacientes con alto riesgo cardiovascular que alcanzaron un C-LDL calculado inferior a 100 mg/dl fue del 80,7 % en el brazo de alirocumab y del 8,5 % en el grupo de placebo (p<0,001). La proporción de pacientes que alcanzó un C-LDL calculado inferior a 70 mg/dl, independientemente del riesgo, fue del 79,3 % en el brazo de alirocumab y del 8,0 % en el grupo de placebo (p<0,001).

40 El grupo de alirocumab también presentó una reducción significativa en los niveles de C-no HDL, ApoB y Lp(a) con respecto al placebo a las 24 semanas (véase la Figura 5).

45 Resumen de resultados de seguridad:

50 En el momento de los análisis previamente especificados, los porcentajes de pacientes que sufrieron acontecimientos adversos durante el tratamiento (TEAE), TEAE graves y TEAE que conducen a interrupción del tratamiento fueron similares entre los grupos de tratamiento.

55 Los SOC más frecuentemente informados en ambos grupos de tratamiento ($\geq 10\%$) fueron "infecciones e infestaciones" (45,5 % en el grupo de alirocumab frente al 46,1 % en el grupo de placebo), "trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo" (27,2 % en el grupo de alirocumab frente al 28,6 % en el grupo de placebo), "trastornos gastrointestinales" (18,6 % en el grupo de alirocumab frente al 18,8 % en el grupo de placebo), "trastornos del sistema nervioso" (17,0 % en el grupo de alirocumab frente al 17,8 % en el grupo de placebo), "trastornos generales y afecciones del sitio de administración" (15,4 % en el grupo de alirocumab frente al 17 % en el grupo de placebo), "lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento" (13,4 % en el grupo de alirocumab frente al 14,2 % en el grupo de placebo), y "trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales" (11,0 % en el grupo de alirocumab frente al 10,9 % en el grupo de placebo).

60 No se observó un marcado desequilibrio en la frecuencia de TEAE (Tabla 3). Los siguientes TEAE fueron los más frecuentemente informados en cualquier grupo de tratamiento ($\geq 5\%$ en cualquier grupo): nasofaringitis (12,6 % en alirocumab frente al 12,7 % en el grupo de placebo), infección de las vías respiratorias superiores (7,0 % frente al 8,0 %), reacción del lugar de inyección (5,7 % frente al 4,3 %), gripe (5,4 % frente al 5,5 %), diarrea (5,3 % frente al 5,1 %), infección de las vías urinarias (5,2 % frente al 6,2 %), bronquitis (5,2 % frente al 4,7 %) y cefalea (4,8 % frente al 5,6 %).

Tabla 3 - Visión general del perfil de acontecimientos adversos: Acontecimientos adversos durante el tratamiento – Población de seguridad (en el momento del análisis previamente especificado)

n (%)	Placebo (N=788)	Alirocumab 150 Q2W (N=1550)
Pacientes con algún TEAE	635 (80,6%)	1218 (78,6%)
Pacientes con algún durante el tratamiento grave	139 (17,6%)	255 (16,5%)
Pacientes con algún TEAE que conduce a muerte	8 (1,0%)	7 (0,5%)
Pacientes con algún TEAE que conduce a interrupción permanente del tratamiento	43 (5,5%)	96 (6,2%)
n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un TEAE.		

5 Se notificaron diecinueve (19) muertes durante el estudio (11 (0,7 %) en el grupo de alirocumab frente a 8 (1,0 %) en el grupo de placebo). Centrándonos en los TEAE que conducen a muerte, se informó de 7 (0,5 %) muertes en el grupo de alirocumab frente a 8 (1,0 %) en el grupo de placebo. Por confirmación, la principal causa de muerte fue cardiovascular en ambos grupos de tratamiento (durante el periodo de TEAE, 5 (0,3 %) muertes cardiovasculares en el grupo de alirocumab frente a 5 (0,6 %) en el grupo de placebo).

10 Noventa y cuatro (94) pacientes con un episodio cardiovascular durante el tratamiento fueron comprobados positivamente (4,0 % en el grupo de alirocumab y 4,1 % en el de placebo). La Tabla 4 resume cualquier TEAE cardiovascular según la comprobación. La Tabla 5 resume TEAE cardiovasculares comprobados, usando el criterio de valoración principal del estudio CVOT (ODYSSEY OUTCOMES) (es decir, muerte por CC, IM no fatal, accidente cerebrovascular isquémico fatal y no fatal, angina inestable que requiere hospitalización).

15 Cabe señalar que en el momento del cierre de la base de datos, el proceso de confirmación estaba todavía en curso.

Tabla 4 - Resumen de TEAE cardiovasculares según comprobación - Población de seguridad

(en el momento del análisis previamente especificado)		
Categoría de comprobación n (%)	Placebo (N=788)	Alirocumab 150 Q2W (N=1550)
Cualquier paciente con episodios cardiovasculares durante el tratamiento confirmado por comprobación	32 (4,1%)	62 (4,0%)
Muerte por CC (incluyendo causa no determinada)	5 (0,6%)	3 (0,2%)
IM no fatal	16 (2,0%)	10 (0,6%)
Accidente cerebrovascular isquémico fatal y no fatal (incluyendo accidente cerebrovascular que no se especifica de otro modo)	2 (0,3%)	8 (0,5%)
Angina inestable que requiere hospitalización	1 (0,1%)	0
Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere hospitalización	3 (0,4%)	9 (0,6%)
Procedimiento de revascularización coronaria producido por isquemia	19 (2,4%)	39 (2,5%)

20 Tabla 5 - Resumen de TEAE cardiovasculares según comprobación (criterio de valoración principal del estudio CVOT) - Población de seguridad (en el momento del análisis previamente especificado)

Categoría de comprobación n (%)	Placebo (N=788)	Alirocumab 150 Q2W (N=1550)
Cualquier paciente con episodios cardiovasculares durante el tratamiento confirmado por comprobación (criterio principal de valoración del estudio CVOT)	24 (3,0%)	22 (1,4%)
Muerte por CC (incluyendo causa no determinada)	6 (0,8%)	3 (0,2%)
IM no fatal	17 (2,2%)	11 (0,7%)
Accidente cerebrovascular isquémico fatal y no fatal (incluyendo accidente cerebrovascular que no se especifica de otro modo)	2 (0,3%)	8 (0,5%)
Angina inestable que requiere hospitalización	1 (0,1%)	0

En un análisis *a posteriori* del modelo de Cox, la tasa de episodios cardiovasculares graves comprobados (muerte cardíaca, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que requiere hospitalización) fue del 1,4 % en el brazo de alirocumab frente al 3,0 % para placebo (nominal P= 0,0089), cociente de riesgos instantáneos (HR) =0,46 (IC del 95 %: 0,26 a 0,82) (véase la Figura 4).

Tomados conjuntamente, el análisis de seguridad provisional de este estudio mostró menos episodios cardiovasculares graves comprobados en el brazo de alirocumab en comparación con placebo. En particular, hubo una tasa inferior a aproximadamente el 50 por ciento de episodios CV graves comprobados (muerte cardíaca, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y angina inestable que requiere hospitalización) en el grupo de alirocumab en comparación con placebo (1,4 por ciento en comparación con 3,0 por ciento, p<0,01) (véase tabla 5).

La presente invención no se debe limitar en alcance por las realizaciones específicas descritas en el presente documento.

15 Resumen general del análisis previamente especificado

El estudio ODYSSEY LONG TERM descrito en el presente documento es el estudio con doble ocultación más grande y más largo de un inhibidor de PCSK9. El actual análisis proporciona aproximadamente 1900 pacientes-año de exposición a pacientes con doble ocultación a alirocumab 150 mg Q2W. Se hicieron las siguientes observaciones en pacientes de alto riesgo CV con estatina máxima tolerada ± otra terapia hipolipemiante: 1) el tratamiento de alirocumab autoadministrado produjo reducciones de C-LDL significativamente mayores frente a placebo en la semana 24 (diferencia media LS -61,9 %); 2) 79 % de pacientes de alirocumab alcanzaron el objetivo de C-LDL de <0,81 mmol/l (70 mg/dl) en la semana 24, independientemente de riesgo; el 81 % de los pacientes de riesgo alto y riesgo muy alto alcanzaron sus objetivos de C-LDL (<100 mg/dl y <70 mg/dl, respectivamente); 3) niveles de C-LDL alcanzados medios de 1,4 mmol/l (53,1 mg/dl) en la semana 52 con alirocumab; 4) menor tasa de episodios CV graves comprobados observados en el brazo de alirocumab frente a placebo en un análisis *a posteriori*; 5) los TEAE ocurrieron a una frecuencia similar en los grupos de alirocumab y placebo; 6) los acontecimientos cardiovasculares (CV) durante el tratamiento fueron comprobados positivamente en el 4,0 % y 4,4 % de los pacientes de alirocumab y placebo, respectivamente; y 7) se observó una menor tasa de episodios CV graves comprobados en el brazo de alirocumab frente a placebo en un análisis *a posteriori* (HR=0,46, P<0,01).

RESULTADOS II - ANÁLISIS DE SEGURIDAD FINAL

35 Aunque todos los criterios de valoración de eficacia principal y secundarios se completaron en el momento del análisis provisional previamente especificado, el estudio continuó hasta la finalización, lo que permitió el análisis de la población de seguridad completa.

Resumen de las características de la población de seguridad:

40 La exposición media al fármaco del estudio fue de 70 semanas en los 2338 pacientes incluidos en el análisis de seguridad (1550 en los grupos de alirocumab y 788 en los de placebo), proporcionando 2061 pacientes-año de exposición a alirocumab 150 mg cada dos semanas. La adherencia media global para estudiar el tratamiento (es decir, el porcentaje de días que un paciente recibió sus inyecciones según el programa de administraciones planificado) fue del 98,0 % y 97,6 % en los grupos de alirocumab y de placebo, respectivamente. La duración media del seguimiento (independientemente de la adherencia al tratamiento) en la población de seguridad fue de 80,9 semanas para alirocumab y 80,1 semanas para placebo. Las tasas de interrupción del tratamiento del estudio fueron del 28 % para alirocumab y 25 % para placebo.

50 Seguridad

Porcentajes similares de pacientes sufrieron acontecimientos adversos durante el tratamiento en ambos grupos de tratamiento (81 % con alirocumab frente al 83 % con placebo) (Tabla 6). Los acontecimientos adversos durante el tratamiento que conducen a la interrupción del fármaco del estudio ocurrieron en el 7,2 % de los pacientes de alirocumab y el 5,8 % de los pacientes de placebo. Con respecto a acontecimientos adversos específicos, hubo diferencias entre los grupos de alirocumab y de placebo en tasas de reacciones del sitio de inyección (5,9 % frente al 4,2 %, respectivamente), mialgia (5,4 % frente al 2,9 %, respectivamente), eventos neurocognitivos (1,2 % frente al 0,5 %, respectivamente) y eventos oftalmológicos (2,9 % frente al 1,9 %, respectivamente; Tabla 6).

60 Entre los pacientes de alirocumab, 575 (38 % del total) tuvieron dos niveles de colesterol LDL calculados consecutivos inferiores a 25 mg/dl. Las tasas de acontecimientos adversos durante el tratamiento entre estos pacientes fueron comparables con las del grupo de alirocumab global.

Episodios cardiovasculares

65

Los episodios cardiovasculares adversos durante el tratamiento comprobados positivamente ocurrieron en el 4,6 % y 5,1 % de los pacientes de alirocumab y placebo, respectivamente (Tabla 6). En un análisis a posteriori usando el criterio de valoración principal previamente especificado en el ensayo ODYSSEY OUTCOMES en curso (muerte por cardiopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o angina inestable que requiere hospitalización), se observó una menor tasa de episodios cardíacos adversos graves comprobados en el grupo de alirocumab (27 de 1550 pacientes, 1,7 %) en comparación con el grupo de placebo (26 de 788 pacientes, 3,3 %; cociente de riesgos instantáneos 0,52; IC del 95 %, 0,31 a 0,90; nominal P<0,01) (Tabla 3). Las curvas de incidencia acumulada divergieron progresivamente con el tiempo (Figura 6). Cuando todos los episodios cardiovasculares comprobados se incluyeron (añadiendo la insuficiencia cardíaca congestiva que requirió hospitalización y la revascularización coronaria producida por isquemia), la diferencia entre grupos no fue significativa (Tabla 6).

Tabla 6. AE de interés y valores de laboratorio de seguridad (análisis de seguridad)

N. ^o de pacientes	Alirocumab	Placebo	Valor de p
Pacientes con estatina máxima tolerada ± otra THL	(N=1550)	(N=788)	
Resumen de TEAE*			
TEAE	1255 (81,0)	650 (82,5)	0,3983
SAE durante el tratamiento	290 (18,7)	154 (19,5)	0,6555
TEAE que conducen a muerte	8 (0,5)	10 (1,3)	0,0760
TEAE que conducen a interrupción	111 (7,2)	46 (5,8)	0,2559
AE cardiovasculares de interés			
Muerte por CC que incluye causa desconocida	4 (0,3)	7 (0,9)	0,2559
IM no fatal	14 (0,9)	18 (2,3)	0,0129
Accidente cerebrovascular isquémico fatal y no fatal	9 (0,6)	2 (0,3)	0,3528
Angina inestable que requiere hospitalización	0	1 (0,1)	0,337
Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere hospitalización	9 (0,6)	3 (0,4)	0,761
Procedimiento de revascularización coronaria provocada por isquemia	48 (3,1)	24 (3,0)	1
Episodios cardiovasculares comprobados positivamente (incluyendo todos los AE cardiovasculares enumerados anteriormente)	72 (4,6)	40 (5,1)	0,682
Análisis a posteriori de un subgrupo de ECAG comprobados [†]	27 (1,7)	26 (3,3)	0,0116
Otros AE de interés			
Eventos de reacciones alérgicas generales	156 (10,1)	75 (9,5)	0,7142
Reacción del lugar de inyección local	91 (5,9)	33 (4,2)	0,0968
Mialgia	84 (5,4)	23 (2,9)	0,0063
Eventos neurológicos [‡]	65 (4,2)	35 (4,4)	0,8289
Trastornos neurocognitivos [§]	18 (1,2)	4 (0,5)	0,1727
Amnesia	5(0,3)	0	0,1747
Deterioro de la memoria	4 (0,3)	1 (0,1)	0,6686
Estado confusional	4 (0,3)	1 (0,1)	0,6686
Eventos oftalmológicos [¶]	35 (2,9)	15 (1,9)	0,6516
Anemia hemolítica	0	0	NC
Diabetes en pacientes sin antecedentes de diabetes, n/N (%) ["]	18/994 (1,8)	10/509 (2,0)	0,8419
Empeoramiento de la diabetes en pacientes con antecedentes de diabetes, n/N (%) ["]	72/556 (12,9)	38/279 (13,6)	0,8284
Valores de interés de laboratorio			
Alanina aminotransferasa >3 veces ULN, n/N (%)	28/1533 (1,8)	16/779 (2,1)	0,748

N.º de pacientes	Alirocumab	Placebo	Valor de p
Aspartato aminotransferasa >3 veces ULN, n/N (%)	22/1533 (1,4)	18/779 (2,3)	0,1316
Creatina cinasa >3 veces ULN, n/N (%)	56/1507 (3,7)	38/771 (4,9)	0,1819

Valores de p calculados usando la prueba exacta de Fisher y no ajustados para multiplicidad.
Proporcionado solo para fines descriptivos

Resumen general

En la semana 24, la diferencia entre los grupos de alirocumab y placebo en el cambio de porcentaje de colesterol LDL calculado medio desde el nivel basal fue del -62 % ($P<0,0001$); el efecto del tratamiento siguió siendo coherente durante 78 semanas con una reducción de 56 desde el nivel basal en C-LDL para alirocumab frente a placebo ($p<0,001$).

Hubo diferencias entre los grupos de alirocumab y placebo en las tasas de reacciones del sitio de inyección (5,9 % frente a 4,2 %, respectivamente), mialgia (5,4 % frente a 2,9 %, respectivamente), acontecimientos neurocognitivos (1,2 % frente a 0,5 %, respectivamente) y acontecimientos oftalmológicos (2,9 % frente a 1,9 %, respectivamente). En un análisis de seguridad *a posteri*, se observó una reducción significativa en episodios cardiovasculares con alirocumab, usando el criterio de valoración combinado de muerte por cardiopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o angina inestable que requiere hospitalización, con una reducción del 48 % en el riesgo de episodios cardiovasculares graves durante las 80 semanas de seguimiento en 2341 pacientes.

Ejemplo 4: Seguridad y tolerabilidad de alirocumab a largo plazo en un análisis combinado de 5 ensayos clínicos de fase 3 controlados por placebo

Los ensayos ODYSSEY evaluaron el potencial de alirocumab subcutáneo en uno o más grupos de pacientes donde existe una gran necesidad sin satisfacer. Dicha población es pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe), una forma hereditaria de colesterol alto; ODYSSEY FH I, FH II y HIGH FH se centraron únicamente en pacientes en este grupo. La HFhe es un trastorno hereditario del metabolismo de los lípidos que predispone a una persona a un C-LDL alto y a enfermedad cardiovascular (CVD) prematura grave. Una segunda población es pacientes con riesgo cardiovascular (CV) alto o muy alto; ODYSSEY COMBO I, COMBO II, OPTIONS I, OPTIONS II y LONG TERM se centraron en estos pacientes. Una tercera población es pacientes con antecedentes de intolerancia a las estatinas; ODYSSEY ALTERNATIVE incluyó a pacientes que tuvieron antecedentes de ser intolerantes a las estatinas y con riesgo CV de moderado a muy alto.

Los 9 ensayos ODYSSEY, junto con el ensayo Odyssey MONO (que trata el efecto de alirocumab en ausencia de cualquier otra terapia modificadora de lípidos), engloban a más de 5.000 pacientes estudiados en ensayos con doble ocultación durante 24-104 semanas. Los ensayos evaluaron dos pautas posológicas distintas: 150 miligramos (mg) cada dos semanas o 75 mg cada dos semanas aumentando hasta 150 mg si se necesita para alcanzar los objetivos de C-LDL especificados por el protocolo. Las dosis de 75 mg y 150 mg se administraron con una única inyección autoadministrada de un mililitro (ml). En cada uno de estos ensayos, alirocumab se comparó o con placebo o con ezetimiba; por lo tanto, los ensayos se pueden agrupar en ensayos controlados por placebo y controlados por ezetimiba.

Episodios cardiovasculares comprobados

En todos los estudios de fase 3, la sospecha de episodios CV y todas las muertes que ocurrieron desde el momento de la aleatorización hasta la visita de seguimiento fue comprobada por un comité de acontecimientos clínicos. Los análisis de los episodios comprobados se realizaron en los datos combinados de los 5 ensayos controlados por placebo. Este análisis de los datos de los estudios combinados controlados por placebo se presenta a continuación con un objetivo principal en los episodios ECAG (muerte por CC, IM no fatal, accidente cerebrovascular isquémico fatal o no fatal y angina inestable que requiere hospitalización). El criterio de valoración combinado de ECAG se considera, en general, el más apropiado y riguroso para evaluar el resultado cardiovascular y es el criterio principal de valoración del estudio OUTCOMES (Ejemplo 2).

Los cinco ensayos combinados del conjunto controlado por placebo de fase 3 del programa ODYSSEY: LTS11717, FH I, FH II, HIGH FH, COMBO I. LTS11717 se describe con detalle anteriormente en el Ejemplo 3. El diseño y fundamento de FHI, FHII y High FH se describen con detalle en Kastelein et al., Cardiovasc Drugs Ther. 2014; 28(3): 281-289. El diseño y fundamento de Combo I se describe con detalle en Colhoun et al., BMC Cardiovasc Disord. 2014; 14: 121.

En el conjunto controlado por placebo de fase 3, el criterio de valoración de ECAG compuesto comprobado ocurrió en 35 (1,5 %) pacientes en el grupo de alirocumab (N=2318) y en 27 (2,3 %) pacientes en el grupo de placebo (N=1174).

Las tasas de incidencia (por 100 pacientes-año) fueron 1,3 y 1,9 en los grupos de alirocumab y placebo, respectivamente, con un cociente de riesgos instantáneos HR (IC del 95 %): 0,65 (0,40 a 1,08).

En el mayor estudio controlado por placebo, LONG TERM (LTS11717), el episodio combinado de ECAG comprobado ocurrió en 22 (1,4 %) pacientes en el grupo de alirocumab (N=2318) y en 24 (3,0 %) pacientes en el grupo de placebo (HR: 0,46 [0,26 a 0,82]) (véase también el Ejemplo 3). En los otros estudios controlados por placebo, se observó un bajo número de episodios ECAG, que conducen a estimaciones variables de HR. Las estimaciones de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el primer criterio de valoración de ECAG se muestra en la Figura 7 (datos censurados en el periodo TEAE; última inyección del tratamiento del estudio + 70 días).

Resumen

En general, en el conjunto controlado por placebo de estudios de fase 3, se observó una tendencia hacia la disminución de episodios ECAG en el brazo de alirocumab cuando se comparó con placebo, con una HR de 0,65 (IC del 95 %: 0,40 a 1,08), y particularmente en el estudio individual más grande (n=2338) y más largo (hasta 18 meses) LONG TERM, con un HR de 0,46 (IC del 95 %: 0,26 a 0,82). La mayoría de los episodios CV comprobados y confirmados fueron revascularizaciones y no se incluyen en el criterio de valoración de ECAG. Los patrones clínicos para la revascularización varían en todo el mundo y es probable que muchos de estos casos reflejen la mayor atención a la enfermedad previa en el contexto de un estudio clínico.

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a e inhibe el tipo 9 de la proproteína convertasa subtilisina/kexina (PCSK9) para su uso en un método de reducción del riesgo cardiovascular en un paciente con alto riesgo cardiovascular tras un episodio de síndrome coronario agudo (SCA), en donde dicho paciente tiene hipercolesterolemia y presenta un control no adecuado de otras lipoproteínas aterogénicas a pesar del tratamiento con una terapia de dosis máxima tolerada de estatinas, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo tiene secuencias de aminoácidos de CDR de cadena pesada y ligera que tienen SEQ ID NO: 2 (HCDR1), 3 (HCDR2), 4 (HCDR3), 7 (LCDR1), 8 (LCDR2) y 10 (LCDR3), y en donde el uso comprende administrar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo al paciente en dosis de 75 mg o 150 mg.
2. El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra al paciente en dosis de 75 mg a una frecuencia de una vez cada dos semanas, en donde la dosis de 75 mg se mantiene si el C-LDL del paciente medido después de dos dosis es inferior a 50 mg/dl, y en donde la dosis de 75 mg se interrumpe si el C-LDL del paciente medido después de dos dosis es mayor o igual que 50 mg/dl, y el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra posteriormente al paciente en dosis de 150 mg a una frecuencia de una vez cada dos semanas.
3. El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso según la reivindicación 2, en donde el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo se administra al paciente en los 12 meses tras un episodio de síndrome coronario agudo (SCA).
4. El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la reducción del riesgo cardiovascular significa aumentar el tiempo hasta la primera aparición de muerte por cardiopatía coronaria, infarto agudo de miocardio, hospitalización por angina inestable o accidente cerebrovascular isquémico.
5. El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso según la reivindicación 2 o 3, en donde el episodio de SCA se define por:
- síntomas de isquemia miocárdica inestable que ocurren en reposo o ejercicio mínimo en las 72 horas desde un ingreso hospitalario no programado, debido a una supuesta o demostrada cardiopatía obstructiva; y
 - al menos uno de los siguientes:
- elevados biomarcadores cardíacos de acuerdo con infarto agudo de miocardio, o
 - cambios de ECG en reposo de acuerdo con isquemia o infarto junto con pruebas adicionales de cardiopatía obstructiva a partir de imágenes de perfusión regional o anomalías del movimiento de la pared, estenosis coronaria epicárdica $\geq 70\%$ por angiografía, o necesidad de revascularización coronaria relacionada con el episodio.
6. El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso según las reivindicaciones 1, 2 o 4, en donde el paciente tiene hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFhe) con o sin cardiopatía coronaria (CC) o riesgos equivalentes de CC.
7. El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6.
8. El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la dosis de 150 mg se interrumpe si el C-LDL del paciente durante cualesquier dos mediciones consecutivas es <25 mg/dl, y el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra posteriormente al paciente en dosis de 75 mg a una frecuencia de una vez cada dos semanas.
9. El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo se administra al paciente en combinación con la terapia de dosis máxima tolerada de estatinas.
10. El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la terapia de dosis máxima tolerada de estatinas comprende una dosis diaria de 40 mg a 80 mg de atorvastatina.
11. El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la terapia de dosis máxima tolerada de estatinas comprende una dosis diaria de 20 mg a 40 mg de rosuvastatina.

12. El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el paciente, antes o en el momento de la administración del anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, presenta control no adecuado de lipoproteínas aterogénicas definido como:

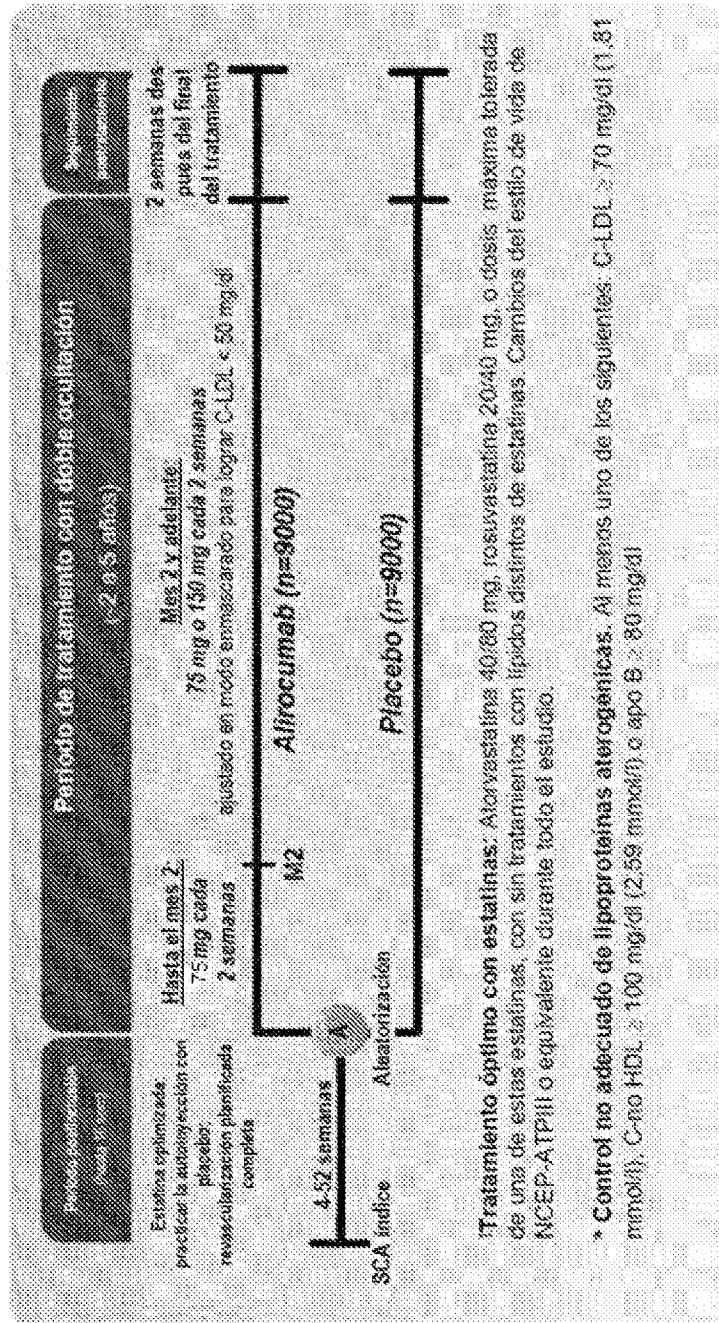
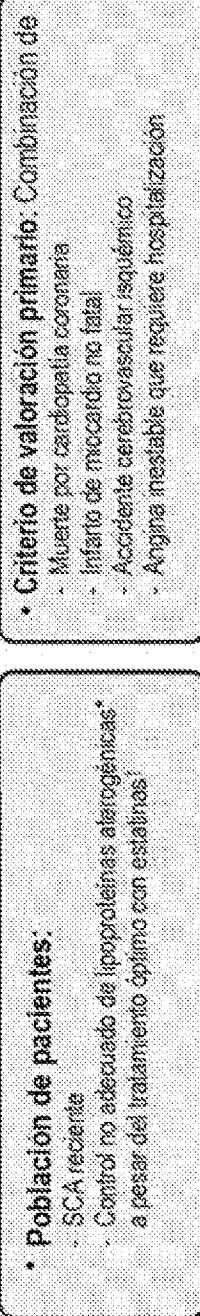
- 5 1) un nivel de colesterol sérico de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) de ≥ 70 mg/dl;
2) colesterol de lipoproteínas no de alta densidad ≥ 100 mg/dl; o
3) apolipoproteína B ≥ 80 mg/dl.

13. El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el tratamiento en estado estacionario es tratamiento durante al menos dos semanas.

10 14. El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo se administra por inyección subcutánea.

15 15. El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde el paciente tiene un antecedente documentado de CC, en donde dicho antecedente documentado de CC se selecciona del grupo que consiste en:
20 (a) infarto agudo de miocardio (IM);
 (b) infarto de miocardio asintomático;
 (c) angina inestable;
 (d) procedimiento de revascularización coronaria; y/o
 (e) CC clínicamente significativa.

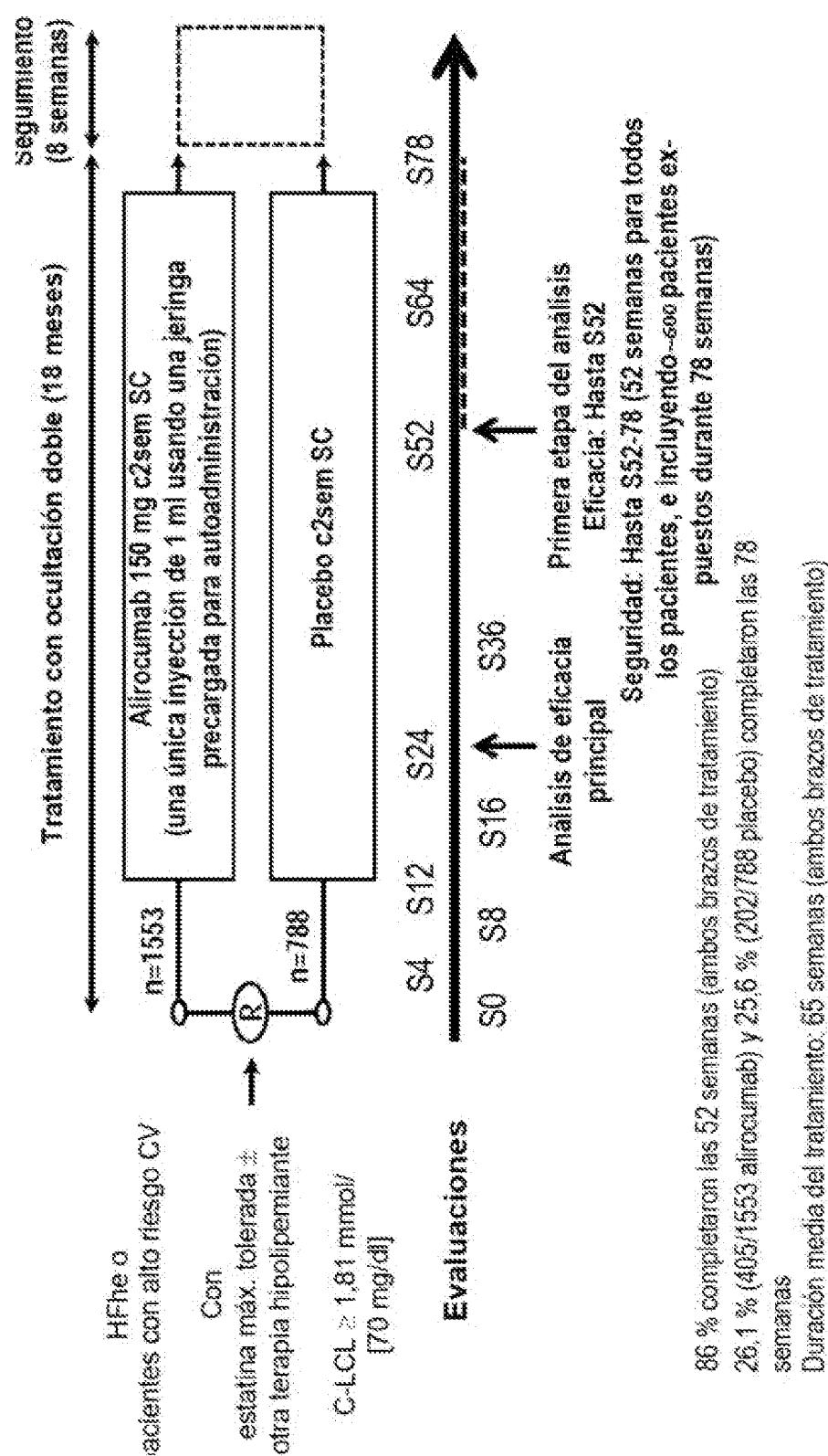
25 16. El anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso según la reivindicación 1, en donde el paciente tiene riesgos equivalentes de CC, en donde dichos riesgos equivalentes de CC se seleccionan del grupo que consiste en:
30 (a) enfermedad arterial periférica;
 (b) accidente cerebrovascular isquémico previo con un déficit neurológico isquémico focal que persistió más de 24 horas, de origen aterotrombótico;
 (c) insuficiencia renal crónica (IRC) moderada; y/o
 (d) antecedentes de diabetes mellitus y dos o más factores de riesgo adicionales.



Tratamiento óptimo con estatinas: Atorvastatina 40/80 mg, rosuvastatina 20/40 mg, o doses máximas toleradas de una de estas estatinas, con o sin tratamientos con lípidos distintos de estatinas. Cambios del estilo de vida de NCEP ATPIII o equivalente durante todo el estudio.

* Control no adecuado de lipoproteínas aterogénicas. Al menos uno de los siguientes: C-IDL > 10 mg/dl (1.31 mmol/l), C-HDL < 103 mg/dl (2.59 mmol/l) o apo B > 80 mg/dl

Fig. 1

**Fig. 2**

Allrocumab mantuvo reducciones coherentes de C-LDL durante 52 semanas

C-LDL alcanzado con el tiempo

Todos los pacientes con antecedentes de estatina máxima tolerada ± otra terapia hipolipemiante

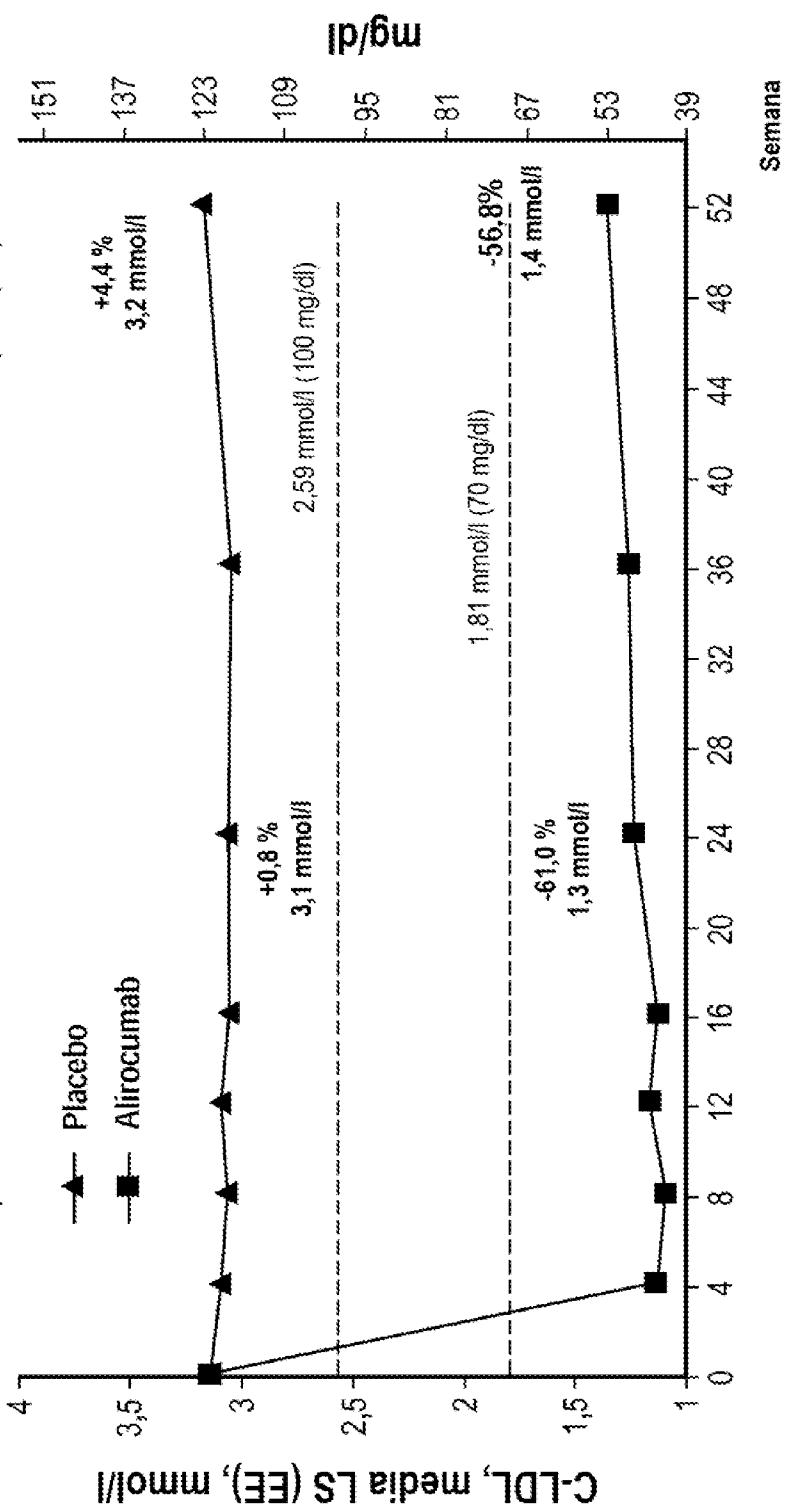


Fig. 3

Estimaciones de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el primer episodio CV grave comprobado (análisis previamente especificado)

Primera etapa del análisis de seguridad (≥ 2 sem para todos los pacientes incluyendo ~630 pacientes expuestos durante 78 sem)

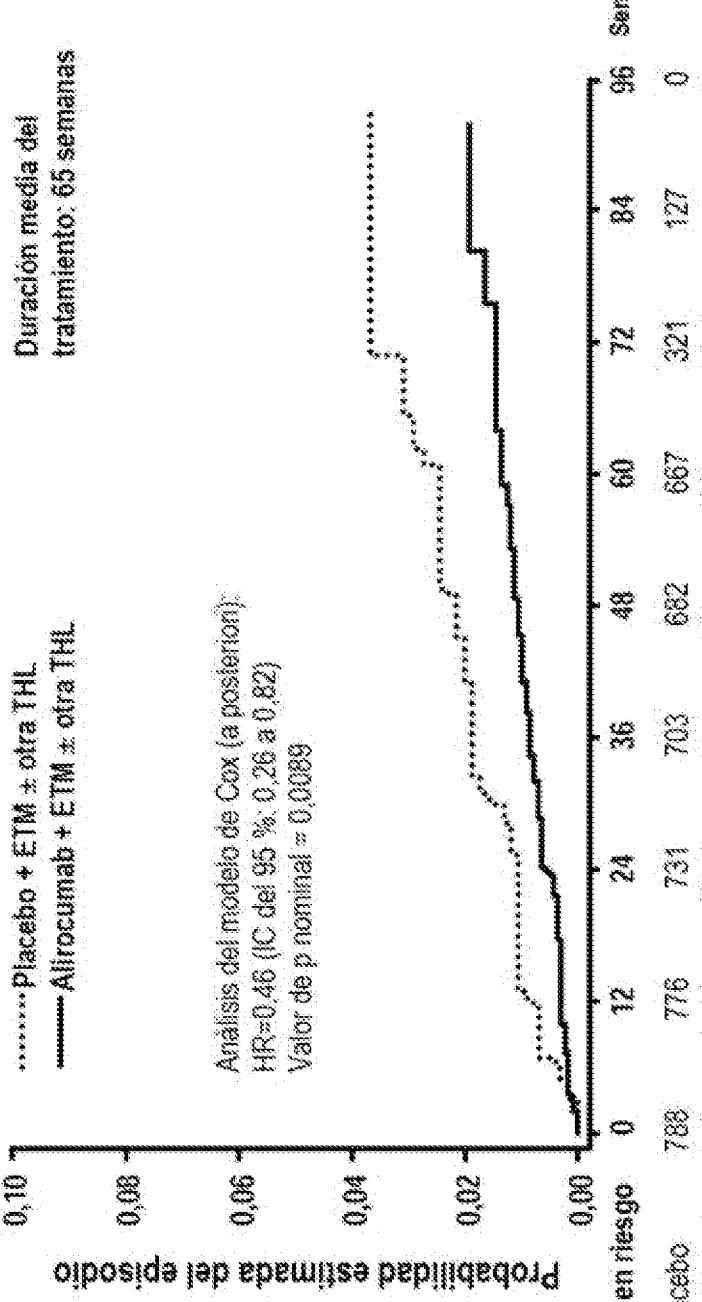


Fig. 4

**Reducciones significativas en parámetros lipídicos secundarios
en la semana 24**

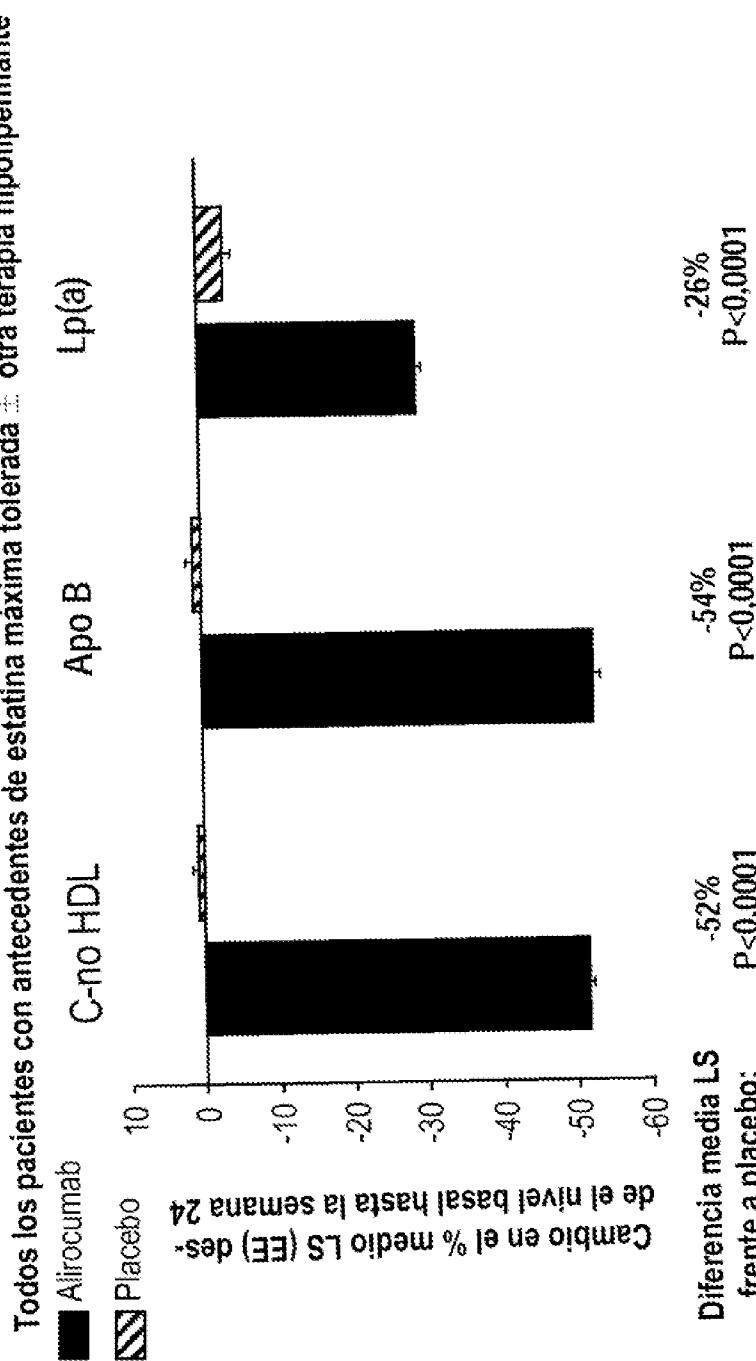


Fig. 5

Estimaciones de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el primer episodio CV grave comprobado (análisis final)

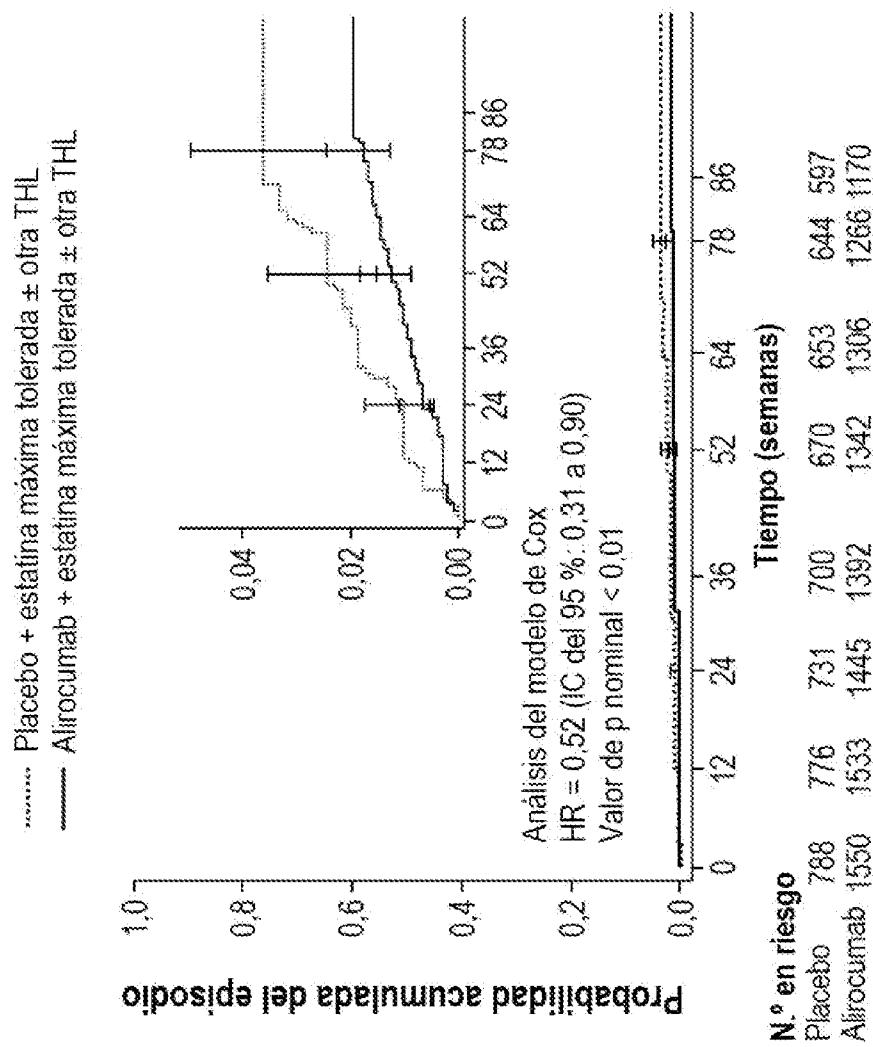
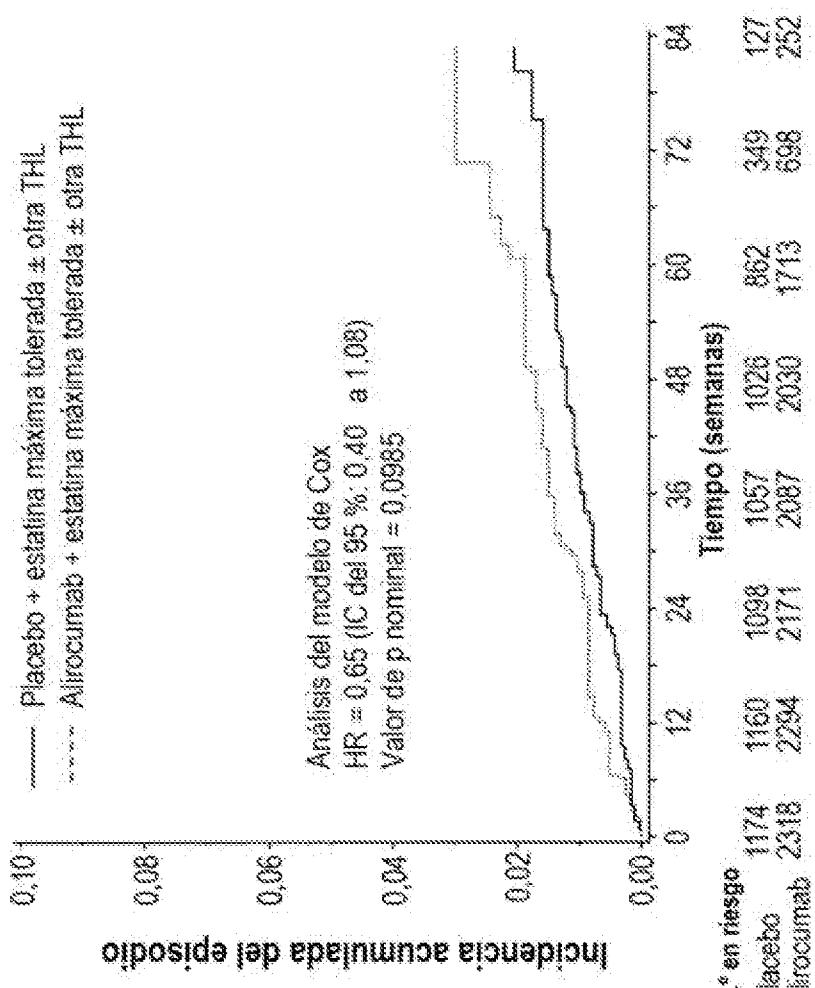


Fig. 6

Estimaciones de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el primer episodio CV grave comprobado
Análisis combinado controlado por placebo de fase 3

**Fig. 7**