



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107106678 A

(43)申请公布日 2017.08.29

(21)申请号 201580049703.6

(22)申请日 2015.07.16

(30)优先权数据

15305830.0 2015.05.29 EP

62/025,371 2014.07.16 US

62/043,167 2014.08.28 US

62/080,725 2014.11.17 US

62/132,709 2015.03.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.03.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/040765 2015.07.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/011260 EN 2016.01.21

(71)申请人 赛诺菲生物技术公司

地址 法国巴黎

申请人 再生元制药公司

(72)发明人 C·阿诺汀 L·贝萨克

U·乔杜里 R·波尔迪

D·A·施韦默尔吉普

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 史悦

(51)Int.Cl.

A61K 39/395(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 3/06(2006.01)

权利要求书7页 说明书94页

序列表65页 附图16页

(54)发明名称

用于治疗患有高胆固醇血症的高心血管风险患者的方法

(57)摘要

本发明提供用于治疗高胆固醇血症的方法。本发明的方法包括对高心血管风险患者施用包含PCSK9抑制剂的药物组合物。在一些实施方案中,PCSK9抑制剂是抗PCSK9抗体,如本文称为mAb316P的示例性抗体。本发明的方法可用于治疗具有高胆固醇血症及确定的CHD或CHD风险等同物的高心血管风险患者,所述患者是用最大耐受剂量他汀类药物治疗所控制不足的。

1. 一种用于治疗具有高胆固醇血症和确定的冠心病 (CHD) 或CHD风险等同物的高心血管风险患者的方法,所述患者是用伴随或不伴随其他降脂治疗的最大耐受剂量他汀类药物治疗所控制不足的,该方法包括对所述患者施用一剂或多剂的前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 抑制剂,其中所述患者在无PCSK9抑制剂的情况下尽管采用伴随或不伴随其他降脂治疗的最大耐受剂量他汀类药物,依然表现为高胆固醇血症控制不足。

2. 权利要求1的方法,其中所述确定的CHD由CHD病史定义,包括如下一项或多项:急性心肌梗塞 (MI)、沉默型MI、不稳定型心绞痛、冠状动脉血管重建手术和通过侵入或非侵入检查诊断出的临床上显著的CHD。

3. 权利要求1的方法,其中所述CHD风险等同物包括如下4项标准的一项或多项:1) 外周动脉疾病 (PAD); 2) 缺血性中风; 3) 慢性肾病; 和/或4) 糖尿病历史,及2项或更多项额外的风险因素,包括:a) 高血压历史,b) 踝-臂指数 ≤ 0.90 的历史,c) 微量白蛋白尿或大量白蛋白尿或具有尿液分析检查 (dipstick urinalysis) $> 2+$ 蛋白质的历史,d) 前增生性或增生性视网膜病变或针对视网膜病变的激光疗法的历史,和e) 已知的过早的CHD家族史。

4. 权利要求1-3任一项的方法,其中所述PCSK9抑制剂是特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段。

5. 权利要求4的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:1/6和11/15的重链可变区/轻链可变区 (HCVR/LCVR) 氨基酸序列对的重链和轻链互补决定区 (CDR)。

6. 权利要求5的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链CDR氨基酸序列,其具有SEQ ID NO:12、13、14、16、17和18。

7. 权利要求6的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的LCVR。

8. 权利要求5的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链CDR氨基酸序列,其具有SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10。

9. 权利要求8的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的LCVR。

10. 权利要求4的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段与另一抗体结合至PCSK9上的相同表位,所述另一抗体包含具有SEQ ID NO:12、13、14、16、17和18或SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10的重链和轻链CDR氨基酸序列。

11. 权利要求4的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段与另一抗体竞争对PCSK9的结合,所述另一抗体包含具有SEQ ID NO:12、13、14、16、17和18或SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10的重链和轻链CDR氨基酸序列。

12. 权利要求4的方法,其中所述特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段以约75mg的剂量和每两周一次的频率施用于患者。

13. 权利要求12的方法,其中如果5剂或更多剂后测得所述患者的LDL-C $< 70\text{mg/dL}$,则维持所述约75mg的剂量。

14. 权利要求12的方法,其中如果5剂或更多剂后测得所述患者的LDL-C维持在 $\geq 70\text{mg/dL}$ 则中止所述约75mg的剂量,并随后将所述特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段以约每两周一次的频率以约150mg的剂量施用于患者。

15. 权利要求4的方法,其中所述特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段以约150mg

的剂量和每两周一次的频率施用于患者。

16. 权利要求1-15任一项的方法,其中所述PCSK9抑制剂与最大耐受剂量的他汀类药物治疗组合施用于患者。

17. 权利要求1-16任一项的方法,其中所述最大耐受剂量的他汀类药物治疗包含约40mg至约80mg的每日剂量的阿托伐他汀。

18. 权利要求1-16任一项的方法,其中所述最大耐受剂量的他汀类药物治疗包含约20mg至约40mg的每日剂量的瑞舒伐他汀(rosuvastatin)。

19. 权利要求1-16任一项的方法,其中所述最大耐受剂量的他汀类药物治疗包含约80mg的每日剂量的辛伐他汀。

20. 权利要求1-19任一项的方法,其中所述PCSK9抑制剂与其他降脂治疗组合施用于患者,其中所述其他降脂治疗包括选自下组的治疗剂:依折麦布、贝特类、烟酸、 ω -3脂肪酸和胆汁酸树脂。

21. 权利要求1-20任一项的方法,其中所述方法改善至少一项选自下组的高胆固醇血症相关参数:

- (a) 患者的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低至少40%;
- (b) 患者的载脂蛋白B100(ApoB)降低至少35%;
- (c) 患者的非高密度脂蛋白胆固醇(非HDL-C)降低至少35%;
- (d) 患者的总胆固醇降低至少20%;
- (e) 患者的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)增加至少1%;
- (f) 患者的甘油三酯降低至少1%;
- (g) 患者的脂蛋白a(Lp(a))降低至少10%;及
- (h) 患者的载脂蛋白A-1增加至少1%。

22. 一种用于在具有高胆固醇血症和确定的冠心病(CHD)或CHD风险等同物的高心血管风险患者中降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的方法,所述患者是用伴随或不伴随其他降脂治疗的最大耐受剂量他汀类药物治疗所控制不足的,该方法包括对所述患者施用一剂或多剂的前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)抑制剂,其中所述患者在无PCSK9抑制剂的情况下尽管采用伴随或不伴随其他降脂治疗的最大耐受剂量他汀类药物治疗,依然表现为LDL-C控制不足。

23. 权利要求22的方法,其中所述确定的CHD由CHD病史定义,包括如下一项或多项:急性心肌梗塞(MI)、沉默型MI、不稳定型心绞痛、冠状动脉血管重建手术和通过侵入或非侵入检查诊断出的临床上显著的CHD。

24. 权利要求22的方法,其中所述CHD风险等同物包括如下4项标准的一项或多项:1) 外周动脉疾病(PAD);2) 缺血性中风;3) 慢性肾病;和/或4) 糖尿病历史,及2项或更多项额外的风险因素,包括:a) 高血压历史,b) 踝-臂指数 ≤ 0.90 的历史,c) 微量白蛋白尿或大量白蛋白尿或在筛选拜访时具有尿液分析检查 $>2+$ 蛋白质的历史,d) 前增生性或增生性视网膜病变或针对视网膜病变的激光疗法的历史,和e) 已知的过早的CHD家族史。

25. 权利要求22-24任一项的方法,其中所述PCSK9抑制剂是特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段。

26. 权利要求25的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:1/6和

11/15的重链可变区/轻链可变区(HCVR/LCVR)氨基酸序列对的重链和轻链互补决定区(CDR)。

27.权利要求26的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链CDR氨基酸序列,其具有SEQ ID NO:12、13、14、16、17和18。

28.权利要求27的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的LCVR。

29.权利要求26的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链CDR氨基酸序列,其具有SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10。

30.权利要求29的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的LCVR。

31.权利要求25的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段与另一抗体结合至PCSK9上的相同表位,所述另一抗体包含具有SEQ ID NO:12、13、14、16、17和18或SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10的重链和轻链CDR氨基酸序列。

32.权利要求25的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段与另一抗体竞争对PCSK9的结合,所述另一抗体包含具有SEQ ID NO:12、13、14、16、17和18或SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10的重链和轻链CDR氨基酸序列。

33.权利要求25的方法,其中所述特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段以约75mg的剂量和每两周一次的频率施用于患者。

34.权利要求33的方法,其中如果5剂或更多剂后测得所述患者的LDL-C<70mg/dL,则维持所述约75mg的剂量。

35.权利要求33的方法,其中如果5剂或更多剂后测得所述患者的LDL-C维持在 $\geq 70\text{mg/dL}$ 则中止所述约75mg的剂量,并随后将所述特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段以约每两周一次的频率以约150mg的剂量施用于患者。

36.权利要求33的方法,其中所述特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段以约150mg的剂量和每两周一次的频率施用于患者。

37.权利要求22-36任一项的方法,其中所述PCSK9抑制剂与最大耐受剂量的他汀类药物治疗组合施用于患者。

38.权利要求22-37任一项的方法,其中所述最大耐受剂量的他汀类药物治疗包含约40mg至约80mg的每日剂量的阿托伐他汀。

39.权利要求22-37任一项的方法,其中所述最大耐受剂量的他汀类药物治疗包含约20mg至约40mg的每日剂量的瑞舒伐他汀。

40.权利要求22-37任一项的方法,其中所述最大耐受剂量的他汀类药物治疗包含约80mg的每日剂量的辛伐他汀。

41.权利要求22-39任一项的方法,其中所述PCSK9抑制剂与其他降脂治疗组合施用于患者,其中所述其他降脂治疗包括选自下组的治疗剂:依折麦布、贝特类、烟酸、 ω -3脂肪酸和胆汁酸树脂。

42.权利要求22-41任一项的方法,其中所述方法改善至少一项选自下组的高胆固醇血症相关参数:

(a) 患者的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低至少40%;

- (b) 患者的载脂蛋白B100 (ApoB) 降低至少35%；
- (c) 患者的非高密度脂蛋白胆固醇 (非HDL-C) 降低至少35%；
- (d) 患者的总胆固醇降低至少20%；
- (e) 患者的高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 增加至少1%；
- (f) 患者的甘油三酯降低至少1%；
- (g) 患者的脂蛋白a (Lp (a)) 降低至少10%；及
- (h) 患者的载脂蛋白A-1增加至少1%。

43. 一种用于在具有高胆固醇血症和确定的冠心病 (CHD) 或CHD风险等同物的高心血管风险患者中治疗高胆固醇血症的方法, 所述患者是用伴随或不伴随其他降脂治疗的最大耐受剂量他汀类药物所控制不足的, 该方法包括对所述患者施用一剂或多剂的前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 抑制剂, 其中所述患者在无PCSK9抑制剂的情况下尽管采用伴随或不伴随其他降脂治疗的最大耐受剂量他汀类药物, 依然表现为高胆固醇血症控制不足。

44. 权利要求43的方法, 其中所述确定的CHD由CHD病史定义, 包括如下一项或多项: 急性心肌梗塞 (MI)、沉默型MI、不稳定型心绞痛、冠状动脉血管重建手术和通过侵入或非侵入检查诊断出的临床上显著的CHD。

45. 权利要求43的方法, 其中所述CHD风险等同物包括如下4项标准的一项或多项: 1) 外周动脉疾病 (PAD); 2) 缺血性中风; 3) 慢性肾病 (CKD); 和/或4) 糖尿病历史及2项或更多项额外的风险因素, 包括: a) 高血压历史, b) 踝-臂指数 ≤ 0.90 的历史, c) 微量白蛋白尿或大量白蛋白尿或在筛选拜访时具有尿液分析检查 $>2+$ 蛋白质的历史, d) 前增生性或增生性视网膜病变或针对视网膜病变的激光治疗的历史, 和e) 已知的过早的CHD家族史。

46. 权利要求43-45任一项的方法, 其中所述PCSK9抑制剂是特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段。

47. 权利要求46的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:1/6和11/15的重链可变区/轻链可变区 (HCVR/LCVR) 氨基酸序列对的重链和轻链互补决定区 (CDR)。

48. 权利要求47的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链CDR氨基酸序列, 其具有SEQ ID NO:12、13、14、16、17和18。

49. 权利要求48的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的LCVR。

50. 权利要求47的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链CDR氨基酸序列, 其具有SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10。

51. 权利要求50的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的LCVR。

52. 权利要求46的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段与另一抗体结合至PCSK9上的相同表位, 所述另一抗体包含具有SEQ ID NO:12、13、14、16、17和18或SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10的重链和轻链CDR氨基酸序列。

53. 权利要求46的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段与另一抗体竞争对PCSK9的结合, 所述另一抗体包含具有SEQ ID NO:12、13、14、16、17和18或SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10

的重链和轻链CDR氨基酸序列。

54. 权利要求46的方法,其中所述特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段以约75mg的剂量和每两周一次的频率施用于患者。

55. 权利要求54的方法,其中如果5剂或更多剂后测得所述患者的LDL-C $<70\text{mg/dL}$,则维持所述约75mg的剂量。

56. 权利要求54的方法,其中如果5剂或更多剂后测得所述患者的LDL-C维持在 $\geq 70\text{mg/dL}$ 则中止所述约75mg的剂量,并随后将所述特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段以约每两周一次的频率以约150mg的剂量施用于患者。

57. 权利要求46的方法,其中所述特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段以约150mg的剂量和每两周一次的频率施用于患者。

58. 权利要求43-57任一项的方法,其中所述PCSK9抑制剂与最大耐受剂量的他汀类药物治疗组合施用于患者。

59. 权利要求43-58任一项的方法,其中所述最大耐受剂量的他汀类药物治疗包含约40mg至约80mg的每日剂量的阿托伐他汀。

60. 权利要求43-58任一项的方法,其中所述最大耐受剂量的他汀类药物治疗包含约20mg至约40mg的每日剂量的瑞舒伐他汀。

61. 权利要求43-58任一项的方法,其中所述最大耐受剂量的他汀类药物治疗包含约80mg的每日剂量的辛伐他汀。

62. 权利要求43-61任一项的方法,其中所述PCSK9抑制剂与其他降脂治疗组合施用于患者,其中所述其他降脂治疗包括选自下组的治疗剂:依折麦布、贝特类、烟酸、 ω -3脂肪酸和胆汁酸树脂。

63. 权利要求43-62任一项的方法,其中所述方法改善至少一项选自下组的高胆固醇血症相关参数:

- (a) 患者的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 降低至少40%;
- (b) 患者的载脂蛋白B100 (ApoB) 降低至少35%;
- (c) 患者的非高密度脂蛋白胆固醇 (非HDL-C) 降低至少35%;
- (d) 患者的总胆固醇降低至少20%;
- (e) 患者的高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 增加至少1%;
- (f) 患者的甘油三酯降低至少1%;
- (g) 患者的脂蛋白a (Lp (a)) 降低至少10%;及
- (h) 患者的载脂蛋白A-1增加至少1%。

64. 一种用于在具有高胆固醇血症和确定的冠心病 (CHD) 或CHD风险等同物的高心血管风险患者中改善一种或多种脂质组分的血清水平的方法,所述患者是用伴随或不伴随其他降脂治疗的最大耐受剂量他汀类药物治疗所控制不足的,该方法包括对所述患者施用一剂或多剂的前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 抑制剂,其中所述患者在不使用PCSK9抑制剂的情况下尽管采用伴随或不伴随其他降脂治疗的最大耐受剂量他汀类药物治疗,依然表现为脂质组分控制不足,其中所述一种或多种脂质组分的血清水平的改善选自下组:

- (a) 患者的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 降低至少40%;

- (b) 患者的载脂蛋白B100 (ApoB) 降低至少35%;
- (c) 患者的非高密度脂蛋白胆固醇 (非HDL-C) 降低至少35%;
- (d) 患者的总胆固醇降低至少20%;
- (e) 患者的高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 增加至少1%;
- (f) 患者的甘油三酯降低至少1%;
- (g) 患者的脂蛋白a (Lp (a)) 降低至少10%;及
- (h) 患者的载脂蛋白A-1增加至少1%。

65. 权利要求64的方法, 其中所述确定的CHD由CHD病史定义, 包括如下一项或多项: 急性心肌梗塞 (MI)、沉默型MI、不稳定型心绞痛、冠状动脉血管重建手术和通过侵入或非侵入检查诊断出的临床上显著的CHD。

66. 权利要求64的方法, 其中所述CHD风险等同物包括如下4项标准的一项或多项: 1) 外周动脉疾病 (PAD); 2) 缺血性中风; 3) 慢性肾病; 和/或4) 已知的糖尿病历史及2项或更多项额外的风险因素, 包括: a) 高血压历史, b) 踝-臂指数 ≤ 0.90 的历史, c) 微量白蛋白尿或大量白蛋白尿或在筛选拜访时具有尿液分析检查 $>2+$ 蛋白质的历史, d) 前增生性或增生性视网膜病变或针对视网膜病变的激光疗法的历史, 和e) 已知的过早的CHD家族史。

67. 权利要求64-66任一项的方法, 其中所述PCSK9抑制剂是特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段。

68. 权利要求67的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:1/6和11/15的重链可变区/轻链可变区 (HCVR/LCVR) 氨基酸序列对的重链和轻链互补决定区 (CDR)。

69. 权利要求68的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链CDR氨基酸序列, 其具有SEQ ID NO:12、13、14、16、17和18。

70. 权利要求69的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的LCVR。

71. 权利要求68的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链CDR氨基酸序列, 其具有SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10。

72. 权利要求71的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的LCVR。

73. 权利要求67的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段与另一抗体结合至PCSK9上的相同表位, 所述另一抗体包含具有SEQ ID NO:12、13、14、16、17和18或SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10的重链和轻链CDR氨基酸序列。

74. 权利要求67的方法, 其中所述抗体或其抗原结合片段与另一抗体竞争对PCSK9的结合, 所述另一抗体包含具有SEQ ID NO:12、13、14、16、17和18或SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10的重链和轻链CDR氨基酸序列。

75. 权利要求67的方法, 其中所述特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段以约75mg的剂量和每两周一次的频率施用于患者。

76. 权利要求75的方法, 其中如果5剂或更多剂后测得所述患者的LDL-C $<70\text{mg/dL}$, 则维持所述约75mg的剂量。

77. 权利要求75的方法, 其中如果5剂或更多剂后测得所述患者的LDL-C维持在 $\geq 70\text{mg/}$

dL则中止所述约75mg的剂量,并随后将所述特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段以约每两周一次的频率以约150mg的剂量施用于患者。

78.权利要求75的方法,其中所述特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段以约150mg的剂量和每两周一次的频率施用于患者。

79.权利要求64-78任一项的方法,其中所述PCSK9抑制剂与最大耐受剂量的他汀类药物治疗组合施用于患者。

80.权利要求64-79任一项的方法,其中所述最大耐受剂量的他汀类药物治疗包含约40mg至约80mg的每日剂量的阿托伐他汀。

81.权利要求64-79任一项的方法,其中所述最大耐受剂量的他汀类药物治疗包含约20mg至约40mg的每日剂量的瑞舒伐他汀。

82.权利要求64-79任一项的方法,其中所述最大耐受剂量的他汀类药物治疗包含约80mg的每日剂量的辛伐他汀。

83.权利要求64-82任一项的方法,其中所述PCSK9抑制剂与其他降脂治疗组合施用于患者,其中所述其他降脂治疗包括选自下组的治疗剂:依折麦布、贝特类、烟酸、 ω -3脂肪酸和胆汁酸树脂。

84.权利要求64的方法,其中所述脂质组分是LDL-C,且所述LDL-C的血清水平的降低是相比于基线的。

85.权利要求64的方法,其中所述脂质组分是Apo B,且所述Apo B的血清水平的降低是相比于基线的。

86.权利要求64的方法,其中所述脂质组分是非HDL-C,且所述非HDL-C的血清水平的降低是相比于基线的。

87.权利要求64的方法,其中所述脂质组分是总胆固醇,且所述总胆固醇的血清水平的降低是相比于基线的。

88.权利要求64的方法,其中所述脂质组分是Lp(a),且所述Lp(a)的血清水平的降低是相比于基线的。

89.权利要求64的方法,其中所述脂质组分是甘油三酯,且所述甘油三酯的血清水平的降低是相比于基线的。

90.权利要求64的方法,其中所述脂质组分是Apo A1,且所述Apo A1的血清水平的降低是相比于基线的。

91.权利要求64的方法,其中所述脂质组分是HDL-C,且所述HDL-C的血清水平的降低是相比于基线的。

用于治疗患有高胆固醇血症的高心血管风险患者的方法

发明领域

[0001] 本发明涉及升高的脂质和脂蛋白水平相关疾病和病症的治疗性治疗领域。更具体而言,本发明涉及PCSK9抑制剂用于治疗具有高胆固醇血症和确定的冠心病(CHD)或CHD风险等同物的高心血管风险患者的用途,所述患者是用最大耐受剂量他汀类药物治疗所控制不足的。

[0002] 背景

[0003] 高胆固醇血症,特别是低密度脂蛋白(LDL)胆固醇(LDL-C)水平的增加,构成动脉粥样硬化和冠心病(CHD)发展的主要风险(Sharrett等,2001,Circulation 104:1108-1113)。低密度脂蛋白胆固醇被鉴定为降胆固醇治疗的主要靶标,并被接受为有效的替代治疗终点。许多研究已经证明,降低LDL-C水平降低了CHD的风险,LDL-C水平与CHD事件之间具有强直接关系;对于LDL-C的每1mmol/L($\sim$ 40mg/dL)的降低,心血管疾病(CVD)死亡率和发病率降低22%。LDL-C的更大降低产生更大的事件减少,并且强化对比标准他汀类药物治疗的比较数据表明,LDL-C水平越低,处于非常高的心血管(CV)风险的患者中的益处越大。

[0004] 目前的降LDL-C药物包括他汀类药物,胆固醇吸收抑制剂(例如依折麦布[EZE]),贝特类,烟酸和胆汁酸螯合剂。他汀类药物是最常用的处方药,因为它们显示出更大的降低LDL-C和减少CHD事件的能力。然而,许多具有心血管疾病(CVD)风险的患者尽管使用他汀类药物治疗,仍然难以控制低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

[0005] 发明简述

[0006] 本发明提供用于治疗高胆固醇血症的方法。具体而言,本发明的方法可用于治疗具有高胆固醇血症和确定的冠心病(CHD)或CHD风险等同物的高心血管风险患者,所述患者是用最大耐受剂量他汀类药物治疗所控制不足的。

[0007] 根据一个方面,本发明的方法包括对具有高胆固醇血症和确定的冠心病或CHD风险等同物的高心血管风险患者施用一剂或多剂的PCSK9抑制剂,所述患者是用最大耐受剂量他汀类药物治疗所控制不足的(即,在无PCSK9抑制剂情况下,用伴随或不伴随其他脂质改善治疗的最大耐受剂量他汀类药物治疗所控制不足的高胆固醇血症)。根据本发明的一些实施方案,PCSK9抑制剂作为患者现有的他汀类药物治疗的添加治疗而施用于高心血管风险患者。

[0008] 根据另一个方面,本发明的方法包括选择高心血管风险患者,所述患者正在接受包含每日剂量的他汀类药物(例如最大耐受剂量他汀类药物治疗)的治疗方案,并对该患者组合施用一剂或多剂的PCSK9抑制剂与他汀类药物治疗(即“在他汀类药物治疗的基础上”)。

[0009] 本发明的另一个方面包括用于治疗具有高胆固醇血症和确定的冠心病(CHD)或CHD风险等同物的高心血管风险患者的方法,所述患者是用伴随或不伴随其他降脂治疗的最大耐受剂量他汀类药物治疗所控制不足的,所述方法包括对所述患者施用一剂或多剂的前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)抑制剂,其中所述患者,在无PCSK9抑制剂的情况下尽管采用伴随或不伴随其他降脂治疗的最大耐受剂量他汀类药物治疗,依然表现

为高胆固醇血症控制不足。

[0010] 本发明的另一个方面包括用于在具有高胆固醇血症和确定的冠心病 (CHD) 或CHD风险等同物的高心血管风险患者中降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的方法,所述患者是用伴随或不伴随其他降脂治疗的最大耐受剂量他汀类药物治疗所控制不足的,所述方法包括对所述患者施用一剂或多剂的前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 抑制剂,其中所述患者在无PCSK9抑制剂的情况下尽管采用伴随或不伴随其他降脂治疗的最大耐受剂量他汀类药物治疗,依然表现为LDL-C控制不足。

[0011] 本发明的另一个方面包括用于治疗具有高胆固醇血症和确定的冠心病 (CHD) 或CHD风险等同物的高心血管风险患者中的高胆固醇血症的方法,所述患者是用伴随或不伴随其他降脂治疗的最大耐受剂量他汀类药物治疗所控制不足的,该方法包括对所述患者施用一剂或多剂的前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 抑制剂,其中所述患者在无PCSK9抑制剂的情况下尽管采用伴随或不伴随其他降脂治疗的最大耐受剂量他汀类药物治疗,依然表现为高胆固醇血症控制不足。

[0012] 本发明的另一个方面包括用于在具有高胆固醇血症和确定的冠心病 (CHD) 或CHD风险等同物的高心血管风险患者中改善一种或多种脂质组分的血清水平的方法,所述患者是用伴随或不伴随其他降脂治疗的最大耐受剂量他汀类药物治疗所控制不足的,该方法包括对所述患者施用一剂或多剂的前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 抑制剂,其中所述患者在无PCSK9抑制剂的情况下尽管采用伴随或不伴随其他降脂治疗的最大耐受剂量他汀类药物治疗,依然表现为脂质组分控制不足。在一些方面,本发明提供选自下组的脂质成分的血清水平的降低:LDL-C、Apo B、非HDL-C、总胆固醇、Lp (a) 和甘油三酯。在一些方面,本发明提供选自下组的脂质成分的血清水平的增加:HDL-C和Apo A-1。

[0013] 在本发明的一些方面,确定的CHD由CHD病史定义,包括如下一项或多项:急性心肌梗塞 (MI)、沉默型MI、不稳定型心绞痛、冠状动脉血管重建手术和通过侵入或非侵入检查诊断出的临床上显著的CHD。

[0014] 在一些方面,CHD风险等同物包括如下4项标准的一项或多项:1) 外周动脉疾病 (PAD); 2) 缺血性中风; 3) 慢性肾病 (CKD); 和/或4) 已知的糖尿病历史及2项或更多项额外的风险因素,包括:a) 高血压历史, b) 踝-臂指数 ≤ 0.90 的历史, c) 微量白蛋白尿或大量白蛋白尿或在筛选拜访时具有尿液分析检查 (dipstick urinalysis) $> 2+$ 蛋白质的历史, d) 前增生性或增生性视网膜病变或针对视网膜病变的激光治疗的历史, 和e) 已知的过早的CHD家族史。

[0015] 在一些方面,所述PCSK9抑制剂是特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段。在一些方面,所述抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:1/6和11/15的重链可变区/轻链可变区 (HCVR/LCVR) 氨基酸序列对的重链和轻链互补决定区 (CDR)。在一些方面,所述抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链CDR氨基酸序列,其具有SEQ ID NO:12、13、14、16、17和18。在一些方面,所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的LCVR。在一些方面,所述抗体或其抗原结合片段包含重链和轻链CDR氨基酸序列,其具有SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10。在一些方面,所述抗体或其抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCVR和具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的LCVR。在一些方面,所述抗体或其抗原结合片段与另一抗体结合至PCSK9上的相同

表位,所述另一抗体包含具有SEQ ID NO:12、13、14、16、17和18或SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10的重链和轻链CDR氨基酸序列。在一些方面,所述抗体或其抗原结合片段与另一抗体竞争对PCSK9的结合,所述另一抗体包含具有SEQ ID NO:12、13、14、16、17和18或SEQ ID NO:2、3、4、7、8和10的重链和轻链CDR氨基酸序列。

[0016] 在一些方面,所述特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段以约75mg的剂量和每两周一次的频率施用于患者。在一些方面,如果5剂或更多剂后测得所述患者的LDL-C<70mg/dL,则维持所述约75mg的剂量。在一些方面,如果5剂或更多剂后测得所述患者的LDL-C维持在 ≥ 70 mg/dL则中止所述约75mg的剂量,并随后将所述特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段以约每两周一次的频率以约150mg的剂量施用于患者。在一些方面,所述特异性结合PCSK9的抗体或其抗原结合片段以约150mg的剂量和每两周一次的频率施用于患者。

[0017] 在一些方面,所述PCSK9抑制剂与最大耐受剂量的他汀类药物治疗组合施用于患者。在一些方面,所述最大耐受剂量的他汀类药物治疗包含约40mg至约80mg的每日剂量的阿托伐他汀。在一些方面,所述最大耐受剂量的他汀类药物治疗包含约20mg至约40mg的每日剂量的瑞舒伐他汀(rosuvastatin)。在一些方面,所述最大耐受剂量的他汀类药物治疗包含约80mg的每日剂量的辛伐他汀。在一些方面,PCSK9抑制剂与其他降脂治疗组合施用于患者,其中所述其他降脂治疗包括选自下组的治疗剂:依折麦布、贝特类、烟酸、 ω -3脂肪酸和胆汁酸树脂。

[0018] 在一些方面,所述方法改善至少一项选自下组的高胆固醇血症相关参数:(a) 患者的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低至少40%;(b) 患者的载脂蛋白B100(ApoB)降低至少35%;(c) 患者的非高密度脂蛋白胆固醇(非HDL-C)降低至少35%;(d) 患者的总胆固醇降低至少20%;(e) 患者的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)增加至少1%;(f) 患者的甘油三酯降低至少1%;(g) 患者的脂蛋白a(Lp(a))降低至少10%;及(h) 患者的载脂蛋白A-1增加至少1%。

[0019] 本发明的其他实施方案会通过阅览下文的详述而变得明显。

[0020] 附图简述

[0021] 图1A是ODYSSEY COMBO I的研究设计的图示。图1B是ODYSSEY COMBO II的研究设计的图示。LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇;LLT,降脂治疗;NCEP ATP III,国家胆固醇教育项目成人治疗小组III;PO,口服(per os);Q2W,每2周;R,随机化;SC,皮下;TLC,治疗性生活方式变化。

[0022] 图2是显示ODYSSEY COMBO I研究中对于ITT分析-ITT人群的针对alirocumab或安慰剂计算的LDL-C LS均值($\pm$ SE)自基线随时间的百分比变化的图。注:最小二乘(LS)均值和标准误差(SE)获取自MMRM(具有重复测量的混合效应模型)分析。模型包括治疗组、按照IVRS的随机化层、时间点、随时间点的治疗(treatment-by-time point)相互作用、随时间点的层(strata-by-time point)相互作用的固定分类效应,以及基线LDL-C值和随时间点的基线LDL-C相互作用的连续固定协变量。

[0023] 图3是显示ODYSSEY COMBO I研究中对于治疗中分析-ITT人群的针对安慰剂或alirocumab计算的LDL-C LS均值($\pm$ SE)自基线随时间的百分比变化的图。功效治疗期在最后一次注射日期+21处结束。注:最小二乘(LS)均值和标准误差(SE)获取自MMRM(具有重复测量的混合效应模型)分析。模型包括治疗组、按照IVRS的随机化层、时间点、随时间点的

治疗相互作用、随时间点的层相互作用的固定分类效应,以及基线LDL-C值和随时间点的基线LDL-C相互作用的连续固定协变量。

[0024] 图4是显示在ODYSSEY COMBO I研究中alirocumab治疗(于第12周时有/无剂量增加)的患者随时间的LDL-C水平的图。

[0025] 图5是在第24周处自基线的百分比LDL-C降低的图,其针对ODYSSEY COMBO I研究中的多种alirocumab和安慰剂人口统计学亚组。

[0026] 图6是显示ODYSSEY COMBO II研究中ITT人群的计算的LS均值($\pm$ SE)自基线随时间的百分比变化的图。注:最小二乘(LS)均值和标准误差(SE)获取自MMRM(具有重复测量的混合效应模型)分析。模型包括治疗组、按照IVRS的随机化层、时间点、随时间点的治疗相互作用、随时间点的层相互作用的固定分类效应,以及基线LDL-C值和随时间点的基线LDL-C相互作用的连续固定协变量。

[0027] 图7是在24周达到的LDL-C浓度的图,其以患者中的基线LDL-C的十分位数(by decile of)来表示,所述患者是ODYSSEY COMBO II研究中alirocumab和依折麦布组的。

[0028] 图8是LDL-C浓度对研究时间点的图,其通过ODYSSEY COMBO II研究中alirocumab和依折麦布组的剂量增加状态(意向治疗分析)进行。LS=最小二乘;SD=标准偏差;SE=标准误差。

[0029] 图9是ODYSSEY COMBO II研究中alirocumab和依折麦布组的多个亚组(ITT分析)中LDL-C自基线至第24周的百分比变化的图。BMI=身体质量指数;CI=置信区间;CKD=慢性肾病;LS=最小二乘;MI=心肌梗塞;SC=皮下;TG=甘油三酯。

[0030] 图10是ODYSSEY LONG TERM的研究设计的图示。电话拜访以斜体表示,并在现场拜访之间每4周持续,直至双盲治疗期拜访结束。研究设计中的标记定义如下:HeFH:杂合型家族性高胆固醇血症;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;LLT:降脂治疗;Q2W:每两周;及SC:皮下。

[0031] 图11是显示在预先指定的分析之时,ODYSSEY LONG TERM研究中ITT人群的安慰剂和alirocumab的计算的LDL-C LS均值($\pm$ SE)自基线随时间的百分比变化的图。注:最小二乘(LS)均值和标准误差(SE)获取自MMRM(具有重复测量的混合效应模型)分析。模型包括治疗组、按照IVRS的随机化层、时间点、随时间点的治疗相互作用、随时间点的层相互作用的固定分类效应,以及基线LDL-C值和随时间点的基线LDL-C相互作用的连续固定协变量。

[0032] 图12是一组显示ODYSSEY LONG TERM研究(A)的非HeFH和HeFH人群以及其通过基线LDL-C水平($<160\text{mg/dL}$ 和 $\geq 160\text{mg/dL}$ (B);及 $<190\text{mg/dL}$ 和 $\geq 190\text{mg/dL}$.(C))而分开的HeFH患者的相同人群中LDL-C从基线至第24周的LS均值(SE)百分比变化的图。所有患者均采用背景他汀类药物(以最大耐受水平)。患者的一个亚组还接受了进一步的降脂治疗。

[0033] 图13是证明了ODYSSEY LONG TERM研究的不同亚组中LS均值差异(SE)从基线至第24周的百分比变化的图。图中的标签定义如下:CKD:慢性肾病;TG:甘油三酯。所有患者均采用背景他汀类药物(以最大耐受水平)。患者的一个亚组还接受了进一步的降脂治疗。

[0034] 图14是证明了ODYSSEY LONG TERM研究的具体他汀类药物和LLT使用亚组中LS均值差异(SE)从基线至第24周的百分比变化的图。所有患者均采用背景他汀类药物(以最大耐受水平)。患者的一个亚组还接受了进一步的降脂治疗。

[0035] 图15是显示ODYSSEY LONG TERM研究中ITT人群的针对安慰剂和alirocumab计算的LDL-C LS均值($\pm$ SE)自基线随时间的百分比变化的图。数据点上方的值表示LS均值绝

对LDL胆固醇水平。数据点下方的值表示LS均值自基线的百分比变化。图标下的值表示在各个时间点处具有可用于ITT分析的LDL胆固醇值(即在治疗中和治疗后(对于中止研究治疗单返回临床进行评估的患者)二者获取的胆固醇测量值)的患者数目。缺失数据使用具有重复测量的混合效应模型加以考虑。

[0036] 发明详述

[0037] 在描述本发明之前,应当理解本发明不限于所描述的具体方法和实验条件,而是方法和条件可以变化。还应当理解的是,本文所使用的术语仅是出于描述具体实施方案目的,而非意在限制,因为本发明的范围仅由所附的权利要求书加以限定。

[0038] 除另有定义外,本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。如本文所使用的,术语“约”当用于提及具体记载的数值时,意味着该值可以与记载值相差不超过1%。例如,如本文所使用的,表述“约100”包括99和101以及之间的所有值(例如99.1、99.2、99.3、99.4等)。

[0039] 尽管与本文所述相似或等同的任何方法和材料可用于本发明的实践中,此处描述了优选的方法和材料。本文提及的所有出版物通过提述以其整体描述并入本文。

[0040] 用最大耐受剂量他汀类药物治疗所控制不足的高胆固醇血症及确认的冠心病或CHD风险等同物

[0041] 本发明一般涉及用于治疗具有高胆固醇血症和确定的CHD或CHD风险等同物的高心血管风险患者的方法和组合物,所述患者是用他汀类药物控制不足的,即用包含每日最大耐受剂量的他汀类药物的治疗方案控制不足的高胆固醇血症。如本文所用的,表述“控制不足”在形容高胆固醇血症时,意指患者的血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度、总胆固醇浓度和/或甘油三酯浓度在接受包含稳定每日剂量的他汀类药物的治疗方案至少4周后未降低至公认的医学上可接受的水平(考虑到患者的冠心病相对风险)。例如,“患有由他汀类药物控制不足的高胆固醇血症的患者”包括在接受稳定每日他汀类药物方案至少4周后具有大于约70mg/dL、100mg/dL、130mg/dL、140mg/dL或更高(取决于患者的潜在心脏病风险)的血清LDL-C浓度的患者。

[0042] 根据一些实施方案,可用本发明的方法来治疗的高心血管风险患者患有高胆固醇血症(例如血清LDL-C浓度大于或等于70mg/dL),尽管所述患者摄取稳定每日剂量的他汀类药物(伴随或不伴随其他脂质改善治疗)至少4周、5周、6周或更多周。在一些实施方案中,高心血管风险患者的高胆固醇血症是由最大耐受剂量他汀类药物治疗控制不足的(本文也称为“每日最大耐受剂量治疗性他汀类药物方案”)。

[0043] 如本文所用的,“最大耐受剂量他汀类药物治疗”意指包含施用每日剂量的他汀类药物的治疗方案,所述每日剂量是具体患者的最大耐受剂量。最大耐受剂量意指可以施用于患者而不在患者中引起不可接受的不良作用的他汀类药物最高剂量。最大耐受剂量他汀类药物治疗包括但不限于例如每日40-80mg的阿托伐他汀,或每日20-40mg的瑞舒伐他汀,或80mg的辛伐他汀(如果已经接受这个剂量>1年的话)。然而,倘若有可接受的理由不采用较高剂量,则不能耐受上述他汀类药物剂量的患者可以摄取较低剂量的每日阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、或辛伐他汀。患者采取较低的他汀类药物剂量的可接受的理由的一些实例包括:对较高剂量的不良反应、高龄、身体质量指数(BMI)低、地区实践、当地处方信息、伴随药物、关于认知性不良事件的忧虑、共病情况(comorbid conditions)如葡萄糖耐量受损/空

腹血糖受损、血糖增加、血红蛋白糖基化、肝病或肝酶升高、及肌肉症状和/或肌酸磷酸激酶上升。

[0044] 本发明还包括用于治疗具有高胆固醇血症和确定的CHD或CHD风险等同物的高心血管风险患者的方法,所述患者是用最大耐受剂量他汀类药物治疗所控制不足的,该方法包括每日施用其他他汀类药物如西立伐他汀(cerivastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)和普伐他汀(pravastatin)。

[0045] 患者选择

[0046] 本发明包括可用于治疗具有高胆固醇血症和确定的CHD或CHD风险等同物的高心血管风险患者的方法和组合物,所述患者是用最大耐受剂量治疗性他汀类药物方案所控制不足的。

[0047] 确定的CHD定义为记录的CHD病史,包括如下一项或多项:急性心肌梗塞(MI)、沉默型MI、不稳定型心绞痛、冠状动脉血管重建手术(例如经皮冠状动脉介入[PCI]或冠状动脉旁路移植[CABG]手术)和通过侵入或非侵入检查诊断出的临床上显著的CHD(如冠状动脉造影术、使用跑步机(treadmill)的应激测试、应激超声心动图(stress echocardiography)、或核成像)。

[0048] CHD风险等同物包括如下4项标准的一项或多项:1) 外周动脉疾病(PAD);2) 缺血性中风;3) 慢性肾病;和/或4) 已知的糖尿病历史及2项或更多项额外的风险因素,包括:a) 高血压历史(确认在采用抗高血压药物),b) 踝-臂指数 ≤ 0.90 的历史,c) 微量白蛋白尿或大量白蛋白尿或在筛选拜访时(第-2周)具有尿液分析检查(dipstick urinalysis) $>2+$ 蛋白质的历史,d) 前增生性或增生性视网膜病变或针对视网膜病变的激光治疗的历史,和e) 已知的过早的CHD家族史(在父亲或兄弟中于55岁之前的CHD;在母亲或姐妹中于65岁之前的CHD)。

[0049] 如本文所用的,在外周动脉疾病(PAD)中,必须满足如下标准之一[a、b、或c]):a) 推测的动脉粥样硬化来源的当前间歇性跛行(通过运动产生的下肢肌肉不适,其在10分钟内通过休息而可重现和缓解),以及在休息时的任一腿中的踝臂指数等于或小于0.90,或b) 由于动脉粥样硬化疾病导致的间歇性跛行伴有在一条或两条腿中的血管内手术或外科手术的历史,或c) 由于动脉粥样硬化疾病导致的严重肢体缺血伴有溶栓,血管内手术或在一条或两条腿的外科手术的历史。

[0050] 如本文所用的,记录的缺血性中风包括伴有持续超过24小时的局灶性缺血性神经功能缺损的缺血性中风,其被认为是动脉粥样硬化血栓形成起源。可以进行计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)以排除出血和非缺血性神经疾病。

[0051] 如本文所用的,慢性肾病(CKD)定义为估算的肾小球滤过率(eGFR) ≥ 30 - <60 ml/min/1.73m²有3个月或更长。

[0052] 根据一些实施方案,高心血管风险患者可以基于具有一个或多个额外风险因素而选出,所述额外风险因素选自下组:年龄(例如大于40、45、50、55、60、65、70、75、或80岁)、种族、国籍、性别(男或女)、锻炼习惯(例如常规锻炼者,非锻炼者)、其他现存的医学状况(例如II型糖尿病,高血压等)和当前药物状态(例如当前在采用 β -阻断剂、烟酸、依折麦布、贝特类、 ω -3脂肪酸、胆汁酸树脂等)。

[0053] 根据本发明,高心血管风险患者可以基于一项或多项前述选择标准或治疗特征的

组合来选出。

[0054] PCSK9抑制剂作为最大耐受剂量他汀类药物治疗的添加治疗而施用

[0055] 本发明包括这样的方法,其中在无PCSK9抑制剂情况下用稳定每日最大耐受剂量治疗性他汀类药物方案所控制不足的具有高胆固醇血症和确定的CHD或CHD风险等同物的高心血管风险患者患者被按照特定的给药量和频率施以PCSK9抑制剂,且其中所述PCSK9抑制剂作为该患者的治疗性他汀类药物方案的添加治疗而施用。例如,根据一些实施方案,如果高心血管风险患者具有用稳定每日最大耐受剂量他汀类药物方案(包括例如40-80mg的阿托伐他汀)依然控制不足的高胆固醇血症和确定的CHD或CHD风险等同物,可以对所述高心血管风险患者以特定的量和给药间隔施用PCSK9抑制剂,同时该患者继续其稳定每日治疗性他汀类药物方案。

[0056] 本发明的方法包括添加的治疗方案,其中所述PCSK9抑制剂作为相同的稳定每日最大耐受剂量治疗性他汀类药物方案(即相同给药量的他汀类药物)的添加治疗施用,所述相同的稳定每日最大耐受剂量治疗性他汀类药物治疗方案是所述高心血管风险患者在接受PCSK9抑制剂之前所采取的。在其他实施方案中,PCSK9抑制剂作为每日最大耐受剂量治疗性他汀类药物方案(其包含多于或少于的患者在接受PCSK9抑制剂之前所采取的他汀类药物剂量的量的他汀类药物)的添加治疗而施用。例如,在开始包括以特定给药频率和量施用PCSK9抑制剂的治疗方案后,与高心血管风险患者在开始PCSK9抑制剂治疗方案之前摄取的每日他汀类药物剂量相比,施用于患者或开给患者的他汀类药物的每日剂量可以(a)保持不变,(b)增加,或(c)减少(例如向上滴定或向下滴定),取决于患者的治疗需要。

[0057] 治疗功效

[0058] 本发明的方法会导致选自下组的一种或多种脂质组分的血清水平的改善:LDL-C、ApoB、非HDL-C、总胆固醇、HDL-C、ApoA-1、甘油三酯和Lp(a)。例如,根据本发明的一些实施方案,对由稳定每日最大耐受剂量治疗性他汀类药物方案控制不足的具有高胆固醇血症和确定的CHD或CHD风险等同物的高心血管风险患者施用包含PCSK9抑制剂的药物组合物(例如在患者的最大耐受剂量他汀类药物治疗基础上还施用PCSK9抑制剂)会导致血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)至少约40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%或更大的自基线的均值百分比降低;ApoB的至少约35%、36%、37%、38%、39%、40%或更大的自基线的均值百分比降低;非HDL-C的至少约35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%或更大的自基线的均值百分比降低;总胆固醇的至少约20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%或更大的自基线的均值百分比降低;HDL-C的至少约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%或更大的自基线的均值百分比增加;ApoA-1的至少约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%或更大的自基线的均值百分比增加;甘油三酯的至少约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%或更大的自基线的均值百分比降低;和/或Lp(a)的至少约10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%或更大的自基线的均值百分比降低。

[0059] PCSK9抑制剂

[0060] 本发明的方法包括对高心血管风险患者施用包含PCSK9抑制剂的治疗组合物。如

本文所用的,“PCSK9抑制剂”是与PCSK9结合或相互作用并抑制PCSK9的体外或体内正常生物学功能的任何物质。PCSK9抑制剂类别的非限制性实例包括小分子PCSK9拮抗剂、基于肽的PCSK9拮抗剂(例如“肽体(peptibody)”分子)和特异性结合人PCSK9的抗体或抗体的抗原结合片段。

[0061] 如本文所用的,术语“人前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型”或“人PCSK9”或“hPCSK9”意指具有SEQ ID NO:197中所示核酸序列和SEQ ID NO:198的氨基酸序列的PCSK9,或其生物活性片段。

[0062] 如本文所用的,术语“抗体”意指包含四条多肽链的免疫球蛋白分子以及包含其多聚体的免疫球蛋白分子(例如IgM),所述四条多肽链为通过二硫键互相连接的两条重(H)链和两条轻(L)链。每条重链包含重链可变区(此处简称为HCVR或V_H)和重链恒定区。重链恒定区包含三个域,Ch1、Ch2和Ch3。每条轻链包含轻链可变区(此处简称为LCVR或V_L)和轻链恒定区。轻链恒定区包含一个域(C_L1)。V_H和V_L区可以进一步细分成高变区(称为互补决定区(CDR)),其间散布着更保守的区,称为框架区(FR)。每个V_H和V_L由三个CDR和四个FR组成,其从氨基末端至羧基末端按如下顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本发明的不同实施方案中,抗PCSK9抗体(或其抗原结合部分)的FR可以与人种系序列相同,或可以是天然的或人工修饰的。氨基酸共有序列可以基于两个或更多个CDR的并行(side-by-side)分析来定义。

[0063] 如本文所用的,术语“抗体”还包括完全抗体分子的抗原结合片段。如本文所用的,术语抗体的“抗原结合部分”、抗体的“抗原结合片段”等等,包括任何天然存在的、酶促反应获得的、合成的、或遗传工程化的多肽或糖蛋白,其特异性结合抗原以形成复合体。抗体的抗原结合片段可以例如通过任何合适的标准技术(如蛋白水解消化或或涉及DNA编码抗体可变域及任选的恒定域的操纵和表达的重组遗传工程技术)而来源于完全抗体分子。此种DNA是已知的和/或容易获取自例如商业来源、DNA文库(包括例如噬菌体-抗体文库)、或可为合成的。可以将所述DNA测序并进行化学操作或通过使用分子生物学技术来例如将一个或多个可变域和/或恒定域排成合适的构象,或导入密码子,产生半胱氨酸残基,修饰、添加或缺失氨基酸等等。

[0064] 抗原结合片段的非限制性例子包括:(i) Fab片段;(ii) F(ab')₂片段;(iii) Fd片段;(iv) Fv片段;(v) 单链Fv(scFv)分子;(vi) dAb片段;和(vii) 最小识别单元,其由模拟抗体的高变区(例如分离的互补决定区(CDR)如CDR3肽)的氨基酸残基组成,或由受约束的FR3-CDR3-FR4肽组成。其他工程化的分子,如域特异性抗体,单域抗体,域缺失抗体,嵌合抗体,CDR移植的抗体,双抗体,三抗体,四抗体,微型抗体,纳米抗体(例如一价纳米抗体,二价纳米抗体等),小模块免疫药物(SMIP),及鲨鱼可变IgNAR域,如本文所用也涵盖在表述“抗原结合片段”之内。

[0065] 抗体的抗原结合片段通常包含至少一个可变域。可变域可以是任何大小或具有任何氨基酸组成,并且通常包含至少一个CDR,其邻近于一个或多个框架序列或与其同框。在具有与V_L域相连的V_H域的抗原结合片段中,所述V_H和V_L域可相对于彼此以合适的排布而定位。例如,可变区可以是二聚化的且含有V_H-V_H、V_H-V_L或V_L-V_L二聚体。或者,抗体的抗原结合片段可以含有单体的V_H或V_L域。

[0066] 在一些实施方案中,抗体的抗原结合片段可以含有至少一个可变域,所述可变域

共价连接至至少一个恒定域。本发明的抗体的抗原结合片段内可见的可变域和恒定域的非限制性的示例性构型包括：(i) V_H - C_H1 ；(ii) V_H - C_H2 ；(iii) V_H - C_H3 ；(iv) V_H - C_H1 - C_H2 ；(v) V_H - C_H1 - C_H2 - C_H3 ；(vi) V_H - C_H2 - C_H3 ；(vii) V_H - C_L ；(viii) V_L - C_H1 ；(ix) V_L - C_H2 ；(x) V_L - C_H3 ；(xi) V_L - C_H1 - C_H2 ；(xii) V_L - C_H1 - C_H2 - C_H3 ；(xiii) V_L - C_H2 - C_H3 ；和(xiv) V_L - C_L 。在可变域和恒定域的任何构型（包括上述的示例性构型）中，可变域和恒定域可以直接互相连接或是通过完全或部分铰链区或接头区连接。铰链区可以由至少2个（例如5、10、15、20、40、60或更多个）氨基酸组成，其在单个多肽分子中的邻近的可变域和/或恒定域之间产生柔性或半柔性连接。此外，本发明的抗体的抗原结合片段可以包含任何上述的可变域和恒定域构型以非共价互相连接和/或与一个或多个单体 V_H 或 V_L 域相连（例如通过二硫键）而形成的同二聚体或异二聚体（或其他多聚体）。

[0067] 正如完全抗体分子一样，抗原结合片段可为单特异性或多特异性（例如双特异性）的。抗体的多特异性抗原结合片段通常包含至少两个不同的可变域，其中每个可变域能特异性结合至不同的抗原或结合至同一抗原上的不同表位。可以用本领域可用的常规技术来改造任何多特异性抗体形式（包括本文公开的示例性的双特异性抗体形式）以适用于本发明的抗体的抗原结合片段的情形。

[0068] 抗体的恒定区对于抗体固定补体和介导细胞依赖性细胞毒性的能力是重要的。因此，抗体的同种型可基于其对于抗体介导细胞毒性是否合意而选择。

[0069] 如本文所用的，术语“人抗体”意在包括具有来源于人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。本发明的人抗体虽然可以（例如在CDR中，且尤其是在CDR3中）包括不是由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基（例如由体外随机或位点特异性诱变或由体内体细胞突变而引入的突变）。然而，如本文所用的术语“人抗体”并非意在包括这样的抗体，所述抗体中来源于其他哺乳动物物种（如小鼠）的种系的CDR序列被移接到人框架序列上。

[0070] 如本文所用的，术语“重组人抗体”意在包括通过重组方法制备的、表达的、生成的、或分离的所有人抗体，如用转染至宿主细胞中的重组表达载体表达的抗体（下文进一步详述）、分离自重组、组合的人抗体文库的抗体（下文进一步详述）、分离自动物（例如小鼠）的针对人免疫球蛋白基因转基因的抗体（参见例如Taylor等(1992) *Nucl. Acids Res.* 20: 6287-6295）或通过涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列的任何其他手段制备的、表达的、生成的、或分离的抗体。此类重组人抗体具有来源于人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。然而在一些实施方案中，此类重组人抗体经历了体外诱变（或在使用对于人Ig序列转基因的动物时，则为体内体细胞诱变）并因而重组抗体的 V_H 和 V_L 区的氨基酸序列是这样的序列，所述序列虽然来源于人种系 V_H 和 V_L 序列且与之相关，但并不天然存在于人抗体种系体内库（repertoire）之内。

[0071] 人抗体能以两种形式存在，其与铰链异质性相关。在一个形式中，免疫球蛋白分子包含约150-160kDa的稳定的四链结构，其中二聚体通过链间重链二硫键连在一起。在第二种形式中，二聚体不是经链间二硫键连接，而约75-80kDa的分子由共价偶联的轻链和重链（半抗体）组成形成。这些形式即使在亲和纯化后也极难分开。

[0072] 第二种形式在多种完整IgG同种型中出现的频率是由于（但不限于）：与抗体的铰链区同种型相关的结构差异性。人IgG4铰链的铰链区中的单氨基酸取代能将第二种形式的出现（Angal等(1993) *Molecular Immunology* 30:105）显著降低至用人IgG1铰链通常观察

到的水平。本发明涵盖了在铰链、CH2或CH3区中具有一个或多个突变的抗体，其可为例如生产中合意的，以改进所需抗体形式的产量/得率(yield)。

[0073] 如本文所用的，“分离的抗体”意指已从其天然环境的至少一个组分抗体鉴定且分离和/或回收的抗体。例如，已从生物体的至少一个组分分离或移出的或从抗体天然存在或天然产生的组织或细胞分离或移出的抗体，是本发明目的“分离的抗体”。分离的抗体还包括重组细胞内原位的抗体。分离的抗体是已经过至少一次纯化或分离步骤的抗体。根据一些实施方案，分离的抗体可以是基本没有其它细胞材料和/或化学物质的。

[0074] 术语“特异性结合”或类似表述意指抗体或其抗原结合片段与抗原形成在生理条件下相对稳定的复合体。用于确定抗体是否特异性结合至抗原的方法是本领域所熟知的，且包括例如平衡透析、表面等离子体共振等等。例如，如本发明上下文所用的“特异性结合”PCSK9的抗体，包括如由表面等离子体共振测定法测得的以低于约1000nM、低于约500nM、低于约300nM、低于约200nM、低于约100nM、低于约90nM、低于约80nM、低于约70nM、低于约60nM、低于约50nM、低于约40nM、低于约30nM、低于约20nM、低于约10nM、低于约5nM、低于约4nM、低于约3nM、低于约2nM、低于约1nM或低于约0.5nM的KD的结合PCSK9的抗体或其部分。然而，特异性结合人PCSK9的分离的抗体对于其他抗原(如来自其他(非人)物种的PCSK9分子)具有交叉反应性。

[0075] 可用于本发明方法的抗PCSK9抗体与其来源的对应种系序列相比，可以在重链和轻链可变域的框架区和/或CDR区中包含一个或多个氨基酸取代、插入和/或缺失。此类突变可以容易地通过将本文公开的氨基酸序列与可获取自例如公共抗体序列数据库的种系序列进行比较而确定。本发明包括涉及使用抗体及其抗原结合片段(其来源于本文公开的任何氨基酸序列)的方法，其中一个或多个框架和/或CDR区内的一个或多个氨基酸突变为该抗体所来源的种系序列的对应残基，或突变为另一人种系序列的对应残基，或突变为对应种系残基的保守氨基酸取代(此类序列变化在此统一称为“种系突变”)。本领域普通技术人员从本文公开的重链和轻链可变区序列着手，能容易地生产许多包含一个或多个个体种系突变或其组合的抗体及抗原结合片段。在一些实施方案中，VH和/或VL域内的所有框架和/或CDR残基突变回抗体来源的初始种系序列中所发现的残基。在其他实施方案中，仅有某些残基突变回初始种系序列，例如仅FR1的前8个氨基酸内或FR4的最后8个氨基酸内所发现的突变残基，或仅CDR1、CDR2或CDR3内发现的突变残基。在其他实施方案中，一个或多个框架和/或CDR残基突变为不同种系序列(即不同于该抗体初始来源的种系序列的种系序列)的对应残基。此外，本发明的抗体可以含有框架和/或CDR区内的两个或多个种系突变的任何组合，例如其中的某些个体残基突变为某个具体种系序列的对应残基，而一些与初始种系序列不同的其他残基得以保持或是突变为不同种系序列的对应残基。一旦获得，可以容易地测试含有一个或多个种系突变的抗体及抗原结合片段的一种或多种所需特性，如改进的结合特异性，增加的结合亲和力，改进的或增强的拮抗或激动性生物学特性(视具体情况而定)，降低的免疫原性，等等。以此一般方式获得的抗体和抗原结合片段的使用涵盖在本发明之内。

[0076] 本发明还包括涉及使用抗PCSK9抗体的方法，所述抗PCSK9抗体包含本文公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的具有一个或多个保守取代的变体。例如，本发明包括具有HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列的抗PCSK9抗体的使用，所述HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸

序列相比于本文公开的任何HCVR、LCVR和/或CDR氨基酸序列具有10个或更少、8个或更少、6个或更少、4个或更少等等的保守氨基酸取代。

[0077] 如本文所用的,术语“表面等离子体共振”意指这样的光学现象,其允许通过例如使用BIAcore™系统(GE Healthcare,Piscataway,NJ的Biacore Life Sciences部门)在生物传感器基质内检测蛋白浓度的变化而分析实时相互作用。

[0078] 如本文所用的术语“KD”意指具体的抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。

[0079] 术语“表位”意指与抗体分子的可变区中的特定抗原结合位点(称为互补位)相互作用的抗原决定簇。单个抗原可具有一个以上的表位。因此,不同的抗体可结合抗原上不同的区域,并可具有不同的生物效应。表位可以是构象或线性的。构象表位是通过来自线性多肽链的不同区段的在空间上并置的氨基酸产生的。线性表位是通过多肽链中邻近的氨基酸残基产生的表位。在某些情况下,表位可包括在抗原上的糖、磷酸基或磺酰基的部分。

[0080] 根据一些实施方案,本发明的方法中使用的抗PCSK9抗体是具有pH依赖性结合特征的抗体。如本文所用的,表述“pH依赖性结合”意指抗体或其抗原结合片段表现出“与中性pH相比在酸性pH处对PCSK9降低的结合”(出于本发明的目的,两种表述可互换使用)。例如,“具有pH依赖性结合特征”的抗体包括在中性pH处以比酸性pH处更高的亲和力结合PCSK9的抗体及其抗原结合片段。在一些实施方案中,本发明的抗体和抗原结合片段在中性pH处以酸性pH处的至少3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多倍高的亲和力结合PCSK9。

[0081] 根据本发明的这个方面,具有pH依赖性结合特征的抗PCSK9抗体可以具备相对于亲本抗PCSK9抗体的一个或多个氨基酸变化。例如,具有pH依赖性结合特征的抗PCSK9抗体可以例如在亲本抗PCSK9抗体的一个或多个CDR中含有一个或多个组氨酸取代或插入。因此,根据本发明的一些实施方案,提供了包括施用抗PCSK9抗体的方法,所述抗PCSK9抗体包含与亲本抗PCSK9抗体的CDR氨基酸序列相同的CDR氨基酸序列(例如重链和轻链CDR),除了用组氨酸残基取代了亲本抗体的一个或多个CDR的一个或多个氨基酸之外。具有pH依赖性结合的抗PCSK9抗体可以具备例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或更多个组氨酸取代,或是在亲本抗体的单个CDR中或是分布遍及于亲本抗PCSK9抗体的多个(例如2、3、4、5或6个)CDR中。例如,本发明包括使用具有pH依赖性结合的抗PCSK9抗体,其包含亲本抗PCSK9抗体的HCDR1中的一个或多个组氨酸取代、HCDR2中的一个或多个组氨酸取代、HCDR3中的一个或多个组氨酸取代、LCDR1中的一个或多个组氨酸取代、LCDR2中的一个或多个组氨酸取代和/或LCDR3中的一个或多个组氨酸取代。

[0082] 如本文所用的,表述“酸性pH”意指6.0或更低的pH(例如低于约6.0、低于约5.5、低于约5.0等等)。表述“酸性pH”包括约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或更低的pH值。如本文所用的,表述“中性pH”意指约7.0至约7.4的pH。表述“中性pH”包括约7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35和7.4的pH值。

[0083] 人抗体的制备

[0084] 用于在转基因小鼠中产生人抗体的方法是本领域已知的。任何此类已知方法都能用于本发明的情形中,以制造特异性结合至人PCSK9的人抗体。

[0085] 使用VELOCIMMUNE™技术(参见例如US 6,596,541,Regeneron Pharmaceuticals)

或任何其他已知用于产生单克隆抗体的方法,初步分离了针对PCSK9的高亲和力嵌合抗体,其具有人可变区和小鼠恒定区。**VELOCIMMUNE®**技术涉及转基因小鼠的产生,所述转基因小鼠具有包含人重链和轻链可变区(其可操作地连接至内源小鼠恒定区基因座)的基因组,使得该小鼠响应抗原刺激而产生包含人可变区和小鼠恒定区的抗体。分离编码所述抗体的重链和轻链可变区的DNA并将其可操作地连接至编码人重链和轻链恒定区的DNA。然后在能表达完全人抗体的细胞中表达所述DNA。

[0086] 通常,用目的抗原来挑战(challenged) **VELOCIMMUNE®**小鼠,并从表达抗体的小鼠回收淋巴细胞(如B细胞)。可以将所述淋巴细胞与骨髓瘤细胞系融合以制备永生杂交瘤细胞系,并对此类杂交瘤细胞系进行筛选和选择以鉴定产生特异性针对目的抗原的抗体的杂交瘤细胞系。可以将编码所述重链和轻链可变区的DNA分离并连接至合意的同种型重链和轻链恒定区。此种抗体蛋白可以在细胞中(例如CHO细胞)产生。或者,编码抗原特异性嵌合抗体或轻链和重链可变域的DNA可以直接从抗原特异性淋巴细胞分离。

[0087] 起初,分离具有人可变区和小鼠恒定区的高亲和力嵌合抗体。用本领域技术人员已知的标准程序来表征该抗体并选择其合意的特征,包括亲和力、选择性、表位等等。用合意的人恒定区来替换小鼠恒定区以生成本发明的完全人抗体,例如野生型或经修饰的IgG1或IgG4。虽然选择的恒定区可以根据具体用途而变化,但高亲和力抗原结合及靶特异性特征存在于可变区之中。

[0088] 一般而言,能用于本发明方法的抗体具有高亲和力,如上文所述的那样,其通过结合至固定化于固相之上或于溶液相中的抗原而测得。用合意的人恒定区来替换小鼠恒定区以生成本发明的完全人抗体。虽然选择的恒定区可以根据具体用途而变化,但高亲和力抗原结合及靶特异性特征存在于可变区之中。

[0089] 可用于本发明的方法的情形的、特异性结合PCSK9的人抗体或抗体的抗原结合片段的具体例子包括含有三个重链CDR(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的任何抗体或抗原结合片段,所述重链CDR包含于重链可变区(HCVR)内,其具有选自SEQ ID NO:1和11的氨基酸序列,或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本相似的序列。或者,可用于本发明的方法的情形的、特异性结合PCSK9的人抗体或抗体的抗原结合片段的具体例子包括任何包含三个重链CDR(HCDR1、HCDR2和HCDR3)的抗体或抗原结合片段,所述重链CDR包含于重链可变区(HCVR)内,其具有选自SEQ ID NO 37、45、53、61、69、77、85、93、101、109、117、125、133、141、149、157、165、173、181和189的氨基酸序列,或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本相似的序列。所述抗体或抗原结合片段可以包含三个轻链CDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3),所述轻链CDR包含于轻链可变区(LCVR)内,其具有选自SEQ ID NO:6和15的氨基酸序列,或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本相似的序列。或者,所述抗体或抗原结合片段可以包含三个轻链CDR(LCDR1、LCDR2和LCDR3),所述轻链CDR包含于轻链可变区(LCVR)内,其具有选自SEQ ID NO 41、49、57、65、73、81、89、97、105、113、121、129、137、145、153、161、169、177、185和193的氨基酸序列,或其具有至少90%、至少95%、至少98%或至少99%序列同一性的基本相似的序列。

[0090] 在本发明的一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含来自重链和轻链可变区氨基酸序列对(HCVR/LCVR)的六个CDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3),所述

HCVR/LCVR选自下组:SEQ ID NO:1/6和11/15。或者,在本发明的一些实施方案中,抗体或抗原结合蛋白包含来自重链和轻链可变区氨基酸序列对(HCVR/LCVR)的六个CDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3),所述HCVR/LCVR选自下组:SEQ ID NO:37/41、45/49、53/57、61/65、69/73、77/81、85/89、93/97、101/105、109/113、117/121、125/129、133/137、141/145、149/153、157/161、165/169、173/177、181/185和189/193。

[0091] 在本发明的一些实施方案中,能用于本发明的方法的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段具有选自SEQ ID NO:2/3/4/7/8/10 (mAb316P) 和12/13/14/16/17/18 (mAb300N) 的HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3氨基酸序列(参见美国专利申请公开No. 2010/0166768)。

[0092] 在本发明的一些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含选自SEQ ID NO:1/6和11/15的HCVR/LCVR氨基酸序列对。或者,在本发明的一些实施方案中,抗体或抗原结合蛋白包含选自下组的重链和轻链可变区氨基酸序列对(HCVR/LCVR):SEQ ID NO:37/41、45/49、53/57、61/65、69/73、77/81、85/89、93/97、101/105、109/113、117/121、125/129、133/137、141/145、149/153、157/161、165/169、173/177、181/185和189/193。

[0093] 药物组合物及施用方法

[0094] 本发明包括这样的方法,其包括将PCSK9抑制剂施用于高心血管风险患者,其中所述PCSK9抑制剂包含于药物组合物中。本发明的药物组合物与合适的载剂、赋形剂、及提供合适的转运、递送、耐受等等的其他制剂配制在一起。大量的合适配制物可见于所有药物化学家已知的处方表中:Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA。这些配制物包括例如粉剂、糊剂、软膏剂、凝胶剂、蜡类、油类、脂质、含有囊泡的脂质(阳离子的或阴离子的)(如LIPOFECTIN™)、DNA缀合物、无水吸收糊剂、水包油和油包水乳剂、乳剂碳蜡(carbowax)(多种分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶和含有碳蜡的半固体混合物。还参见Powell等,"Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA(1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311。

[0095] 已知多种递送系统,并可用于施用本发明的药物组合物,例如包囊于脂质体、微粒、微囊中,能表达突变体病毒的重组细胞、受体介导的胞吞作用(参见例如Wu等,1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432)。施用方法包括但不限于皮内,肌内,腹膜内,静脉内,皮下,鼻内,硬膜外(epidural)和口服途径。该组合物可以通过任何方便的途径,例如通过输注或推注,通过经上皮或皮肤粘膜内层(例如口腔粘膜、直肠和肠粘膜等)吸收来施用,并且可以与其他生物活性剂一起施用。

[0096] 本发明的药物组合物可以用标准针头和注射器来皮下或静脉内施用。此外,对于皮下递送,笔递送装置可以容易地应用于递送物本发明的药物组合。这种笔递送装置可以是可重复使用的或一次性的。可重复使用的笔递送装置通常采用含有药物组合物的可更换的药盒。一旦药盒内所有的药物组合物已被施用且药盒空了,则空药盒可以容易地弃置,并用含有药物组合物的新药盒来替换。然后可以重复使用笔递送装置。在一次性笔递送装置中,没有可更换的药盒。相反,一次性笔递送装置预先填充有药物组合物,其存于装置内的贮存器中。一旦贮存器的药物组合物用尽,则弃置整个装置。

[0097] 许多可重复使用的笔和自动注射器递送装置可应用于皮下递送本发明的药物组合物。实例包括但不限于AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), DISETRONIC™ 笔

(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland), HUMALOG MIX 75/25TM笔, HUMALOGTM笔, HUMALIN70/30TM笔 (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPENTM I、II 和 III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIORTM (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), BDTM笔 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPENTM, OPTIPEN PROTM, OPTIPEN STARLETTM, 和 OPTICLIKTM (sanofi-aventis, Frankfurt, Germany), 仅举数例。可应用于皮下递送本发明的药物组合物的一次性笔递送装置的实例包括但不限于 SOLOSTARTM笔 (sanofi-aventis), FLEXPENTM (Novo Nordisk), 和 KWIKPENTM (Eli Lilly), SURECLICKTM自动注射器 (Amgen, Thousand Oaks, CA), PENLETTM (Haselmeier, Stuttgart, Germany), EPIPEN (Dey, L.P.), 和 HUMIRATM笔 (Abbott Labs, Abbott Park IL), 仅举数例。

[0098] 在一些情况中, 药物组合物可以在控制释放系统中递送。在一个实施方案中, 可以使用泵 (参见前文 Langer; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201)。在另一个实施方案中, 可以使用聚合材料, 参见 Medical Applications of Controlled Release, Langer 和 Wise (编), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida。在又一个实施方案中, 控制释放系统可以邻近组合物的靶标而放置, 因此仅需要全身剂量的一部分 (参见例如 Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, 前文, vol. 2, pp. 115-138)。其他控制释放系统在 Langer, 1990, Science 249:1527-1533 的综述中探讨。

[0099] 可注射制备物可包括用于静脉内, 皮下, 皮内和肌内注射, 滴注等的剂型。这些可注射制备物可通过已知的方法来制备。例如, 注射制剂可通过例如如下方法来制备: 将上述抗体或其盐溶解、悬浮、或乳化于常规用于注射的无菌水介质中或油性介质中。用于注射的水性介质有例如生理盐水, 含葡萄糖和其它辅助剂等的等渗溶液, 其可以与合适的增溶剂组合使用, 如醇 (例如乙醇)、多元醇/聚合醇 (例如丙二醇、聚乙二醇)、非离子型表面活性剂 [例如聚山梨醇酯 80、HCO-50 (氢化蓖麻油的聚氧乙烯 (50mol) 加合物)], 等等。采用的作为油性介质有例如芝麻油, 大豆油等, 其可以与增溶剂组合使用, 如苯甲酸苄酯, 苄醇等。如此制备的注射剂优选地填充于适当的安瓿中。

[0100] 有利的是, 将上述用于口服或胃肠外使用的药物组合物制备为单位剂量的剂型, 所述单位剂量适于配合活性成分的剂。此类单位剂量的剂型包括例如片剂、丸剂、胶囊剂、注射剂 (安瓿)、栓剂等。

[0101] 剂量

[0102] 根据本发明的方法施用于高心血管风险受试者的 PCSK9 抑制剂 (例如抗 PCSK9 抗体) 的量通常是治疗有效量。如本文所用的, 短语“治疗有效量”意指这样的 PCSK9 抑制剂剂量, 所述剂量导致选自下组的一个或多个参数的可检测的改进 (自基线至少约 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75% 或更多): LDL-C、ApoB、非 HDL-C、总胆固醇、HDL-C、甘油三酯和 Lp (a)。

[0103] 对于抗 PCSK9 抗体而言, 治疗有效量可以是约 0.05mg 至约 600mg、例如约 0.05mg、约 0.1mg、约 1.0mg、约 1.5mg、约 2.0mg、约 10mg、约 20mg、约 30mg、约 40mg、约 50mg、约 60mg、约 70mg、约 75mg、约 80mg、约 90mg、约 100mg、约 110mg、约 120mg、约 130mg、约 140mg、约 150mg、约 160mg、约 170mg、约 180mg、约 190mg、约 200mg、约 210mg、约 220mg、约 230mg、约 240mg、约 250mg、约 260mg、约 270mg、约 280mg、约 290mg、约 300mg、约 310mg、约 320mg、约 330mg、约 340mg、约 350mg、约 360mg、约 370mg、约 380mg、约 390mg、约 400mg、约 410mg、约 420mg、约

430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg、或约600mg的抗PCSK9抗体。

[0104] 各剂中包含的抗PCSK9抗体的量可以以毫克抗体/千克患者体重(即mg/kg)来表示。例如,抗PCSK9抗体可以以约0.0001至约10mg/kg患者体重的剂量施用于患者。

[0105] 组合治疗

[0106] 如本文别处所述,本发明的方法可以包括将PCSK9抑制剂与既往给患者开具的稳定每日最大耐受剂量治疗性他汀类药物方案组合施用于高心血管风险患者。根据本发明的一些实施方案,除他汀类药物之外还可以将额外的治疗剂与PCSK9抑制剂组合施用于患者。此类额外治疗剂的例子包括例如(1)抑制胆固醇摄入或胆汁酸再吸收的药剂(例如依折麦布);(2)增加脂蛋白代谢的药剂(如烟酸);和/或(3)LXR转录因子激活剂,其在胆固醇(如22-羟基胆固醇)清除中起作用。

[0107] 施用方案

[0108] 根据本发明的一些实施方案,可将多剂的PCSK9抑制剂(即包含PCSK9抑制剂的药物组合物)在限定的时间进程(例如在每日治疗性他汀类药物方案之上附加)施用于受试者。根据本发明这个方面的方法包括对高心血管风险受试者序贯施用多剂的PCSK9抑制剂。如本文所用的,“序贯施用”意指每剂PCSK9抑制剂在不同的时间点处施用于受试者,例如在由预定的间隔(例如数小时、数天、数周或数月)分隔开的不同时间施用。本发明包括这样的方法,所述方法包括对高心血管风险患者序贯施用单一初始剂的PCSK9抑制剂,然后是一个或多个次级剂的PCSK9抑制剂,并且任选地随后是一个或多个三级剂的PCSK9抑制剂。

[0109] 术语“初始剂”、“次级剂”和“三级剂”指的是包含PCSK9抑制剂的药物组合物的各个剂的施用时间顺序。因此,“初始剂”是在治疗方案开始时施用的剂(也称为“基线剂”);“次级剂”是在初始剂之后施用的剂;而“三级剂”是在次级剂之后施用的剂。初始剂、二级剂和之后施用的剂可以全都含有相同量的PCSK9抑制剂,但通常在施用频率上互不相同。然而在一些实施方案中,治疗过程中的初始、二级和/或三级剂中含有的PCSK9抑制剂的量互不相同(例如酌情上下调整)。在一些实施方案中,在治疗疗法开始时施用两剂或更多剂(例如2、3、4或5剂)作为“载入剂”,然后基于频率更低地施用后续剂(例如“维持剂”)。

[0110] 根据本发明的示例性实施方案,各二级和/或三级剂在紧邻的在前剂后施用1-26周(例如1、11/2、2、21/2、3、31/2、4、41/2、5、51/2、6、61/2、7、71/2、8、81/2、9、91/2、10、101/2、11、111/2、12、121/2、13、131/2、14、141/2、15、151/2、16、161/2、17、171/2、18、181/2、19、191/2、20、201/2、21、211/2、22、221/2、23、231/2、24、241/2、25、251/2、26、261/2,或更多周)。术语“紧邻的在前剂”意指在多重施用序列中,以无间隔剂的顺序在紧接着的下一剂施用之前施用于患者的抗原结合分子的剂。

[0111] 根据本发明这个方面的方法可以包括对高心血管风险患者施用任何数目的二级和/或三级剂的PCSK9抑制剂。例如,在一些实施方案中,仅对患者施用单次二级剂。在其他实施方案中,对患者施用两个或更多个(例如2、3、4、5、6、7、8或更多个)二级剂。同样地,在一些实施方案中,仅对患者施用单次三级剂。在其他实施方案中,对患者施用两个或更多个(例如2、3、4、5、6、7、8或更多个)三级剂。

[0112] 在涉及多个二级剂的实施方案中,每个二级剂可以与其他二级剂相同的频率施

用。例如,每个二级剂可在紧邻的在前剂之后1至2、4、6、8或更多周施用于高心血管风险患者。类似地,在涉及多个三级剂的实施方案中,每个三级剂可以与其他三级剂相同的频率施用。例如,每个三级剂可在紧邻的在前剂之后1至2、4、6、8或更多周施用于患者。或者,对患者施用二级和/或三级剂的频率可以伴随治疗方案的进程而变化。医师在临床检查后还可以根据个体患者的需要在治疗进程过程中调整施用频率。

[0113] 本发明包括施用方案,其包括向上滴定选项(本文也称为“剂量修改”)。如本文所用的,“向上滴定选项”意指在接受特定剂数的PCSK9抑制剂后,如果患者未达到一个或多个定义的治疗参数的指定降低,则在此后增加PCSK9抑制剂的剂量。例如,在包括对高心血管风险患者以每两周一次的频率施用75mg剂的抗PCSK9抗体的治疗疗法情况中,如果8周(即在第0周、第2周、第4周、第6周和第8周施用5剂)后患者未达到血清LDL-C浓度低于70mg/dL,则在其后将抗PCSK9抗体的剂量增加至例如150mg,每两周施用一次(从第12周开始)。

[0114] 在一些实施方案中,抗PCSK9抗体以每两周约150mg的剂量施用于受试者,例如施用至少6剂。

[0115] 在一些实施方案中,抗PCSK9抗体以每两周约75mg的剂量施用于受试者,例如施用至少6剂。

[0116] 在一些实施方案中,以每两周约75mg的剂量对受试者施用所述抗体12周,如果在第8周受试者的LDL-C值低于70mg/dL,则将剂量维持在每两周75mg。

[0117] 在其他实施方案中,以每两周约75mg的剂量对受试者施用所述抗体12周,如果在第8周受试者的LDL-C值大于或等于70mg/dL,则将剂量向上滴定至每两周约150mg。

实施例

[0118] 提出如下实施例以向本领域普通技术人员提供关于如何制备和使用本发明的方法和组合物的完整公开和描述,并且不意欲限制发明人视为其发明的范围。已进行了努力以确保所用数字(例如量、温度等等)的精确性,但应当考虑到一些实验误差和偏差。除另有说明外,份数是指重量份数,分子量是平均分子量,温度是摄氏度,且压强是大气压或接近大气压。

[0119] 实施例1:针对人PCSK9的人抗体的产生

[0120] 如美国专利No.8,062,640所述产生了人抗PCSK9抗体。如下实施例中使用的示例性PCSK9抑制剂是人抗PCSK9抗体,表示为“mAb316P”,也称为“Alirocumab”。mAb316P具有如下氨基酸序列特征:包含SEQ ID NO:1的重链可变区(HCVR);包含SEQ ID NO:6的轻链可变域(LCVR);包含SEQ ID NO:2的重链互补决定区1(HCDR1);包含SEQ ID NO:3的HCDR2;包含SEQ ID NO:4的HCDR3;包含SEQ ID NO:7轻链互补决定区1(LCDR1);包含SEQ ID NO:8的LCDR2;和包含SEQ ID NO:10的LCDR3。

[0121] 实施例2:Alirocumab,一种完全人PCSK9单克隆抗体(“mAb316P”),在具有不受控的高胆固醇血症并采用最大耐受剂量的他汀类药物的高心血管风险患者中的功效和安全性

[0122] 导言

[0123] COMBO I和II研究的目标在于评估alirocumab(“mAb316P”)在具有高胆固醇血症的高心血管风险患者中,作为稳定最大耐受每日他汀类药物治疗的添加治疗的功效和安全

性。COMBO I是安慰剂对照的,并且患者可以除他汀类药物治疗外还接受其他降脂治疗;COMBO II在接受他汀类药物治疗(但没有其他降脂治疗)的患者中将alirocumab与依折麦布进行比较。每一个COMBO研究都是随机化、双盲和安慰剂对照的。两项研究都采用每两周alirocumab 75mg的起始剂量(Q2W;以1ml溶液经自动注射器施用)。对在8周的治疗后具有LDL-C水平 $\geq 70\text{mg/dl}$ 的患者在第12周以盲法进行向上滴定至150mg Q2W(也是1ml自动注射器)。

[0124] 研究目标

[0125] 各研究的主要功效终点是治疗组之间LDL-C从基线至第24周的百分比变化的差异。

[0126] 各研究的关键次要终点是:治疗中(on-treatment)人群中计算的LDL-C从基线至第24周的百分比变化,采用功效治疗期期间的所有低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)值(ITT被估量(Estimand));计算的LDL-C从基线至第12周的百分比变化(ITT被估量);计算的LDL-C从基线至第12周的百分比变化(治疗中被估量);载脂蛋白(Apo)B从基线至第24周的百分比变化(ITT被估量);Apo B从基线至第24周的百分比变化(治疗中被估量);非高密度脂蛋白胆固醇(非HDL-C)从基线至第24周的百分比变化(ITT被估量);非HDL-C从基线至第24周的百分比变化(治疗中被估量);总胆固醇从基线至第24周的百分比变化(ITT被估量);Apo B从基线至第12周的百分比变化(ITT被估量);非HDL-C从基线至第12周的百分比变化(ITT被估量);总胆固醇从基线至第12周的百分比变化(ITT被估量);计算的LDL-C从基线至第52周的百分比变化(ITT被估量);在第24周达到计算的LDL-C $< 70\text{mg/dl}$ (1.81mmol/l)的患者比例(ITT被估量);第24周达到计算的LDL-C $< 70\text{mg/dl}$ (1.81mmol/l)的患者比例(治疗中被估量);脂蛋白(a)(Lp(a))从基线至第24周的百分比变化(ITT被估量);HDL-C从基线至第24周的百分比变化(ITT被估量);甘油三酯(TG)从基线至第24周的百分比变化(ITT被估量);Apo A1从基线至第24周的百分比变化(ITT被估量);Lp(a)从基线至第12周的百分比变化(ITT被估量);HDL-C从基线至第12周的百分比变化(ITT被估量);空腹TG从基线至第12周的百分比变化(ITT被估量);及Apo A1从基线至第12周的百分比变化(ITT被估量)。Apo,载脂蛋白;HDL-C,高密度脂蛋白胆固醇;ITT,意向治疗;LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇;Lp(a),脂蛋白(a);TG,甘油三酯。

[0127] 研究设计

[0128] COMBO I是一项3期、随机、双盲、安慰剂对照、平行组、多中心、52周的研究。该研究评价了alirocumab作为稳定最大耐受剂量的每日他汀类药物(伴随或不伴随其他稳定降脂治疗)的添加治疗在具有不受控的高胆固醇血症的高风险患者中的功效和安全性(图1A)。

[0129] COMBO II是3期、随机、双盲、活性对照、平行组、多中心的104周研究。该研究招入了具有不受控的高胆固醇血症的高风险患者,所述患者采用稳定最大耐受每日他汀类药物治疗。与COMBO I不同,在安慰剂组,COMBO II将活性治疗组(依折麦布)与双模拟(double-dummy)设计合并(图2B)且不允许患者接受除他汀类药物及他们的随机治疗以外的任何其他降脂治疗。

[0130] 患者选择

[0131] COMBO I和II中的所有患者都具有高胆固醇血症和确定的CHD或CHD风险等同物,其LDL-C是用最大耐受每日剂量的他汀类药物所控制不足的。仅在COMBO I中,还允许患者

在他汀类药物外还接受其他降脂治疗,前提是他汀类药物和其他降脂治疗二者均在筛选拜访前处于稳定剂量至少4周(对于非诺贝特而言为6周);在COMBO II中,他汀类药物不需要在筛选拜访前处于稳定剂量至少4周且不允许其他降脂药物。在筛选时,患者或是具有记录的CVD且LDL-C $\geq$ 70mg/dl ($\geq$ 1.81mmol/l),或是没有记录的CVD且LDL-C $\geq$ 100mg/dl ($\geq$ 2.59mmol/l)。

[0132] “最大耐受剂量”的他汀类药物定义为或是瑞舒伐他汀20mg或40mg每日,阿托伐他汀40mg或80mg每日,或辛伐他汀80mg每日(如果已经采取此剂量 $>$ 1年)。然而,不能耐受上述他汀类药物剂量的患者如果他们采取更低剂量的阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、或辛伐他汀的话依然是适格可纳入的,前提是研究者具有记录备案的其不使用较高剂量的原因。

[0133] COMBO I

[0134] COMBO I研究的纳入标准如下。具有高胆固醇血症和确定的冠心病(CHD)或CHD风险等同物(参见如下定义)且用伴随或不伴随其他降脂治疗(LLT)的最大耐受每日剂量的他汀类药物所控制不足的患者,所述他汀类药物和其他降脂治疗在筛选拜访之前均处于稳定剂量至少4周(对于非诺贝特而言是筛选拜访之前6周)。

[0135] 最大耐受剂量的定义(如下任一均可接受):瑞舒伐他汀20mg或40mg每日,阿托伐他汀40mg或80mg每日,或辛伐他汀80mg每日(如果已经采取此剂量 $>$ 1年)。对不能采取任何上述他汀类药物剂量的患者施以每日阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀的剂量,所述剂量按照研究者的判断或考虑被认为是适合该患者的。可接受患者采取较低他汀类药物剂量的原因的一些实例包括:对较高剂量的不良反应、高龄、身体质量指数(BMI)低、地区实践、当地处方信息、伴随药物和共病情况如葡萄糖耐量受损/空腹血糖受损。

[0136] 确定的CHD定义为记录的CHD病史,包括如下一项或多项:急性心肌梗塞(MI)、沉默型MI、不稳定型心绞痛、冠状动脉血管重建手术(例如经皮冠状动脉介入[PCI]或冠状动脉旁路移植[CABG]手术)和通过侵入或非侵入检查诊断出的临床上显著的CHD(如冠状动脉造影术、使用跑步机的应激测试、应激超声心动图、或核成像)。

[0137] CHD风险等同物包括如下4项标准的一项或多项:1)记录的外周动脉疾病(PAD)(必须满足如下标准之一[a、b、或c]):a)推测的动脉粥样硬化来源的当前间歇性跛行(通过运动产生的下肢肌肉不适,其在10分钟内通过休息而可重现和缓解),以及在休息时的任一腿中的踝臂指数等于或小于0.90,或b)由于动脉粥样硬化疾病导致的间歇性跛行伴有在一条或两条腿中的血管内手术或外科手术的历史,或c)由于动脉粥样硬化疾病导致的严重肢体缺血伴有溶栓,血管内手术或在一条或两条腿的外科手术的历史;2)记录的缺血性中风,伴有持续超过24小时的局灶性缺血性神经功能缺损,其被认为是动脉粥样硬化血栓形成起源。必须进行计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)以排除出血和非缺血性神经疾病;3)记录的慢性肾病,定义为估算的肾小球滤过率(eGFR) $\geq$ 30- $<$ 60ml/min/1.73m²有3个月或更长,包括筛选拜访;和/或4)已知的糖尿病历史及2项或更多项额外的风险因素,包括:a)高血压历史(确认采用抗高血压药物),b)记录的踝-臂指数 $\leq$ 0.90的历史,c)微量白蛋白尿或大量白蛋白尿或在筛选拜访时(第-2周)具有尿液分析检查 $>$ 2+蛋白质的历史,d)前增生性或增生性视网膜病变或针对视网膜病变的激光治疗的历史,和e)已知的过早的CHD家族史(在父亲或兄弟中于55岁之前的CHD;在母亲或姐妹中于65岁之前的CHD)。

[0138] 对满足所有上述纳入标准的患者以如下排除标准进行筛选。

[0139] 与研究方法相关的排除标准如下：患者没有确定的CHD或CHD风险等同物；在具有记录的心血管疾病[CVD]史的患者中在筛选拜访时LDL-C $<70\text{mg/dl}$ ($<1.81\text{mmol/l}$)；在没有记录的CVD史的患者中在筛选拜访时LDL-C $<100\text{mg/dl}$ ($<2.59\text{mmol/l}$)；在筛选拜访前和从筛选至随机化未采取稳定剂量的降脂治疗（包括他汀类药物）至少4周和/或非诺贝特至少6周的那些，如果适用的话；当前正在接受除辛伐他汀、阿托伐他汀、或瑞舒伐他汀之外的他汀类药物；没有每日接受或没有以登记的剂量接受辛伐他汀、阿托伐他汀、或瑞舒伐他汀；高于阿托伐他汀80mg，瑞舒伐他汀40mg或辛伐他汀40mg的每日剂量（接受辛伐他汀80mg >1 年的患者除外，其是适格的）；在筛选拜访的6周内或在筛选和随机化拜访之间使用非诺贝特之外的贝特类；使用可能影响脂质的营养制剂产品或非处方的治疗，其在筛选拜访前或在筛选和随机化拜访之间未以稳定剂量/量使用至少4周；在筛选拜访的4周内或在筛选和随机化拜访之间使用红曲米产品；在筛选拜访（第-2周）前2个月内接受了血浆取出法治疗或计划在研究期间接受血浆取出法治疗的患者；近期（筛选拜访之前3个月内或在筛选和随机化拜访之间）的MI、导致住院治疗的不稳定型心绞痛、PCI、CABG、不受控的心律失常、中风、短暂性脑缺血发作、颈动脉血管重建、针对外周血管疾病的血管内手术或外科干预；研究期间计划经历安排的PCI、CABG、颈动脉或外周血管重建；在筛选拜访或随机化拜访时收缩血压（BP） $>160\text{mmHg}$ 或舒张BP $>100\text{mmHg}$ ；过去12个月内纽约心脏协会（New York Heart Association, NYHA）的III或IV类心力衰竭史；已知的出血性中风史；在筛选拜访时年龄 <18 岁或法定成年年龄，以较大的为准；在筛选拜访前既往未接受降胆固醇饮食指导的患者；新诊断出的（在随机化拜访之前3个月内）或控制不足的（在筛选拜访时糖基化血红蛋白A1c [HbA1c] $>8.5\%$ ）的糖尿病；存在任何临床上显著不受控的已知影响血清脂质或脂蛋白的内分泌疾病（注：如果在筛选之前和筛选到随机化拜访之间剂量稳定至少12周，并且促甲状腺激素（TSH）水平在筛选拜访时在中心实验室的正常范围内的话，可以纳入正在接受甲状腺替代疗法的患者）；在筛选拜访之前12个月内的肥胖治疗手术史；不稳定体重，其定义为筛选拜访之前2个月内变化 $>5\text{kg}$ ；已知的纯合型或杂合型家族性高胆固醇血症（FH）历史；已知的前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9型（PCSK9）功能缺失（即遗传突变或序列变异）病史；使用全身性皮质类固醇，除非其是用作脑垂体/肾上腺疾病的替代疗法在随机化拜访前以稳定方案使用至少6周（注：局部，关节内，经鼻，吸入的和眼部类固醇疗法不视为“全身性的”并且是允许的）；使用连续的雌激素或睾酮激素替代疗法，除非该疗法已经在筛选拜访（第-2周）前过往6周中已经稳定且在研究期间没有改变治疗方案的计划；过往5年内的癌症史，其中充分治疗的基底细胞皮肤癌、鳞状细胞皮肤癌、或原位宫颈癌除外；已知的HIV阳性史；患者在1个月或5个半衰期内（以较长的为准）采取了Alirocumab训练（training）安慰剂试剂盒以外的任何研究药物；患者既往参与过任何Alirocumab或任何其他抗-PCSK9治疗的临床试验；患者在筛选期间撤回了知情同意书（患者不愿意继续或无法返回）。

[0140] 其他排除标准为状况/情况如：在筛选之时鉴定出的任何临床显著异常，其在研究者或任何次级研究者的判断中会妨碍研究的安全完成或约束终点评估，如主要的全身性疾病、预期寿命短的患者；或研究者或任何次级研究者出于任何原因认为不适合本项研究的患者，例如：被视为不能满足特定的实验方案要求（如安排的拜访）的患者；被视为不能基于患者或研究者的想法来施用或耐受长期注射的患者；研究者或任何次级研究者、药剂师、研究合作者、直接涉及实施所述实验方案的其他研究工作人员或其亲属，等等；研究者认为存

在会限制或束缚患者对研究过程的参与的实际或预计的任何其他状况(例如地理的或社会的)。

[0141] 在筛选期间的实验室发现(不包括随机化评估):乙型肝炎表面抗原或丙型肝炎抗体的阳性测验(通过反射测试(reflexive testing)确认);有分娩潜在可能性的女性中的阳性血清 β -人体绒毛膜促性腺激素(hCG)或尿妊娠测验(包括第0周);甘油三酯 $>400\text{mg/dL}$ ($>4.52\text{mmol/L}$)(允许1次重复评估); $\text{eGFR}<30\text{ml/min/1.73m}^2$;丙氨酸转氨酶(ALT)或天冬氨酸转氨酶(AST) $>3\times$ 正常范围上限(ULN)(允许1次重复评估);肌酸磷酸激酶(CPK) $>3\times$ ULN(允许1次重复评估);促甲状腺激素(TSH) $<$ 正常的下限(LLN)或 $>$ ULN。

[0142] 与背景治疗相关的排除标准如下。背景治疗的所有禁忌症或使用警告/注意事项(当适用时),如各自的国家产品标识(National Product Labeling)中所列示的。

[0143] 与alirocumab相关的排除标准如下。已知的对单克隆抗体或所述药物产品的任何组分的超敏感性;怀孕或哺乳期女性;有分娩潜在可能性而没有有效生育控制避孕方法保护的女性和/或不愿意或不能进行孕检的女性。具有分娩潜在可能性的女性必须在筛选和随机化拜访时具有确认的阴性孕检结果。她们必须在研究治疗的整个持续过程使用有效的避孕方法,并同意在指定的拜访时重复尿妊娠测试。应用的方法必须符合用于高效避孕方法的标准,其根据“关于实施药物的人类临床试验和市场许可的非临床安全性研究指南的注意事项”进行。绝经后妇女必须是闭经至少12个月的。

[0144] COMBO II

[0145] COMBO II研究的纳入标准如下。具有高胆固醇血症和确定的CHD或CHD风险等同物(参见如下定义)且用最大耐受稳定每日剂量的他汀类药物在筛选拜访前至少4周所控制不足的患者。

[0146] 最大耐受剂量的定义(如下任一均可接受):瑞舒伐他汀20mg或40mg每日,阿托伐他汀40mg或80mg每日,和辛伐他汀80mg每日(如果已经采取此剂量 >1 年-参见排除标准)。对不能采取任何上述他汀类药物剂量的患者施以每日阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀的剂量,所述剂量按照研究者的判断或考虑被认为是适合该患者的。可接受患者采取较低他汀类药物剂量的原因的一些实例包括:对较高剂量的不良反应、高龄、BMI低、地区实践、当地处方信息、伴随药物和共病情况如葡萄糖耐量受损/空腹血糖受损。

[0147] 确定的CHD包括如下一项或多项:急性MI、沉默型MI、不稳定型心绞痛、冠状动脉血管重建手术(例如PCI或CABG)和通过侵入或非侵入检查诊断出的临床上显著的CHD(如冠状动脉造影术、使用跑步机的应激测试、应激超声心动图、或核成像)。

[0148] CHD风险等同物包括如下4项标准的一项或多项:1)记录的(PAD(必须满足如下标准之一[a、b、或c]):a)推测的动脉粥样硬化来源的当前间歇性跛行,以及在休息时的任一腿中的踝臂指数等于或小于0.90,或b)由于动脉粥样硬化疾病导致的间歇性跛行伴有在一条或两条腿中的血管内手术或外科手术的历史,或c)由于动脉粥样硬化疾病导致的严重肢体缺血伴有溶栓,血管内手术或在一条或两条腿的外科手术的历史;2)记录的既往缺血性中风,伴有持续超过24小时的局灶性缺血性神经功能缺损,其被认为是动脉粥样硬化血栓形成起源。必须进行CT或MRI以排除出血和非缺血性神经疾病;3)记录的CKD,定义为 $\text{eGFR}\geq 30\text{--}<60\text{ml/min/1.73m}^2$ 有3个月或更长,包括筛选拜访;和/或4)已知的糖尿病历史及2项或更多项额外的风险因素:a)高血压历史(确认采用抗高血压药物),b)记录的踝-臂指数 $\leq$

0.90的历史,c)微量白蛋白尿或大量白蛋白尿或在筛选拜访时(第-3周)具有尿液分析检查>2+蛋白质的历史,d)记录的前增生性或增生性视网膜病变或针对视网膜病变的激光疗法的历史,和e)已知的过早的CHD家族史(在父亲或兄弟中于55岁之前的CHD;在母亲或姐妹中于65岁之前的CHD)。

[0149] 对满足所有上述纳入标准的患者以如下排除标准进行筛选。

[0150] 与研究方法相关的排除标准如下。患者没有确定的CHD或CHD风险等同物;在具有记录的CVD史的患者中在筛选拜访时LDL-C<70mg/dl (<1.81mmol/l);在没有记录的CVD史的患者中在筛选拜访时LDL-C<100mg/dl (<2.59mmol/l);从筛选至随机化他汀类药物剂量或剂量方案的变化;当前正在接受除辛伐他汀、阿托伐他汀、或瑞舒伐他汀之外的他汀类药物;没有每日接受或没有以登记的剂量接受辛伐他汀、阿托伐他汀、或瑞舒伐他汀;高于阿托伐他汀80mg,瑞舒伐他汀40mg或辛伐他汀40mg的每日剂量(接受辛伐他汀80mg>1年的患者除外,其是适格的);在筛选拜访之前过往4周内或在筛选和随机化拜访之间使用胆固醇吸收抑制剂(例如依折麦布)、 ω -3脂肪酸(以每日 $\geq$ 1000mg的剂量)、尼克酸、胆汁酸结合价螯合物、或红曲米产品;在筛选拜访之前过往6周内使用贝特类;使用可能影响脂质的营养制剂产品或非处方的治疗,其在筛选拜访前或在筛选和随机化拜访之间未以稳定剂量/量使用至少4周;在筛选拜访之前2个月内接受了血浆取出法治疗或计划在研究期间接受血浆取出法治疗的患者;近期(筛选拜访之前3个月内或在筛选和随机化拜访之间)的MI、导致住院治疗的不稳定型心绞痛、PCI、CABG、不受控的心律失常、中风、短暂性脑缺血发作、颈动脉血管重建、针对外周血管疾病的血管内手术或外科干预;研究期间计划经历安排的PCI、CABG、颈动脉或外周血管重建;在筛选拜访或随机化拜访时收缩BP>160mmHg或舒张BP>100mmHg;过去12个月内NYHA的III或IV类心力衰竭史;已知的出血性中风史;在筛选拜访时年龄<18岁或法定成年年龄,以较大的为准;在筛选拜访前既往未接受降胆固醇饮食指导的患者;新诊断出的(在随机化拜访之前3个月内)或控制不足的(在筛选拜访时糖基化血红蛋白A1c[HbA1c]>9%)的糖尿病;存在任何临床上显著不受控的已知影响血清脂质或脂蛋白的内分泌疾病(注:如果在筛选之前和筛选到随机化拜访之间剂量稳定至少12周,并且TSH水平在筛选拜访时在中心实验室的正常范围内的话,可以纳入正在接受甲状腺替代疗法的患者);在筛选拜访之前12个月内的肥胖治疗手术史;不稳定体重,其定义为筛选拜访之前2个月内变化>5kg;已知的纯合型或杂合型FH历史;已知的PCSK9功能缺失(即遗传突变或序列变异)病史;使用全身性皮质类固醇,除非其是用作脑垂体/肾上腺疾病的替代疗法在随机化拜访前以稳定方案使用至少6周(注:局部,关节内,经鼻,吸入的和眼部类固醇疗法不视为“全身性的”并且是允许的);使用连续的雌激素或睾酮激素替代疗法,除非该疗法已经在筛选拜访前过往6周中已经稳定且在研究期间没有改变治疗方案的计划;过往5年内的癌症史,其中充分治疗的基底细胞皮肤癌、鳞状细胞皮肤癌、或原位宫颈癌除外;已知的阳性HIV测试史;患者在1个月或5个半衰期内(以较长的为准)采取了Alirocumab训练安慰剂试剂盒以外的任何研究药物;患者过往用至少一剂的Alirocumab或任何其他抗-PCSK9单克隆抗体在其他临床试验中进行过治疗;患者在筛选期间撤回了知情同意书(患者不愿意继续或无法返回)。

[0151] 其他排除标准为状况/情况如:在筛选之时鉴定出的任何临床显著异常,其在研究者或任何次级研究者的判断中会妨碍研究的安全完成或约束终点评估,如主要的全身性疾

病、预期寿命短的患者；或研究者或任何次级研究者出于任何原因认为不适合本项研究的患者，例如：被视为不能满足特定的实验方案要求（如安排的拜访）的患者；被视为不按照患者或研究者的想法来施用或耐受长期注射的患者；研究者或任何次级研究者、药剂师、研究合作者、直接涉及实施所述实验方案的其他研究工作人员或其亲属，等等；研究者认为存在会限制或束缚患者对研究过程的参与的实际或预计的任何其他状况（例如地理的或社会的）。

[0152] 在筛选期间的实验室发现（不包括随机化评估）：乙型肝炎表面抗原或丙型肝炎抗体的阳性测验；有分娩潜在可能性的女性中的阳性血清 β -hCG或尿妊娠测验（包括第0周）；甘油三酯 $>400\text{mg/dL}$ ($>4.52\text{mmol/L}$)（允许1次重复评估）； $\text{eGFR}<30\text{ml/min/1.73m}^2$ ；ALT或AST $>3\times\text{ULN}$ （允许1次重复评估）；CPK $>3\times\text{ULN}$ （允许1次重复评估）；TSH $<\text{LLN}$ 或 $>\text{ULN}$ （允许1次重复评估）。

[0153] 活性比较物和强制背景治疗相关的排除标准如下。依折麦布的所有禁忌症或使用警告/注意事项（当适用时），如各自的国家产品标识中所列示的；背景他汀类药物的所有禁忌症或使用警告/注意事项（当适用时），如各自的国家产品标识中所列示的。

[0154] 与alirocumab相关的排除标准如下。已知的对单克隆抗体或所述药物产品的任何组分的超敏感性；怀孕或哺乳期女性；有分娩潜在可能性而没有受高校生育控制方法保护的女性和/或不愿意或不能进行孕检的女性。具有分娩潜在可能性的女性必须在筛选和随机化拜访时具有确认的阴性孕检结果。她们必须在研究治疗的整个持续过程使用有效的避孕方法，并在最后一次摄入研究药物后使用10周（注射或胶囊，以后到的为准），并同意在指定的拜访时重复尿妊娠测试。（应用的避孕方法必须符合用于高效避孕方法的标准，其根据“关于实施药物的人类临床试验和市场许可的非临床安全性研究指南的注意事项”进行。绝经后妇女必须是闭经至少12个月的）。

[0155] 研究步骤

[0156] 满足入选标准的患者在随机化前进入多达2（COMBO I）或3（COMBO II）周的筛选期。在筛选期间，患者完成知情同意，进一步评估包含/排除标准，收集患者信息，并训练患者使用自动注射装置。此外，获取生命体征，进行12导联心电图，并获得空腹血液和尿液样品用于分析。从筛选拜访在整个研究中评估AE。

[0157] COMBO I

[0158] 通过1) 心肌梗塞（MI）或缺血性中风的既往史，和2) 他汀类药物治疗的强度，将合格的患者随机化（alirocumab:安慰剂为2:1）分层，以确保组间这些因素之间的平衡。随机化后，患者进入52周的双盲治疗期。除了现有的他汀类药物和其他现有的降脂治疗（如果合适的话）外，被随机化至alirocumab的患者从随机化到第12周每2周（Q2W）接受75-mg皮下（SC）剂量，使用自动注射器以单次1ml注射进行。随机化至安慰剂的患者从同样的自动注射器接受1ml SC安慰剂注射。

[0159] 在第12周，如果第8周LDL-C $\geq 70\text{mg/dL}$ (1.81mmol/L)，则将随机化至alirocumab的患者向上滴定至150mg Q2W。为了保持盲化，不向患者和研究者通知第8周LDL-C水平（或随机化后的任何脂质值）；以自动化和盲化的方式进行剂量的继续或向上滴定。150mg Q2W剂量的alirocumab还以1ml溶液在自动注射器中施用。

[0160] 在随机化时以及随后在第4、8、12、16、24、36和52周（治疗拜访结束时）时安排治疗

期间的现场患者评估(图1A)。在治疗期后是8周的随访期。

[0161] COMBO II

[0162] 以针对1) MI或缺血性中风的既往史, 2) 他汀类药物治疗的强度和3) 地理区域的分层, 将适格的患者随机化(alirocumab: 依折麦布为2:1), 以确保组间这些因素之间的平衡。随机化后, 患者进入104周的双盲、双模拟治疗期。将患者随机化至alirocumab 75mg SC Q2W加用于依折麦布的安慰剂每日口服(P0) 或用于alirocumab SC Q2W的安慰剂加依折麦布每日10mg P0。在第12周, 如果第8周LDL-C $\geq$ 70mg/dl (1.81mmol/l), 则将随机化至alirocumab的患者向上滴定至150mg Q2W

[0163] 从随机化至第104周(治疗拜访结束时) 以定期间隔安排现场患者评估(图1B)。在治疗期后是8周的随访期。

[0164] COMBO I和II

[0165] 在两项研究中, 患者都被要求保持稳定的饮食(国家胆固醇教育项目成人治疗小组III治疗性生活方式改变饮食或等同物), 并且每日他汀类药物剂量应该在从筛选到随访的整个研究持续时间是稳定的。仅在特殊情况下允许对他汀类药物(以及在COMBO I的情况下, 允许其它背景降脂治疗) 进行修饰。

[0166] 安全性评估

[0167] 两项研究的安全性评估均如下。通过不良事件(AE) 报告(包括判定的心血管事件), 实验室分析和生命体征测量来评估安全性。因为他汀类药物基础上的PCSK9抑制的降LDL-C效果是未知的, 所以许多AE定义为特别感兴趣的并加以监测的, 包括丙氨酸转氨酶异常, 过敏事件, 溶血性贫血, 怀孕, 研究药物过量, 神经学事件, 眼科事件和局部注射部位反应。基于对既往的临床试验的回顾, 与监管机构和数据监测委员会的通信, 在本研究中使用单克隆抗体, 和药物施用途径, 来确定AE为特别感兴趣的。

[0168] 安全性分析如下。基于安全性群体(所有接受至少1剂或部分剂量的研究治疗的随机化患者) 描述性地报告AE(包括判定的心血管事件), 实验室参数和生命体征。安全性分析集中于治疗紧急性AE时期, 其定义为从研究产品的第一次双盲给药到最后一次双盲给药+70天(10周) 的时间。

[0169] 安全性: 由患者报告或由研究者记录的治疗紧急性不良事件(TEAE), 严重不良事件(SAE), 导致治疗中止的TEAE, 特别感兴趣的AE(局部注射部位反应, 过敏事件, 选择的神经学事件和具有判定结果的心血管事件), 实验室参数中PCSA(潜在的临床显著异常) 的发生, 糖尿病或葡萄糖控制受损的特异性分析和2个连续LDL-C $<$ 25mg/dL (0.65mmol/L) 的患者。

[0170] COMBO I: 统计学方法

[0171] 样本量确定

[0172] 最终总样本量为306, 其随机比率为2:1(alirocumab 204: 安慰剂102)。

[0173] Combo I: 分析人群

[0174] 主要功效分析人群为意向治疗(ITT) 人群, 其定义为具有可评价的主要功效终点的所有随机化患者, 即具有可用的基线计算的LDL-C值以及直至第24周(包括所有治疗中和脱离治疗的计算的LDL-C) 的分析窗口之一内的至少一个可用的计算的LDL-C值那些。

[0175] 次要功效分析人群是改良的意向治疗(mITT) 人群, 其定义为所有这样的随机化患

者,所述患者服用至少一个剂量或部分剂量的双盲研究药物产品 (IMP) 并且在基线处、以及在功效治疗期期间直至第24周的分析窗口之一内具有可用的计算的LDL-C值。功效治疗期定义为从第一次双盲IMP施用直至最后一次双盲注射后21天的时间。

[0176] 安全性人群包括所有接受了至少一个剂量或部分剂量的双盲IMP的随机化的患者。

[0177] Combo I: 功效分析

[0178] 使用ITT方法 (基于上文定义的ITT人群) 进行功效终点的初步分析, 包括所有脂质数据, 不论患者是否继续治疗。这对应于ITT被估量, 其针对主要和关键次要终点而定义。此外, 还使用治疗中方法 (基于上文定义的mITT人群) 进行分析, 包括在功效治疗期期间收集的脂质数据。这对应于关键次要终点的治疗中被估量。

[0179] ITT方法分析了所有患者, 不管他们对治疗的依从性如何; 它评估了治疗策略的益处, 并尽可能多地反映了患者人群中的效果。治疗中方法分析了治疗的效果, 其限于患者实际接受治疗持续的时期。它评估了在依从治疗直至认定的时间点的患者中治疗会获得的益处。

[0180] 功效分析根据治疗按照随机化来进行。

[0181] 将所有测量 (安排的或非安排的, 空腹或非空腹的) 分配至分析窗口, 以便提供第4周到第52周时间点的评估。

[0182] 对于主要功效分析 (ITT方法), 使用具有重复测量的混合效应模型 (MMRM) 方法来分析计算的LDL-C从基线至第24周的百分比变化。使用可获得自第4周到第52周分析窗口的所有基线后数据, 并且由MMRM对缺失的数据加以考量。该模型包括治疗组 (安慰剂对alirocumab), 随机化层 (根据IVRS), 时间点 (第4周至第52周), 随时间点的治疗相互作用和随时间点的层相互作用的固定分类效应, 以及基线LDL-C值和随时间点的基线值相互作用的连续固定协变量。该模型在第24周提供了两个治疗组的基线调整的最小二乘均值 (LS均值) 估计值及其相应的标准误差和95%置信区间。为了比较alirocumab与安慰剂组, 使用适当的语句 (statement) 来测试这些估计值在5% α 水平的差异。

[0183] 定义了分层程序以测试关键次要终点, 同时控制多重性 (使用关键次要终点的上述次序)。第一个关键次要终点是使用治疗中方法的计算的LDL-C从基线至第24周的百分比变化。

[0184] 使用与主要终点相同的MMRM模型来分析预期具有正态分布的连续次级变量 (即除TG和Lp (a) 之外的脂质)。使用用于处理缺失值的多重估算方法来分析预期具有非正态分布的连续终点 (即TG和Lp (a)), 随后是使用M-估计 (使用SAS ROBUSTREG程序) 的以目的终点作为响应变量的稳固回归模型, 其中治疗组、随机化层 (按照IVRS) 和相应的基线值作为比较治疗效果的效果。提供了两个治疗组的均值, 以及这些估计值的差异, 以及它们相应的SE、95%CI和p值的组合估计值 (通过SAS MIANALYZE程序)。

[0185] 使用用于处理缺失值的多重归因方法来分析二元次要功效终点, 然后进行分层逻辑回归, 以治疗组作为主效应而相应的基线值作为协变量, 通过随机化因子 (按照IVRS) 分层。提供了优势比对比安慰剂, 95%CI和p值的组合估计值 (通过SAS MIANALYZE程序)。

[0186] Combo I: 安全性分析

[0187] 安全性分析是描述性的, 根据实际接受的治疗对安全性人群进行。对于TEAE和

PCSA,安全性分析集中于TEAE时期,其定义为从第一剂的双盲IMP直至最后一次双盲注射后70天的时间。实验室数据和随时间的生命体征的分析在直至最后一次IMP注射之后21天的时间进行。

[0188] COMBO I:结果

[0189] 患者责任

[0190] 316名随机化患者中,alirocumab组中的2名患者未进行治疗,并且因此未纳入安全性人群中。5名随机化患者未纳入至ITT人群中(直到第24周有一个分析窗口内无LDL-C值)。7名随机化患者从mITT人群排除(在功效治疗期期间,从ITT人群排除的患者以及在直至第24周的分析窗口之一内没有LDL-C值的患者)。

[0191] 表1-分析人群

[0192]

	Alirocumab 75		
	安慰剂	Q2W/上调150 Q2W	所有
随机化人群	107 (100%)	209 (100%)	316 (100%)
功效人群			
意向治疗(ITT)	106 (99.1%)	205 (98.1%)	311 (98.4%)
改良的意向治疗(mITT)	105 (98.1%)	204 (97.6%)	309 (97.8%)
安全性人群	107	207	314

[0193] 注:安全性人群患者根据实际接受的治疗(按照治疗)而制表。

[0194] 对于其他人群,患者根据其随机化治疗而制表。

[0195] 在alirocumab组中,在第12周后接受至少一次注射191名患者中,32名(16.8%)患者在第12周接受了从alirocumab 75mg Q2W至150mg Q2W的盲法自动向上滴定。

[0196] COMBO I:研究处置

[0197] 在适格性筛选的640名患者中,316名随后被随机随机化到alirocumab(209)或安慰剂(107)。在316名随机化患者中,2名(alirocumab)未接受治疗;231名(73.1%)完成了52周研究治疗(75名安慰剂;156名alirocumab);311名(98.4%)包括ITT人群(106名安慰剂;205名alirocumab,5名患者缺失LDL-C水平);309名患者包括治疗中人群(105名安慰剂;204名alirocumab),及314名患者包括安全人群(107名安慰剂;207名alirocumab)。

[0198] 在52周双盲期间,治疗组之间对于研究药物(接受 $\geq 80\%$ 安排的注射)的依从性(98%alirocumab;99%安慰剂)是相似的。基于第8周LDL-C水平 $\geq 70\text{mg/dL}$,32/191名患者(16.8%)在第12周时将他们的alirocumab剂量增加至每2周皮下150mg(在第12周后至少1次注射的患者中)。

[0199] 在第52周之前,安慰剂组中的32名(29.9%)随机化患者和alirocumab组中的51名(24.4%)随机化患者的双盲IMP过早中止。研究治疗中止的主要原因是“其他原因”和不良事件。这些“其他原因”包括如下:患者没有符合完成治疗的标准,这是由于错过/超出第50周注射窗口或超出第52周拜访窗口(17名患者),受试者退出且没有另外指定(8名患者),地

点关闭(4名患者),猝死/死亡(3名患者)(在死亡前没有研究者决定停止治疗),杂项(2名患者)。

[0200] COMBO I:人口特征概述

[0201] alirocumab组中基线处的人口统计学特征,疾病特征和脂质参数与安慰剂组相比是基本相似的。基线人口统计学特征示于表2。基线脂质药物和脂质水平示于表3。CHD的定义包括心肌梗塞(MI),沉默型MI,不稳定型心绞痛,冠状动脉血管重建,或通过侵入或非侵入检查诊断出的临床上显著的CHD。CHD风险等同物包括外周动脉疾病,缺血性中风,慢性肾病(估算的肾小球滤过率 ≥ 30 至 $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2 \geq 3$ 个月),或糖尿病联合2项或更多项额外的风险因素(高血压,踝-臂指数 ≤ 0.90 ,微量白蛋白尿或大量白蛋白尿,具有尿液分析检查 $>2+$ 蛋白质,视网膜病变,或过早的CHD家族史[父亲/兄弟中 <55 岁或母亲/姐妹中 <65 岁])。

[0202] 在alirocumab组中,女性患者和患有2型糖尿病患者的比例在数字上较高。类似地,安慰剂组中较高百分比的患者使用除他汀类药物之外的其他LLT(49.5%,对比alirocumab组中为38.3%)。然而,治疗组之间的这些差异未发现统计学显著性。

[0203] 除了1名患者以外,所有患者均接受他汀类药物治疗,57.6%的患者接受高强度他汀类药物(阿托伐他汀40至80mg每日或瑞舒伐他汀20至40mg每日)而8.2%在他汀类药物之外还接受依折麦布。在基线处均值(SD)计算的LDL-C为102.2(31.6)mg/dL(2.646(0.820)mmol/L)。大约78%的随机化人群具有冠心病(CHD)史(表5)。

[0204] 各个治疗组的注射暴露相似,平均暴露为46周。在alirocumab组中,在第12周后接受至少一次注射的191名患者中,32名(16.8%)患者在第12周时以盲化方式接受了从alirocumab 75mg Q2W至150mg Q2W的自动向上滴定。

[0205] 表2-基线人口统计学特征

[0206]

特征	Alirocumab (N=209)	安慰剂 (N=107)	对比安慰剂的P值†
年龄, 岁, 均值(SD)	63.0 (9.5)	63.0 (8.8)	0.77
男性, % (n)	62.7% (131)	72.0% (77)	0.11
种族			0.61
白人, % (n)	81.3% (170)	82.2% (88)	
黑人或非裔美国人	16.3% (34)	15.9% (17)	
民族			0.44
西班牙裔/拉丁裔	12.0% (25)	8.4% (9)	
BMI, kg/m^2 , 均值(SD)	32.6 (6.3)	32.0 (7.0)	0.23
CHD史, % (n)	78.5% (164)	77.6% (83)	0.97
高血压, % (n)	88.5% (185)	88.8% (95)	0.91
2型糖尿病, % (n)	45.0% (94)	39.3% (42)	0.39

[0207] 所有患者均采用背景最大耐受性他汀类药物±其他LLT。†比较治疗组之间的基线数据的P值用于描述性目的,作为筛选工具,使用Fisher精确检验用于定性数据和Wilcoxon评分(Kruskal-Wallis检验)的渐近(asymptotic)单因素ANOVA检验用于连续数据。

[0208] 表3-基线脂质药物和脂质水平

[0209]

所有患者均采用背景最大耐受性他汀类药物 ± 其他 LLT	Alirocumab (N=209)	安慰剂 (N=107)	对比安慰剂的 P 值†
任何他汀类药物 [†] , % (n)	99.5% (208)	100% (107)	1.00
筛选时的高剂量他汀类药物 ^{††} , % (n)	61.7% (129)	64.5% (69)	0.71
其他 LLT [‡] , % (n)	38.3% (80)	49.5% (53)	0.07
依折麦布, % (n)	7.2% (15)	10.3% (11)	0.46
LDL-C, 计算的	100.2 (29.5)	106.0 (35.3)	0.42
中值 (IQR)	98.0 (81.0;114.0)	97.0 (86.0;120.0)	
LDL-C, 测量的 ^{‡‡}	94.8 (29.3)	100.2 (34.4)	0.41
非 HDL-C	130.0 (34.0)	133.4 (39.8)	0.72
Apo B	90.8 (21.4)	91.4 (24.1)	0.98
Lp(a), 中值(IQR)	31.0 (8;81)	38.0 (10;70)	0.70
空腹 TG, 中值(IQR)	130.0 (92;189)	123.0 (95;177)	0.57
HDL-C	48.3 (14.4)	48.8 (12.7)	0.46

[0210] 表4-疾病特征和其他相关基线数据-随机化人群

[0211]

	Alirocumab 75		
	安慰剂 (N=107)	Q2W/上调150 Q2W (N=209)	所有 (N=316)
自高胆固醇血症诊断的时间 (年)			
数目	107	209	316
均值(SD)	10.60(7.98)	11.20 (8.01)	10.99 (7.99)
中值	9.70	10.05	9.84
最小 : 最大	0.2 : 42.4	0.4 : 46.1	0.2 : 46.1
高脂蛋白血症的Fredrickson分类			
数目	99	188	287
IIa	42 (39.3%)	83 (39.7%)	125(39.6%)
IIb	56 (52.3%)	96 (45.9%)	152(48.1%)
IV	1 (0.9%)	9 (4.3%)	10 (3.2%)

[0212] 有4名患者没有完整记录的CHD或CHD风险等同物。

[0213] 表5-特别感兴趣的病史:心血管历史和风险因素-随机化人群

[0214]

	安慰剂 (N=107)	Alirocumab 75 Q2W/上 调150 Q2W (N=209)	所有 (N=316)
任何心血管历史/风险因素	106 (99.1%)	206 (98.6%)	312 (98.7%)
冠心病 ^a	83(77.6%)	164(78.5%)	247(78.2%)
急性心肌梗塞	47 (43.9%)	83 (39.7%)	130 (41.1%)
沉默型心肌梗塞	2 (1.9%)	12 (5.7%)	14 (4.4%)
不稳定型心绞痛	20 (18.7%)	34 (16.3%)	54 (17.1%)
冠状动脉血管重建手术	60 (56.1%)	133 (63.6%)	193 (61.1%)
其他临床上显著的CHD ^b	14 (13.1%)	38 (18.2%)	52 (16.5%)
与1个或多个共病(高血压、糖尿病或中度CKD)相关 和/或与其他CVD(缺血性中风, PAD)相关的CHD	76 (71.0%)	150 (71.8%)	226 (71.5%)
冠心病风险等同物 ^a	51 (47.7%)	85 (40.7%)	136 (43.0%)
缺血性中风	6 (5.6%)	21 (10.0%)	27 (8.5%)
外周动脉疾病	8 (7.5%)	3 (1.4%)	11 (3.5%)
中度慢性肾病	24 (22.4%)	37 (17.7%)	61 (19.3%)
已知的糖尿病历史及2个或更多个额外风险因素	25 (23.4%)	42 (20.1%)	67 (21.2%)

[0215]

至少2个CHD风险等同物或1个与高血压或糖尿病相
关的CHD风险等同物

50 (46.7%) 82 (39.2%) 132 (41.8%)

[0216] 注:患者可划入数个类别。

[0217] ^a根据e-CRF中预列出的项目。[0218] ^b通过侵入式或非侵入式测试诊断。[0219] PAD定义为间歇性跛行伴随踝-臂指数 ≤ 0.90 或伴随周围血管重建程序/手术或严重肢体缺血

[0220] 伴随周围血管重建程序/手术或溶栓。

[0221] 表6-特别感兴趣的病史:其他特别感兴趣的病史-随机化人群

[0222]

	Alirocumab 75		
	安慰剂	Q2W/上调150 Q2W	所有
	(N=107)	(N=209)	(N=316)
其他特别感兴趣的病史	102 (95.3%)	202 (96.7%)	304 (96.2%)
高血压 ^a	95 (88.8%)	185 (88.5%)	280 (88.6%)
1型糖尿病 ^a	0	0	0
2型糖尿病 ^a	42 (39.3%)	94 (45.0%)	136 (43.0%)
过早冠心病的家族史 ^a	37 (34.6%)	72 (34.4%)	109 (34.5%)
2型糖尿病的家族史 ^a	31 (29.0%)	60 (28.7%)	91 (28.8%)
更年期(女性) ^a	23 (21.5%)	67 (32.1%)	90 (28.5%)

[0223] ^a根据e-CRF中预列出的项目。

[0224] 注：患者可划入数个类别。

[0225] 表7-随机化时的背景LMT-随机化人群

[0226]

	Alirocumab 75		
	安慰剂	Q2W/上调150 Q2W	所有
	(N=107)	(N=209)	(N=316)
任何他汀类药物	107 (100%)	208 (99.5%)	315 (99.7%)
采取高强度他汀类药物	60 (56.1%)	122 (58.4%)	182 (57.6%)
阿托伐他汀每日剂量(mg)	34 (31.8%)	70 (33.5%)	104 (32.9%)
10	0	2 (1.0%)	2 (0.6%)
20	5 (4.7%)	4 (1.9%)	9 (2.8%)
40	17 (15.9%)	40 (19.1%)	57 (18.0%)
80	12 (11.2%)	24 (11.5%)	36 (11.4%)
其他剂量	0	0	0
瑞舒伐他汀每日剂量(mg)	34 (31.8%)	66 (31.6%)	100 (31.6%)
5	1 (0.9%)	3 (1.4%)	4 (1.3%)
10	1 (0.9%)	5 (2.4%)	6 (1.9%)

[0227]

	Alirocumab 75		
	安慰剂 (N=107)	Q2W/上调150 Q2W (N=209)	所有 (N=316)
20	16 (15.0%)	33 (15.8%)	49 (15.5%)
40	15 (14.0%)	25 (12.0%)	40 (12.7%)
其他剂量	1 (0.9%)	0	1 (0.3%)
辛伐他汀每日剂量(mg)	39 (36.4%)	71 (34.0%)	110 (34.8%)
10	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
20	9 (8.4%)	16 (7.7%)	25 (7.9%)
40	21 (19.6%)	45 (21.5%)	66 (20.9%)
80	9 (8.4%)	8 (3.8%)	17 (5.4%)
其他剂量	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
除他汀类药物以外的任何LMT ^a	53 (49.5%)	80 (38.3%)	133 (42.1%)
除营养制品外的任何LMT	46 (43.0%)	68 (32.5%)	114 (36.1%)
依折麦布	11 (10.3%)	15 (7.2%)	26 (8.2%)
营养制品	9 (8.4%)	15 (7.2%)	24 (7.6%)

[0228] ^a与或不与他汀类药物组合。

[0229] 高强度对应于阿托伐他汀40至80mg每日或瑞舒伐他汀20至40mg每日。

[0230] 表8-基线处的脂质功效参数-以常规单位的定量概述-随机化人群

[0231]

	Alirocumab 75		
	安慰剂 (N=107)	Q2W/上调150 Q2W (N=209)	所有 (N=316)
计算的LDL-C (mg/dL)			
数目	107	209	316
均值(SD)	106.0 (35.3)	100.2 (29.5)	102.2 (31.6)
中值	97.0	98.0	97.0
Q1 : Q3	86.0 : 120.0	81.0 : 114.0	82.0 : 115.0
最小 : 最大	61 : 256	33 : 240	33 : 256
测量的LDL-C (mg/dL)			
数目	70	138	208
均值(SD)	100.2 (34.4)	94.8 (29.3)	96.6 (31.2)
中值	92.0	91.0	91.5
Q1 : Q3	75.0 : 119.0	76.0 : 109.0	75.5 : 110.0
最小 : 最大	53 : 238	28 : 239	28 : 239
非HDL-C (mg/dL)			

[0232]

数目	107	209	316
均值(SD)	133.4 (39.8)	130.0 (34.0)	131.1 (36.0)
中值	125.0	125.0	125.0
Q1 : Q3	106.0 : 147.0	103.0 : 149.0	104.5 : 148.5
最小 : 最大	79 : 304	61 : 270	61 : 304
总-C (mg/dL)			
数目	107	209	316
均值(SD)	182.3 (39.6)	178.3 (35.7)	179.7 (37.0)
中值	176.0	173.0	174.0
Q1 : Q3	156.0 : 204.0	151.0 : 199.0	154.0 : 200.5
最小 : 最大	119 : 348	119 : 316	119 : 348
HDL-C (mg/dL)			
数目	107	209	316
均值(SD)	48.8 (12.7)	48.3 (14.4)	48.5 (13.8)
中值	47.0	46.0	46.0
Q1 : Q3	40.0 : 55.0	39.0 : 56.0	39.0 : 55.0
最小 : 最大	26 : 98	17 : 109	17 : 109
空腹TG (mg/dL)			
数目	106	209	315
均值(SD)	140.3 (64.3)	151.2 (93.2)	147.5 (84.6)
中值	123.0	130.0	127.0
Q1 : Q3	95.0 : 177.0	92.0 : 189.0	92.0 : 186.0
最小 : 最大	52 : 431	35 : 999	35 : 999
脂蛋白-(a) (mg/dL)			
数目	101	191	292
均值(SD)	49.4 (48.3)	49.6 (51.0)	49.5 (50.0)
中值	38.0	31.0	33.0
Q1 : Q3	10.0 : 70.0	8.0 : 81.0	9.5 : 79.5
最小 : 最大	2 : 184	2 : 248	2 : 248
Apo-B (mg/dL)			
数目	101	191	292
均值(SD)	91.4 (24.1)	90.8 (21.4)	91.0 (22.3)
中值	88.0	87.0	87.5
Q1 : Q3	76.0 : 103.0	75.0 : 105.0	76.0 : 105.0
最小 : 最大	50 : 194	51 : 166	50 : 194

[0233]

Apo-A1 (mg/dL)

数目	101	191	292
均值(SD)	145.1 (23.7)	143.1 (25.0)	143.8 (24.5)
中值	141.0	142.0	141.5
Q1 : Q3	129.0 : 161.0	125.0 : 157.0	128.0 : 158.0
最小 : 最大	96 : 217	69 : 262	69 : 262

Apo-B/Apo-A1 (比率)

数目	101	191	292
均值(SD)	0.647 (0.207)	0.653 (0.192)	0.651 (0.197)
中值	0.620	0.620	0.620
Q1 : Q3	0.520 : 0.720	0.520 : 0.760	0.520 : 0.740
最小 : 最大	0.30 : 1.52	0.30 : 1.70	0.30 : 1.70

总-C/HDL-C (比率)

数目	107	209	316
均值(SD)	3.934 (1.199)	3.931 (1.211)	3.932 (1.205)
中值	3.711	3.750	3.750
Q1 : Q3	3.052 : 4.474	3.096 : 4.500	3.076 : 4.474
最小 : 最大	2.05 : 7.91	1.87 : 10.59	1.87 : 10.59

[0234] 在初始方案中没有安排收集测量的LDL-C,并且在修正中添加。因此,与计算的LDL-C值相比,测量的LDL-C值可用于较少的患者。

[0235] COMBO I:剂量及持续时间

[0236] 各治疗组的注射暴露是相似的,平均暴露约46周。在alirocumab组中,在第12周后接受至少一次注射的191名患者中,32名(16.8%)患者在第12周时以盲化方式接受了从alirocumab 75mg Q2W至150mg Q2W的自动向上滴定。

[0237] COMBO I:主要功效终点

[0238] ITT分析包括直至第52周的治疗中和脱离治疗收集的所有LDL-C值。主要终点(计算的LDL-C从基线至第24周的百分比变化)分析是基于ITT人群上的MMRM模型提供的,其使用第24周时的LS均值估计值来提供。alirocumab组中的16名(7.8%)患者和安慰剂组中的9名(8.5%)患者在第24周没有计算的LDL-C值。这些缺失值由MMRM模型加以考量。

[0239] 主要终点分析的结果示于表9,以mmol/L和mg/dL表示。

[0240] 与安慰剂组(对比基线的LS均值为-2.3%)相比,在alirocumab组(对比基线的LS均值为-48.2%)中观察到了LDL-C自基线至第24周的百分比变化的统计学上显著的降低(对比安慰剂的LS均值差异为-45.9%, $p<0.0001$)。

[0241] 在alirocumab组中,从第4周至第52周观察到了LDL-C自基线的降低。

[0242] 在alirocumab组中观察到LDL-C减少随时间的轻微降低(对比基线的LS均值在第52周为-42.5,对比在第48周为-48.2),这可能是由于在第52周的治疗中止的数目比第24周高,因此,在第52周包括更高数目的治疗后LDL-C(在第52周时为8.8%,对比在第24周时为

3.9%)。

[0243] 实际上,当仅考虑治疗中LDL-C时,治疗效果从第24周到第52周是稳定的(参见图3),而当治疗后LDL-C也纳入时,观察到轻微降低(参见图2)。

[0244] 表9-在第24周时计算的LDL-C和其他脂质参数自基线的百分比变化(ITT或治疗中分析,如所示的)

[0245]

所有患者均处于最大耐受他汀类药物± 其他 LLT	Alirocumab	安慰剂	Alirocumab对比安慰剂		
			LS均值差 异(SE) %	95% CI	p值
ITT	n = 205	n = 106			
基线, mg/dL (均值(SD))	100.3 (29.7)	104.6 (32.3)			
中值	98.0	96.5			
最小:最大	33:240	61:243			
LS均值(SE)在第24周自基线的变化(%)	-48.2 (1.9)	-2.3 (2.7)	-45.9 (3.3)	-52.5至-39.3	< 0.0001
治疗中	n = 204	n = 105			
基线, mg/dL	99.8 (29.0)	105.0 (32.2)			
最小:最大	33:240	61:243			
LS均值(SE)在第24周自基线的变化(%)	-50.7 (1.9)	-0.8 (2.6)	-49.9 (3.2)	-56.2至-43.6	< 0.0001

[0246] 表10-随时间的计算的LDL-C-ITT分析-ITT人群

[0247]

		Alirocumab 75 Q2W/上调150			
		安慰剂		Q2W	
		(N=106)		(N=205)	
计算的LDL-C	值	自基线的变	自基线的百	自基线的变	自基线的百
		化	分比变化	化	分比变化

[0248]

LS均值(SE) (mmol/L)

基线 ^a	2.709 (0.081)	NA	NA	2.597 (0.054)	NA	NA
第4周	2.524 (0.062)	-0.112 (0.062)	-2.3 (2.4)	1.327 (0.045)	-1.308 (0.045)	-50.6 (1.7)
第8周	2.592 (0.060)	-0.043 (0.060)	-0.4 (2.4)	1.264 (0.043)	-1.372 (0.043)	-51.6 (1.7)
第12周	2.643 (0.071)	0.007 (0.071)	1.1 (2.5)	1.428 (0.051)	-1.207 (0.051)	-46.3 (1.8)
第16周	2.595 (0.069)	-0.041 (0.069)	0.6 (2.6)	1.291 (0.049)	-1.345 (0.049)	-50.5 (1.9)
第24周	2.533 (0.073)	-0.102 (0.073)	-2.3 (2.7)	1.332 (0.052)	-1.303 (0.052)	-48.2 (1.9)
第36周	2.464 (0.078)	-0.172 (0.078)	-5.3 (3.4)	1.411 (0.057)	-1.225 (0.057)	-44.8 (2.5)
第52周	2.586 (0.090)	-0.049 (0.090)	0.5 (3.6)	1.483 (0.063)	-1.153 (0.063)	-42.5 (2.5)

LS均值(SE) (mg/dL)

基线 ^a	104.6 (3.1)	NA	NA	100.3 (2.1)	NA	NA
第4周	97.5 (2.4)	-4.3 (2.4)	-2.3 (2.4)	51.2 (1.7)	-50.5 (1.7)	-50.6 (1.7)
第8周	100.1 (2.3)	-1.7 (2.3)	-0.4 (2.4)	48.8 (1.7)	-53.0 (1.7)	-51.6 (1.7)
第12周	102.0 (2.8)	0.3 (2.8)	1.1 (2.5)	55.1 (2.0)	-46.6 (2.0)	-46.3 (1.8)
第16周	100.2 (2.7)	-1.6 (2.7)	0.6 (2.6)	49.8 (1.9)	-51.9 (1.9)	-50.5 (1.9)
第24周	97.8 (2.8)	-3.9 (2.8)	-2.3 (2.7)	51.4 (2.0)	-50.3 (2.0)	-48.2 (1.9)
第36周	95.1 (3.0)	-6.6 (3.0)	-5.3 (3.4)	54.5 (2.2)	-47.3 (2.2)	-44.8 (2.5)
第52周	99.9 (3.5)	-1.9 (3.5)	0.5 (3.6)	57.2 (2.4)	-44.5 (2.4)	-42.5 (2.5)

[0249] ^a基线用均值和标准误差描述

[0250] 注：最小二乘 (LS) 均值，标准误差 (SE) 和p值获取自MMRM (具有重复测量的混合效应模型) 分析。模型包括治疗组、按照IVRS的随机分层、时间点、随时间点的治疗的相互作用、随时间点的层的相互作用的固定分类效应，以及基线LDL-C值和随时间点的基线LDL-C值的相互作用的连续固定协变量。

[0251] MMRM模型和基线描述在这样的患者上运行，所述患者在模型中使用的分析窗口至少之一中在具有基线值和基线后的值。

[0252] COMBO I：关键次要功效终点

[0253] 表11按照分层顺序总结了关键次要终点的分析结果。根据第24周 (ITT被估量) 的HDL-C终点的分层测试程序，所有关键次要终点都是统计学上显著的。在第24周 (ITT被估量) 的空腹TG终点没有达到统计学显著性。

[0254] 表11-关键次要功效终点

[0255]

终点	分析	结果	P值
计算的LDL-C - 从基线至第24周的百分比变化	治疗中	对比安慰剂的LS均值差异为-49.9%	<0.0001
计算的LDL-C - 从基线至第12周的百分比变化	ITT	对比安慰剂的LS均值差异为-47.4%	<0.0001
计算的LDL-C - 从基线至第12周的百分比变化	治疗中	对比安慰剂的LS均值差异为-49.3%	<0.0001

[0256]

Apo-B - 从基线至第24周的 百分比变化	ITT	对比安慰剂的LS均值差异 为-35.8%	<0.0001
Apo-B - 从基线至第24周的 百分比变化	治疗中	对比安慰剂的LS均值差异 为-37.5%	<0.0001
非HDL-C - 从基线至第24周 的百分比变化	ITT	对比安慰剂的LS均值差异 为-37.5%	<0.0001
非HDL-C - 从基线至第24周 的百分比变化	治疗中	对比安慰剂的LS均值差异 为-40.4%	<0.0001
总-C - 从基线至第24周的百 分比变化	ITT	对比安慰剂的LS均值差异 为-25%	<0.0001
Apo-B - 从基线至第12周的 百分比变化	ITT	对比安慰剂的LS均值差异 为-38.2%	<0.0001
非HDL-C - 从基线至第12周 的百分比变化	ITT	对比安慰剂的LS均值差异 为-40.1%	<0.0001
总-C - 从基线至第12周的百 分比变化	ITT	对比安慰剂的LS均值差异 为-26.4%	<0.0001
计算的LDL-C - 从基线至第 52周的百分比变化	ITT	对比安慰剂的LS均值差异 为-43%	<0.0001
在第24周达到计算的LDL-C <70 mg/dL (1.81 mmol/L)的 患者比例	ITT	对比安慰剂的优势比的组合 估计值 38.5	<0.0001
在第24周达到计算的LDL-C <70 mg/dL (1.81 mmol/L)的 患者比例	治疗中	对比安慰剂的优势比的组合 估计值 50	<0.0001
Lp(a) - 从基线至第24周的 百分比变化	ITT	对比安慰剂的校准的均值差 异的组合估计值-14.6%	<0.0001
HDL-C - 从基线至第24周的 百分比变化	ITT	对比安慰剂的LS均值差异 为7.3%	0.0001
空腹TG - 从基线至第24周 的百分比变化	ITT	对比安慰剂的校准的均值差 异的组合估计值-1.2%	0.7597

[0257] LDL-C从基线至第24周的百分比变化的治疗中分析显示了与ITT分析一致的结果，其中治疗中分析的对比安慰剂的LS均值差异为-49.9%，而ITT分析中为-45.9%。事实上，在第24周时安慰剂组中几乎没有患者具有在治疗后(即最后一次注射后超过21天)收集的LDL-C值：安慰剂组中5名患者(4.7%)和alirocumab组中8名患者(3.9%)。

[0258] 与安慰剂组(对比基线的LS均值+1.1%)相比，在alirocumab组中观察到了ITT分析中LDL-C从基线到第12周(即在可能的向上滴定之前)的百分比变化的统计显著降低(对比基线的LS均值-46.3%)(对比安慰剂的LS均值差异为-47.4%， $p<0.0001$)。用治疗中分析获得的结果是相似的。

[0259] 39名患者(19.5%)经历了两次连续计算的LDL-C值<25mg/dL。在这39名患者中没有观察到特别的安全性问题。

[0260] 表12-在治疗期间具有两次连续LDL-C<25mg/dL (<0.65mmo1/L) 的患者数目 (%) - 安全性人群

[0261]

	安慰剂 (N=107)	Alirocumab 75 Q2W/上调150 Q2W (N=207)
具有两次连续计算的LDL-C值<25 mg/dL的患者 ¹	0/104	39/200 (19.5%)
至第一次计算的LDL-C值< 25 mg/dL的时间(周) ²		
数目	0	39
均值(SD)		11.48 (9.72)
中值		8.00
最小 : 最大		3.9 : 36.3
具有两次连续计算的LDL-C值 <15 mg/dL的患者 ¹	0/104	9/200 (4.5%)
至第一次计算的LDL-C值< 15 mg/dL的时间(周) ²		
数目	0	9
均值(SD)		12.51 (6.83)
中值		13.57
最小 : 最大		4.1 : 23.9

[0262] 数目 (n) 代表符合标准的患者总数的子集

[0263] 治疗组中的分母 (/N) 是治疗组的具有至少两次计算的LDL-C值的患者数目, 其与功效期相距至少21天评估

[0264] ¹如果间隔至少21天, 则视为2个连续值

[0265] ²在每名患者头两次连续的<25或<15mg/dL的计算的LDL-C值中第一次<25或<15mg/dL的计算的LDL-C值

[0266] COMBO I: 概述功效结果

[0267] 在第24周, 与安慰剂组 (对比基线的LS均值为-2.3%) 相比, 在计算的ITT人群中计算的LDL-C自基线的百分比变化在alirocumab中显著更大 (对比基线的LS均值为-48.2%) (对比安慰剂的LS均值差异为-45.9%, $p<0.0001$) (参见表9)。LDL-C从基线至第24周的百分比变化的治疗中分析显示与ITT分析一致的结果, 其中在治疗中分析中对比安慰剂的LS均值差异为-49.9% ($p<0.0001$) (参见表9)。

[0268] 在第12周, 在可能的从75mg至150mg的向上滴定之前, 在ITT人群中也达到了统计学显著性 (alirocumab组合安慰剂组对比基线的LS均值分别为-46.3%和+1.1%, 对比安慰剂的LS均值差异为-47.4%; $p<0.0001$) (参见表11)。

[0269] 在alirocumab组中, 从第4周至第52周观察到自基线的LDL-C减少 (参见表10)。在alirocumab组中观察到LDL-C减少随时间的轻微降低 (对比基线的LS均值在第52周为-42.5%, 相比之下在第24周为-48.2%), 这可能是由于与第24周相比在第52周的治疗中止的数量较高, 并因此在第52周纳入了较高数量的基线后LDL-C (在第52周时为8.8%, 对比在

第24周为3.9%)。测量的LDL-C结果(β-定量)与计算的LDL-C结果一致。使用模式混合模型的主要终点的灵敏度分析的结果与ITT分析一致。具体来说,在ITT组中,在第24周LS均值(SE)自基线的变化的组合估计值(%)为-44.2(对于alirocumab组为2.1,对于安慰剂组为-1.5(3.0))。alirocumab对比安慰剂的LS均值差异(SE)%为-42.7(3.7)(95%CI为-49.9至-35.4;p<0.0001)。进行灵敏度分析以进一步评估缺失数据对主要终点的影响。在该分析中,使用假设缺失随机(Missing At Random)的模型对“治疗中”期间缺失的计算的LDL胆固醇值进行多重估算,并且对治疗后期间缺失的计算的LDL胆固醇值使用来自正态分布的随机抽取进行多重估算,均值等于受试者自己的基线值。

[0270] 图4显示了在第12周有/没有剂量增加的alirocumab治疗的患者随时间的LDL-C水平。在剂量增加的患者中,与第12周相比,在第24周时LDL-C平均降低22.8%(SD 27.1)。在第12周(基于在第8周的LDL-C $\geq$ 70mg/dL)的32名具有alirocumab剂量增加的患者(16.8%)中,在第24、36和52周达到的LDL-C与在不进行剂量增加的患者中观察到的是相当的(第8周LDL-C<70mg/dL)。

[0271] ITT人群(75.0%)和治疗中人群(77.5%)中,alirocumab组于第24周达到LDL-C<70mg/dL(<1.81mmol/L)的患者的相对比例比安慰剂组显著更大(分别为9.0%和8.0%,p<0.0001)。

[0272] 根据分层测试程序,除第24周的空腹TG终点(ITT被估量)外,在各个时间点处的所有关键次要终点,包括Apo B,非HDL-C,总-C,Lp(a),HDL-C,都是统计学上显著的(见表11)。在用alirocumab治疗后(对比安慰剂),在非HDL-C(-39.1[1.8]%alirocumab,-1.6[2.5]%安慰剂),载脂蛋白B(-36.7[1.6]%alirocumab,-0.9[2.3]%安慰剂),总胆固醇(-27.9[1.3]%alirocumab,-2.9[1.8]%安慰剂)和脂蛋白(a)(-20.5[2.0]%alirocumab,-5.9[2.8]%安慰剂)中观察到从基线到第24周的显著降低(所有p<0.0001,alirocumab对安慰剂)。对于甘油三酯水平没有观察到显著变化,而在alirocumab组中观察到HDL-C(载脂蛋白A1)的显著和定向发散性(divergent)增加;3.5(1.1)%对比安慰剂的-3.8(1.5)% (p<0.0001;参见表9)。

[0273] 在第24周的通过人口统计学特征和患者亚组的alirocumab对比安慰剂的LDL-C自基线的百分比变化如图5所示。位于由年龄,性别,种族,民族,背景他汀类药物治疗的强度,(除他汀类药物外的)其他LLT治疗和心肌梗塞或缺血性中风的定义的亚组的各个水平之内的alirocumab和安慰剂之间的百分比LDL-C降低的差异的所有95%置信区间完全在无效线的左侧。在每个亚组内的每个水平都观察到治疗效果。此外,根据年龄,性别,种族,民族,背景他汀类药物治疗强度的相互作用的测试在5%水平没有达到显著性,因此证明了这些亚组内治疗效果的一致性。然而,(除他汀类药物外的)其他LLT治疗和具有心肌梗塞或缺血性中风病史的患者表现出相对更大的治疗效果(相互作用的p值分别为0.012和0.018;参见图5)。

[0274] 在39(19.5%)名患者中观察到了两个连续的计算的LDL-C值<25mg/dL(<0.65mmo/L)。在这些患者中没有观察到特别的安全性问题。

[0275] COMBO I:概述安全性结果

[0276] 经历治疗紧急性不良事件(TEAE),严重TEAE,致死TEAE和导致治疗中止的TEAE的患者的百分比在治疗组之间是相似的。直至第52周最后一次患者拜访收集的安全性数据示

于表13。

[0277] 在209名最初随机化至alirocumab的患者中,2人未接受治疗,意味着安全性人群对于alirocumab包括207名患者。安慰剂组中的所有随机化患者都接受了其安排的治疗,因此对于安慰剂的安全性人群为107名患者。

[0278] 表13-不良事件和安全性实验室值(安全性人群)

[0279]

患者数目(%)	Alirocumab	安慰剂
所有患者均处于最大耐受他汀类药物±其他 LLT	(n = 207)	(n = 107)
TEAE	157 (75.8)	81 (75.7)
治疗紧急性 SAE	26 (12.6)	14 (13.1)
致死 TEAE	2 (1.0)	3 (2.8)
导致中止的 TEAE	13 (6.3)	8 (7.5)
各组中在≥5%的患者中发生的以优选术语表示的 TEAE		
上呼吸道感染	16 (7.7)	11 (10.3)
关节痛	8 (3.9)	8 (7.5)
特别感兴趣的 AE*		
鼻咽炎	15 (7.2)	5 (4.7)
尿路感染	13 (6.3)	4 (3.7)
眩晕	11 (5.3)	6 (5.6)
非心因性胸痛	2 (1.0)	7 (6.5)
鼻窦炎	11 (5.3)	4 (3.7)
注射部位反应	11 (5.3)	3 (2.8)
通过判定确认的心血管 TEAE		
任何具有通过判定确认的治疗紧急性心血管事件的患者**	— 6 (2.9)	3 (2.8)
冠心病死亡(包括待定的原因)	1 (0.5)	1 (0.9)
非致死性心肌梗塞	1 (0.5)	1 (0.9)
致死和非致死性缺血性中风(包括未另行指定的中风)	— 2 (1.0)	0
需要住院治疗的不稳定型心绞痛	0	0
需要住院治疗的充血性心力衰竭	0	1 (0.9)
缺血驱动的冠状动脉血管重建手术	3 (1.4)	1 (0.9)

[0281] *Company MedDRA条目(Company MedDRA Queries,CMQ)。**安慰剂组中的一名患者和alirocumab组中的一名患者各自经历了2个阳性判定的事件:非致死性心肌梗塞和缺血驱动的冠状动脉血管重建手术。TEAE是在TEAE期(从第一次到最后一次研究治疗注射+70天的时间)期间形成、恶化或变得严重的不良事件。SAE=严重不良事件;TEAE=治疗紧急性不良事件;ULN=正常的上限。

[0282] 与安慰剂组相比,在alirocumab组中具有较高频率的最频繁报告的和值得注意的SOC是:“感染和侵染”:在alirocumab组中为37.2%,对比在安慰剂组中为27.1%;“代谢和营养病症”:在alirocumab组中为10.1%,对比在安慰剂组中为5.6%;和“心脏病症”:在alirocumab组中为8.2%,对比在安慰剂组中为4.7%,虽然对于具体事件没有发现显著的不平衡,值得注意的是,在安慰剂组中,但在alirocumab组中发生了9个缺血事件,相比之下在安慰剂组中发生了3个。当提及判定结果时,5名患者经历了阳性判定的心血管事件(2.4%),相比之下安慰剂组中为2名患者(1.9%)。

[0283] 在具有较低频率的SOC中,在alirocumab组的4.3%的患者中观察到SOC“眼部疾病”,相比之下安慰剂组中为0.9%,对于具体事件没有不平衡。

[0284] 在治疗期间,在alirocumab(心肌梗塞和肺栓塞)和安慰剂组(食管腺癌,痴呆和心因性猝死)中分别发生2起(1.0%)和3起(2.8%)死亡。另外,在alirocumab组中发生了一次治疗后死亡(冠状动脉疾病加重)。

[0285] 判定的CV事件包括所有阳性判定的CV AE。判定类别如下:CHD死亡,非致死性MI,致死和非致死性缺血性中风,需要住院治疗的不稳定型心绞痛,需要住院治疗的充血性心力衰竭和缺血驱动的冠状动脉血管重建手术[PCI,CABG]。

[0286] 在TEAE期期间,alirocumab的12.6%的患者和安慰剂的13.1%的患者报告了SAE。在SAE优选术语中没有特别的临床模式,其以低频单独报告。

[0287] 在导致永久性治疗中止的TEAE中没有发现特别的模式。

[0288] 在感兴趣的事件中,对于神经学事件和神经认知病症相关的TEAE没有检测到特别的信号。

[0289] 14名患者,alirocumab组11名(5.3%)和安慰剂组3名(2.8%)经历了治疗紧急的局部注射部位反应。在一般性过敏反应中,对于哮喘注意到不平衡,在alirocumab组中有5例(2.4%),包括2例严重的病例,对比在安慰剂组中没有。

[0290] 在TEAE期期间,在基线时报告为葡萄糖控制受损的alirocumab组中的5名(7.4%)患者和安慰剂组中的1名(2.7%)患者被归类为糖尿病患者。在基线时被分类为具有正常状态的患者中没有人转为糖尿病。

[0291] 注意到PCSA值的不平衡,其是对于血红蛋白自基线的降低 $\geq 20\text{g/L}$ (alirocumab组为6.3%,对比安慰剂组为3.9%)和对于新病例而言红细胞值 $\geq 6\text{Tera/L}$ (alirocumab组中2.5%,对比在安慰剂组中没有病例)。没有观察到其他相关的PCSA异常。

[0292] 在39例alirocumab治疗的患者中观察到LDL-C水平 $< 25\text{mg/dL}$ (在间隔 ≥ 21 天的2次连续测量上),其中9例具有LDL-C $< 15\text{mg/dL}$ 。总体不良事件概貌表现出与没有这样低LDL-C水平的那些患者相似,尽管肌痛的发生率略高(在LDL-C $< 25\text{mg/dL}$ 的患者中为7.7%,对比在整个alirocumab组中为3.4%,安慰剂组为3.7%),骨关节炎(7.7%对比3.9%和4.7%),关节痛(5.1%对比3.9%和7.5%)和椎间盘突出症(5.1%对比1.0%和0%)。

[0293] 在总共18名患者(296名可评估患者;6.1%)中检测到针对alirocumab的抗体,其中在基线处共计5名患者中检测到了针对alirocumab的抗体,其随后被随机化至alirocumab(3/197;1.5%)或安慰剂(2/99;2.0%)。在13/197(6.6%)名alirocumab治疗的患者中观察到治疗紧急性低抗体阳性,其中没有效价超过240。在这些患者中的7人中,尽管继续采用alirocumab治疗,但抗体是短暂的并且分解了(resolved)。检测针对alirocumab

的抗体的中位时间为12周；在抗体阳性患者中没有观察到特别的临床事件。然而，抗alirocumab抗体的存在没有观察到的对安全性和功效的影响。

[0294] COMBO I: 总体结果

[0295] 在这个尽管采用最大耐受他汀类药物(伴随或不伴随其他LLT) 仍然具有HeFH和高基线水平的LDL-C的患者人群中,进行了如下观察:1) 自我施用的alirocumab在第24周产生比安慰剂显著更大的LDL-C降低;2) 在第24周,用alirocumab的LDL-C自基线的绝对均值降低为-90.8mg/dL,对比安慰剂的-15.5mg/dL;3) 用alirocumab在第24周的平均达到的LDL-C水平为107mg/dL,对比安慰剂的182mg/dL;4) 尽管基线LDL-C>190mg/dL,32%的alirocumab患者达到LDL-C<70mg/dL;5) 在第24周,57%的alirocumab患者达到了LDL-C<100mg/dL;和6) alirocumab一般耐受良好,而TEAE通常与安慰剂组相当。

[0296] COMBO II: 统计学方法

[0297] 样本量确定

[0298] 最终样本量为660,随机化比例为2:1 (alirocumab 440:依折麦布220)。

[0299] COMBO II: 分析时机

[0300] 第一步分析包括直至第52周的功效终点(最终功效分析) 和中期安全性分析,其对直到共同研究截止日期(最后一次患者第52周拜访)的所有安全性数据进行。第52周以外的脂质数据的分析是描述性的。这些结果在本文中给出。

[0301] 第二步(最终)分析会在研究结束时进行,并且包括直至第104周的功效终点的最终分析和最终安全性分析。

[0302] Combo II: 分析人群

[0303] 主要功效分析日期是意向治疗(ITT) 日期,定义为所有具有可评估的主要终点的随机化患者,即具有可用的基线计算的LDL-C值的那些患者,以及在直至第24周的分析窗口(包括所有治疗中和脱离治疗的计算的LDL-C) 之一内的至少一个可用的计算的LDL-C值。

[0304] 次要功效分析人群是改良的意向治疗(mITT) 人群,定义为所有这样的随机化患者,所述随机化患者采用至少一剂或部分剂量的双盲研究药物产品(IMP),并在功效治疗期间在基线处和在直至第24周的至少一个分析窗口之一内具有可用的计算的LDL-C值。功效治疗期定义为从第一次双盲IMP施用(胶囊或注射,以先到者为准) 直至最后一次注射之日+21天或最后一次胶囊摄入之日+3天的时间段,以先到者为准。

[0305] 安全性人群包括接受至少一剂或部分剂量的双盲IMP的所有随机化患者。

[0306] Combo II: 功效分析

[0307] 使用ITT方法(基于上文定义的ITT人群) 进行功效终点的初步分析,包括所有脂质数据,而不管患者是否继续治疗。这对应于ITT被估量,其针对主要和关键次要终点而定义。此外,还使用治疗中方法(基上文定义的mITT群体) 进行分析,包括在功效治疗期期间收集的脂质数据。这对应于关键次要终点的治疗中被估量。

[0308] ITT方法分析了所有患者,不论他们是否依从治疗;其评估了治疗策略的益处,并尽可能多地反映了患者人群中的效果。治疗中方法分析了治疗的效果,其限于患者实际接受治疗的期间。其评估了治疗在依从治疗直至所考虑的时间点的患者中所获得的益处。

[0309] 根据随机化的治疗来进行功效分析。

[0310] 将所有测量(安排的或非安排的,空腹或非空腹的) 分配至分析窗口,以提供第4周

至第104周时间点的评估。

[0311] 关于主要功效分析(ITT方法),使用具有重复测量的混合效应模型(MMRM)方法来分析计算的LDL-C从基线到第24周的百分比变化。使用从第4周到第52周分析窗口可用的所有基线后数据,并且由MMRM对缺失的数据加以考量。该模型包括治疗组(依折麦布对alirocumab),随机化层(根据IVRS),时间点(第4周至第52周),随时间点的治疗相互作用和随时间点的层相互作用的固定分类效应,以及基线LDL-C值和随时间点的基线值相互作用的连续固定协变量。该模型在第24周为两个治疗组都提供了基线校准的最小二乘均值(LS mean)估计值,以及其相应的95%置信区间。为了比较alirocumab与依折麦布组,使用适当的语句(statement)来测试这些估计值在5% α 水平的差异。

[0312] 已经定义了分层程序以测试关键次要终点,同时控制多重性(使用关键次要终点的上述顺序)。第一个关键次要终点是使用治疗中方法的计算的LDL-C从基线到第24周的百分比变化。

[0313] 使用与主要终点相同的MMRM模型来分析预期具有正态分布的连续次级变量(即除TG和Lp(a)之外的脂质)。使用用于处理缺失值的多重估算方法来分析预期具有非正态分布的连续终点(即TG和Lp(a)),随后是使用M-估计(使用SAS ROBUSTREG程序)的以目的终点作为响应变量的稳固回归模型,其中治疗组、随机化层(按照IVRS)和相应的基线值作为比较治疗效果的效果。提供了两个治疗组的均值,以及这些估计值的差异,以及它们相应的SE、95%CI和p值的组合估计值(通过SAS MIANALYZE程序)。

[0314] 使用用于处理缺失值的多重归因方法来分析二元次要功效终点,然后进行分层逻辑回归,以治疗组作为主效应而相应的基线值作为协变量,通过随机化因子(按照IVRS)分层。提供了优势比对比依折麦布,95%CI和p值的组合估计值(通过SAS MIANALYZE程序)。

[0315] Combo II:安全性分析

[0316] 安全性分析是描述性的,根据实际接受的治疗对安全性人群进行。对于TEAE和PCSA,安全性分析集中于TEAE时期,其定义为从第一剂的双盲IMP施用(胶囊或注射,以先到者为准)直至最后一次双盲注射后70天的时间。实验室数据和随时间的生命体征的分析在直至最后一次IMP注射之后21天的时期进行。

[0317] COMBO II:结果

[0318] 患者责任

[0319] 720名随机化患者中,所有患者均接受了治疗并因此纳入安全性人群。

[0320] 13名随机化患者(alirocumab组中12名和依折麦布组中1名)未纳入ITT人群(在直至第24周的分析窗口之一内没有LDL-C值)。

[0321] 21名随机化患者被排除出mITT人群(被排除出ITT人群的患者和在功效治疗期期间直至第24周的分析窗口之一内没有LDL-C值的患者)

[0322] 在alirocumab组中,在第12周后接受至少一次注射的446名患者中,82名(18.4%)患者在第12周以盲化方式接受了从alirocumab 75mg Q2W至150mg Q2W的自动向上滴定。

[0323] 表14-分析人群

[0324]

	依折麦布10	Alirocumab 75 Q2W/ 上调150 Q2W	所有
随机化人群	241 (100%)	479 (100%)	720 (100%)
功效人群			
意向治疗(ITT)	240 (99.6%)	467 (97.5%)	707 (98.2%)
改良的意向治疗 (mITT)	235 (97.5%)	464 (96.9%)	699 (97.1%)

[0325]

安全性人群	241	479	720
注：安全性人群患者根据实际接受的治疗(按治疗的)来制表。 对于其他人群，患者根据其随机化治疗制表。			

[0326] Combo II:研究处置

[0327] 使用直到研究共同截止日期(定义为最后一个患者的第52周拜访的日期)的所有数据来评估研究处置,暴露和安全性分析。因此,第一步分析包括第52周以外的一些患者的数据。本文给出的结果来自该第一步分析,并且包括直至第52周的功效数据,直至第52-102周的安全数据(包括在W52的最后一次患者拜访之前收集的所有数据)。

[0328] 随机化的患者都没有完成104周的双盲研究治疗期,且612(85.0%)名随机化的患者(在alirocumab组中N=406和在依折麦布组中N=206)在第一步分析截止日期之时正在进行治疗。

[0329] 在第104周之前,alirocumab组中的73名(15.2%)随机化患者(包括71名在第52周前中止的患者)和35名(14.5%)依折麦布组中的随机化患者(包括33名在第52周前中止的患者)过早地中止了双盲IMP。

[0330] 研究治疗中止的主要原因是不良事件和其他原因,类别“其他”代表最频繁报告的且包括如下:患者不符合方案纳入/排除标准(3名患者)、受试者由于个人原因撤回知情同意书(14名患者)、猝死/死亡(5名患者)(在死亡前没有研究者决定停止治疗)、失去随访(1名患者)。在该第一步分析中,最终结果可用于第24周的初步功效终点和第12周、第24周及第52周评估的关键次要功效终点。在第24周,主要功效终点可用于alirocumab组中的428人(91.6%)和依折麦布组中的221人(92.1%)。在第52周,主要功效终点可用于alirocumab组中的414人(88.7%)和依折麦布组中的211人(87.9%)。

[0331] 58名患者(alirocumab组中的39名患者(8.4%)和依折麦布组中的19名患者(7.9%))。在第24周拜访时,缺失的原因如下:29个样品由于较早停止研究而未完成;8个样品完成于分析时间窗口之外;9个样品缺失而完成了第24周的拜访;12个样品完成了但不能进行测量(脂血症,量不足,TG>400mg/dL[>4.52mmol/L],样品丢失)。

[0332] COMBO II:人口统计学及基线特征

[0333] alirocumab组在基线处的人口统计学特征,疾病特征和脂质参数与依折麦布组大

体相似。对于alirocumab组 (N=479), 年龄 (均值年龄 (SD)) 为61.7 (9.4), 男性百分比为75.2% (N=360), 白人百分比为84.3% (N=404), 黑人或非裔美国人的百分比为4.4% (N=21), 其他种族的百分比为11.3% (N=54), BMI (均值kg/m² (SD)) 为30.0 (5.4)。对于依折麦布组 (N=241), 年龄 (均值年龄 (SD)) 为61.3 (9.2), 男性百分比为70.5% (N=170), 白人百分比为85.5% (N=206), 黑人或非裔美国人的百分比为2.9% (N=7), 其他种族的百分比为11.6% (N=28), BMI (平均kg/m² (SD)) 为30.3 (5.1)。

[0334] alirocumab和依折麦布组的基线特征示于表15-19中。均值 (SD) 基线LDL-C为107.3 (35.7) mg/dL (2.778 (0.926) mmol/L)。alirocumab组的HbA1c (均值 (SD), %) 为6.05 (0.75), 依折麦布组为6.07 (0.77)。在alirocumab组中, 约90%的随机化人群具有CHD的历史 (即CHD的如下5个亚类中的至少一个), 其余患者具有CHD风险等同物 (表16), 除了2个患者外, 其没有完整记录的CHD或CHD风险等同物。总体而言30%有糖尿病史。除了一人外, 所有患者均接受他汀类药物治疗, 66.7%接受高强度他汀类药物 (阿托伐他汀40至80mg每日或瑞舒伐他汀20至40mg每日), 2.1%接受辛伐他汀80mg每日。

[0335] 总之, 筛选了1112名高心血管风险患者, 其中720名适格并愿意参与本研究。其中, 479名被随机分配到alirocumab, 241名被分配到依折麦布。均值 (SD) 年龄为61.6 (9.3) 岁, 73.6%的参与者为男性, 90.1%患有冠心病, 30.7%患有2型糖尿病, 均值 (SD) 基线计算的LDL-C浓度为107.3 (35.7) mg/dL, 且66.7%的患者在采取高强度他汀类药物治疗 (即阿托伐他汀40/80mg/天或瑞舒伐他汀20/40mg/天)。15名患者采用辛伐他汀80mg。两组之间的基线特征是平衡的。

[0336] 表15-疾病特征和其他相关基线数据-随机化人群

[0337]

	依折麦布 10 (N=241)	Alirocumab 75 Q2W/上调150 Q2W (N=479)	所有 (N=720)
自高胆固醇血症诊断的时间 (年)			
数目	240	479	719
均值(SD)	8.81 (7.62)	9.43 (7.23)	9.22 (7.36)
中止	7.48	7.89	7.85
最小 : 最大	0.1 : 53.9	0.1 : 46.8	0.1 : 53.9
高脂蛋白血症的Fredrickson分类			
数目	185	369	554
IIa	113 (46.9%)	232 (48.4%)	345 (47.9%)
IIb	72 (29.9%)	137 (28.6%)	209 (29.0%)
IV	0	0	0

[0338] 表16-特别感兴趣的病史-心血管历史和风险因素-随机化人群

[0339]

	Alirocumab 75		
	依折麦布10	Q2W/上调150 Q2W	所有
	(N=241)	(N=479)	(N=720)
任何心血管历史/风险因素	241 (100%)	477 (99.6%)	718 (99.7%)
冠心病 ^a	212 (88.0%)	437 (91.2%)	649 (90.1%)
急性心肌梗塞	139 (57.7%)	277 (57.8%)	416 (57.8%)
沉默型心肌梗塞	4 (1.7%)	11 (2.3%)	15 (2.1%)
不稳定型心绞痛	46 (19.1%)	106 (22.1%)	152 (21.1%)
冠状动脉血管重建手术	165 (68.5%)	330 (68.9%)	495 (68.8%)
其他临床上显著的CHD ^b	82 (34.0%)	184 (38.4%)	266 (36.9%)
与一个或多个共病(包括高血压、糖尿病或中度CKD)相关和/或与其他CVD (缺血性中风, PAD)相关的CHD	178 (73.9%)	366 (76.4%)	544 (75.6%)
冠心病风险等同物 ^a	72 (29.9%)	151 (31.5%)	223 (31.0%)
缺血性中风	20 (8.3%)	40 (8.4%)	60 (8.3%)
外周动脉疾病	11 (4.6%)	24 (5.0%)	35 (4.9%)
中度慢性肾病	23 (9.5%)	61 (12.7%)	84 (11.7%)
已知的糖尿病史和2个或更多个额外风险因素	31 (12.9%)	59 (12.3%)	90 (12.5%)
至少两个CHD风险等同物或1个与高血压或糖尿病相关的CHD风险等同物	67 (27.8%)	141 (29.4%)	208 (28.9%)

[0340] 注:患者可划入数个类别。

[0341] ^a根据e-CRF中预列出的项目。[0342] ^b通过侵入式或非侵入式测试诊断。[0343] PAD定义为间歇性跛行伴随踝-臂指数 ≤ 0.90 或伴随周围血管重建程序/手术或严重肢体缺血伴随周围血管重建程序/手术或溶栓。

[0344] 表17-特别感兴趣的病史-其他特别感兴趣的病史-随机化人群

[0345]

	Alirocumab 75		
	依折麦布10	Q2W/上调150 Q2W	所有
	(N=241)	(N=479)	(N=720)
其他特别感兴趣的病史	219 (90.9%)	424 (88.5%)	643 (89.3%)
高血压 ^a	198 (82.2%)	382 (79.7%)	580 (80.6%)
1型糖尿病 ^a	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)
2型糖尿病 ^a	76 (31.5%)	145 (30.3%)	221 (30.7%)
过早冠心病的家族史 ^a	59 (24.5%)	94 (19.6%)	153 (21.3%)

[0346]

2型糖尿病家族史 ^a	38 (15.8%)	60 (12.5%)	98 (13.6%)
更年期(女性) ^a	65 (27.0%)	106 (22.1%)	171 (23.8%)

[0347] ^a根据e-CRF中预列出的项目。

[0348] 注：患者可划入数个类别。

[0349] 表18-随机化时的背景LMT-随机化人群

[0350]

	Alirocumab 75 Q2W/		
	依折麦布10 (N=241)	上调150 Q2W (N=479)	所有 (N=720)
任何他汀类药物	241 (100%)	478 (99.8%)	719 (99.9%)
采取高强度他汀类药物	160 (66.4%)	320 (66.8%)	480 (66.7%)
阿托伐他汀每日剂量(mg)	118 (49.0%)	237 (49.5%)	355 (49.3%)
10	6 (2.5%)	5 (1.0%)	11 (1.5%)
20	11 (4.6%)	26 (5.4%)	37 (5.1%)
40	55 (22.8%)	115 (24.0%)	170 (23.6%)
80	46 (19.1%)	90 (18.8%)	136 (18.9%)
其他剂量	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
瑞舒伐他汀每日剂量(mg)	75 (31.1%)	137 (28.6%)	212 (29.4%)
5	2 (0.8%)	9 (1.9%)	11 (1.5%)
10	14 (5.8%)	12 (2.5%)	26 (3.6%)
20	41 (17.0%)	80 (16.7%)	121 (16.8%)
40	17 (7.1%)	34 (7.1%)	51 (7.1%)
其他剂量	1 (0.4%)	2 (0.4%)	3 (0.4%)
辛伐他汀每日剂量(mg)	49 (20.3%)	105 (21.9%)	154 (21.4%)
10	4 (1.7%)	5 (1.0%)	9 (1.3%)
20	16 (6.6%)	28 (5.8%)	44 (6.1%)
40	22 (9.1%)	61 (12.7%)	83 (11.5%)
80	5 (2.1%)	10 (2.1%)	15 (2.1%)
其他剂量	2 (0.8%)	1 (0.2%)	3 (0.4%)
除他汀类药物以外的任何LMT ^a	12 (5.0%)	29 (6.1%)	41 (5.7%)
除营养制品以外的任何LMT	4 (1.7%)	13 (2.7%)	17 (2.4%)
营养制品	8 (3.3%)	16 (3.3%)	24 (3.3%)

[0351] ^a与或不与他汀类药物组合。

[0352] 高强度对应于阿托伐他汀40至80mg每日或瑞舒伐他汀20至40mg每日。

[0353] 表19-基线处的脂质功效参数-以常规单位的定量概述-随机化人群

[0354]

	Alirocumab 75		
	依折麦布10	Q2W/上调150 Q2W	所有
	(N=241)	(N=479)	(N=720)
计算的LDL-C (mg/dL)			
数目	241	479	720
均值(SD)	104.6 (34.1)	108.6 (36.5)	107.3 (35.7)
中值	98.0	100.0	99.0
Q1 : Q3	81.0 : 122.0	83.0 : 126.0	83.0 : 124.0
最小 : 最大	38 : 243	22 : 303	22 : 303
测量的LDL-C (mg/dL)			
数目	213	429	642
均值(SD)	101.1 (35.0)	103.8 (34.8)	102.9 (34.9)
中值	93.0	96.0	95.0
Q1 : Q3	75.0 : 118.0	79.0 : 120.0	78.0 : 119.0
最小 : 最大	47 : 237	26 : 284	26 : 284
非HDL-C (mg/dL)			
数目	241	479	720
均值(SD)	136.8 (40.4)	139.1 (40.4)	138.3 (40.4)
中值	128.0	129.0	128.0
Q1 : Q3	109.0 : 154.0	110.0 : 161.0	110.0 : 158.0
最小 : 最大	65 : 317	61 : 322	61 : 322
总-C (mg/dL)			
数目	241	479	720
均值(SD)	183.9 (41.8)	186.5 (41.2)	185.6 (41.4)
中值	175.0	178.0	177.0
Q1 : Q3	156.0 : 201.0	159.0 : 209.0	157.0 : 206.5
最小 : 最大	117 : 347	90 : 411	90 : 411
HDL-C (mg/dL)			
数目	241	479	720
均值(SD)	47.2 (13.5)	47.4 (13.3)	47.3 (13.4)
中值	44.0	45.0	45.0
Q1 : Q3	37.0 : 56.0	38.0 : 54.0	38.0 : 54.0
最小 : 最大	21 : 112	16 : 117	16 : 117
空腹TG (mg/dL)			

[0355]

数目	241	479	720
均值(SD)	159.2 (77.5)	153.9 (77.0)	155.7 (77.1)
中值	141.0	133.0	137.0
Q1 : Q3	106.0 : 198.0	98.0 : 193.0	100.0 : 195.0
最小 : 最大	47 : 456	46 : 532	46 : 532

脂蛋白-(a) (mg/dL)

数目	234	470	704
均值(SD)	40.5 (45.0)	45.2 (46.3)	43.6 (45.9)
中值	23.0	28.0	25.0
Q1 : Q3	8.0 : 56.0	8.0 : 70.0	8.0 : 66.0
最小 : 最大	2 : 233	2 : 245	2 : 245

Apo-B (mg/dL)

数目	234	470	704
均值(SD)	93.5 (23.1)	94.3 (23.2)	94.0 (23.1)
中值	89.0	90.0	90.0
Q1 : Q3	78.0 : 105.0	78.0 : 108.0	78.0 : 107.0
最小 : 最大	43 : 193	45 : 180	43 : 193

Apo-AI (mg/dL)

数目	234	470	704
均值(SD)	140.2 (25.5)	140.7 (23.6)	140.5 (24.2)
中值	137.0	139.0	139.0
Q1 : Q3	121.0 : 159.0	124.0 : 155.0	123.0 : 156.0
最小 : 最大	87 : 248	89 : 237	87 : 248

Apo-B/Apo-AI (比率)

数目	234	470	704
均值(SD)	0.688 (0.213)	0.689 (0.206)	0.689 (0.208)
中值	0.650	0.660	0.655
Q1 : Q3	0.540 : 0.790	0.540 : 0.810	0.540 : 0.800
最小 : 最大	0.33 : 1.65	0.30 : 1.79	0.30 : 1.79

Total-C/HDL-C (比率)

数目	241	479	720
均值(SD)	4.155 (1.436)	4.188 (1.342)	4.177 (1.373)
中值	3.864	3.914	3.902
Q1 : Q3	3.228 : 4.761	3.254 : 4.818	3.249 : 4.815
最小 : 最大	2.10 : 11.57	1.87 : 9.40	1.87 : 11.57

[0356] 在初始方案中没有安排收集测量的LDL-C,并且在修正中添加。因此,与计算的

LDL-C值相比,测量的LDL-C值可用于较少的患者。

[0357] COMBO II:剂量及持续时间

[0358] 各治疗组的注射暴露 (alirocumab或安慰剂) 和胶囊暴露 (依折麦布或安慰剂) 是相似的,平均暴露约57周。

[0359] 在alirocumab组中,在第12周后接受至少一次注射的446名患者中,82 (18.4%) 名患者在第12周时以盲化方式接受了从alirocumab 75mg Q2W至150mg Q2W的自动向上滴定。

[0360] 在alirocumab组中注射暴露的均值 (SD) 持续时间为58.0 (18.7) 周 (均值[SD]为26.6[8.8]注射),在依折麦布组中为57.7 (19.0) 周 (26.6[9.0]注射)。在这项分析之时,alirocumab组中84.8%的患者和依折麦布组中85.5%的患者有治疗正在进行 (活性的或安慰剂)。alirocumab组中的82名患者 (18.4%) 在第12周时剂量增加到150mg Q2W给药方案,因为他们的LDL-C在第8周时 $\geq 70\text{mg/dL}$ 。

[0361] COMBO II:主要功效终点

[0362] ITT分析包括直至第52周的治疗中和脱离治疗收集的所有计算的LDL-C值。主要终点 (计算的LDL-C从基线至第24周的百分比变化) 分析是基于ITT人群上的MMRM模型提供的,其使用第24周时的LS均值估计值来提供。依折麦布组中的39名 (8.4%) 患者和安慰剂组中的19名 (7.9%) 患者在第24周没有计算的LDL-C值。这些缺失值由MMRM模型加以考量。

[0363] 主要终点分析的结果示于表20,以mmol/L和mg/dL表示。

[0364] 与依折麦布组 (对比基线的LS均值为-20.7%) 相比,alirocumab组 (对比基线的LS均值为-50.6%) 中观察到了LDL-C从基线到第24周的百分比变化的统计学显著降低 (对比依折麦布的LS均值差异为-29.8%, $p < 0.0001$)。

[0365] 在alirocumab组中,从第4周至第52周观察到自基线的LDL-C降低 (参见图6和表20)。在alirocumab组中,LDL-C降低维持直到第52周 (第52周时对比基线的LS均值为-49.5%,相比之下在第24周时为-50.6%)。

[0366] 表20-在第24周时计算的LDL-C自基线的百分比变化:MMRM-ITT分析-ITT人群和治疗中人群

[0367]

ITT人群	Alirocumab 75	
	依折麦布10	Q2W/上调150 Q2W
计算的LDL胆固醇	(N=240)	(N=467)
基线(mmol/L)		

[0368]

数目	240	467
均值(SD)	2.706 (0.884)	2.805 (0.946)
中值	2.538	2.590
最小 : 最大	0.98 : 6.29	0.57 : 7.85
基线(mg/dL)		
数目	240	467
均值(SD)	104.5 (34.1)	108.3 (36.5)
中值	98.0	100.0
最小 : 最大	38 : 243	22 : 303

在第24周自基线的百分比变化(%)

LS均值(SE)	-20.7 (1.9)	-50.6 (1.4)
对比依折麦布的LS均值差异(SE)		-29.8 (2.3)
95% CI		(-34.4至-25.3)
对比依折麦布的p值		<0.0001*

[0369] 表21-随时间的计算的LDL-C-ITT分析-ITT人群

[0370]

计算的LDL-C	依折麦布10			Alirocumab 75 Q2W/上调150		
	(N=240)			Q2W		
	值	自基线的变 化	自基线的百 分比变化	值	自基线的 变化	自基线的百 分比变化
LS均值(SE) (mmol/L)						
基线 ^a	2.706 (0.057)	NA	NA	2.805 (0.044)	NA	NA
第4周	2.002 (0.044)	-0.770 (0.044)	-25.3 (1.6)	1.254 (0.031)	-1.518 (0.031)	-54.7 (1.1)
第8周	2.047 (0.045)	-0.725 (0.045)	-24.3 (1.7)	1.259 (0.032)	-1.512 (0.032)	-54.3 (1.2)
第12周	2.102 (0.049)	-0.670 (0.049)	-21.8 (1.8)	1.350 (0.035)	-1.422 (0.035)	-51.2 (1.3)
第16周	2.069 (0.048)	-0.702 (0.048)	-23.0 (1.8)	1.194 (0.035)	-1.578 (0.035)	-56.4 (1.3)
第24周	2.138 (0.051)	-0.634 (0.051)	-20.7 (1.9)	1.337 (0.036)	-1.435 (0.036)	-50.6 (1.4)
第36周	2.187 (0.058)	-0.585 (0.058)	-19.3 (2.0)	1.337 (0.041)	-1.434 (0.041)	-51.2 (1.4)
第52周	2.210 (0.061)	-0.562 (0.061)	-18.3 (2.1)	1.381 (0.044)	-1.390 (0.044)	-49.5 (1.5)
LS均值(SE) (mg/dL)						
基线 ^a	104.5 (2.2)	NA	NA	108.3 (1.7)	NA	NA
第4周	77.3 (1.7)	-29.7 (1.7)	-25.3 (1.6)	48.4 (1.2)	-58.6 (1.2)	-54.7 (1.1)
第8周	79.0 (1.7)	-28.0 (1.7)	-24.3 (1.7)	48.6 (1.2)	-58.4 (1.2)	-54.3 (1.2)
第12周	81.1 (1.9)	-25.9 (1.9)	-21.8 (1.8)	52.1 (1.4)	-54.9 (1.4)	-51.2 (1.3)
第16周	79.9 (1.9)	-27.1 (1.9)	-23.0 (1.8)	46.1 (1.3)	-60.9 (1.3)	-56.4 (1.3)
第24周	82.5 (2.0)	-24.5 (2.0)	-20.7 (1.9)	51.6 (1.4)	-55.4 (1.4)	-50.6 (1.4)

[0371]

第36周	84.4 (2.2)	-22.6 (2.2)	-19.3 (2.0)	51.6 (1.6)	-55.4 (1.6)	-51.2 (1.4)
第52周	85.3 (2.4)	-21.7 (2.4)	-18.3 (2.1)	53.3 (1.7)	-53.7 (1.7)	-49.5 (1.5)

[0372] *基线用均值和标准误差来描述。

[0373] 注:最小二乘 (LS) 均值,标准误差 (SE) 和p值获取自MMRM (具有重复测量的混合效应模型) 分析。模型包括治疗组、按照IVRS的随机分层、时间点、随时间点的治疗的相互作用、随时间点的层的相互作用的固定分类效应,以及基线LDL-C值和随时间点的基线LDL-C值的相互作用的连续固定协变量。

[0374] MMRM模型和基线描述在这样的患者上运行,所述患者在模型中使用的分析窗口至少之一中具有基线值和基线后的值。

[0375] COMBO II:关键次要功效终点和额外的分析

[0376] 下表总结了分层顺序中关键次要终点的分析结果。所有关键词要终点根据分层测试程序直至第24周的HDL-C终点都是统计学上显著的,(ITT被估量) 包含在内。

[0377] 第24周处的空腹TG (ITT被估量) 未达到统计学显著性,并因此停止了测试程序,来自这个终点的p值仅出于描述目的而提供。

[0378] 表22

[0379]

终点	分析	结果	结果	P值
计算的LDL-C - 从基线至第24周的百分比变化	治疗中	对比依折麦布的LS均值差异为-30.6%	对比基线的LS均值差异为-52.4%	<0.0001
计算的LDL-C - 从基线至第24周的百分比变化, β -定量法	ITT	对比依折麦布的LS均值差异为-29.7%	对比基线的LS均值差异为-47.7%	<0.0001
计算的LDL-C - 从基线至第12周的百分比变化	ITT	对比依折麦布的LS均值差异为-29.4%	对比基线的LS均值差异为-51.2%	<0.0001
计算的LDL-C - 从基线至第12周的百分比变化	治疗中	对比依折麦布的LS均值差异为-29.7%	对比基线的LS均值差异为-52.4%	<0.0001
Apo-B - 从基线至第24周的百分比变化	ITT	对比依折麦布的LS均值差异为-22.4%	对比基线的LS均值差异为-40.7%	<0.0001
Apo-B - 从基线至第24周的百分比变化	治疗中	对比依折麦布的LS均值差异为-23%	对比基线的LS均值差异为-42.1%	<0.0001
非HDL-C - 从基线至第24周的百分比变化	ITT	对比依折麦布的LS均值差异为-22.9%	对比基线的LS均值差异为-42.1%	<0.0001
非HDL-C - 从基线至第24周的百分比变化	治疗中	对比依折麦布的LS均值差异为-23.5%	对比基线的LS均值差异为-43.7%	<0.0001
总-C - 从基线至第24周的百分比变化	ITT	对比依折麦布的LS均值差异为-14.7%	对比基线的LS均值差异为-29.3%	<0.0001
Apo-B - 从基线至第12周的百分比变化	ITT	对比依折麦布的LS均值差异为-22.5%	对比基线的LS均值差异为-39.7%	<0.0001

[0380]

非HDL-C - 从基线至第12周的百分比变化	ITT	对比依折麦布的LS均值差异为-22%	对比基线的LS均值差异为-42.6	<0.0001
总-C - 从基线至第12周的百分比变化	ITT	对比依折麦布的LS均值差异为-14.3%	对比基线的LS均值差异为-29.4	<0.0001
计算的LDL-C - 从基线至第52周的百分比变化	ITT	对比依折麦布的LS均值差异为-31.2%	对比基线的LS均值差异为-49.5	<0.0001
在第24周达到计算的LDL-C <70 mg/dL (1.81 mmol/L)的患者比例	ITT	对比依折麦布的优势比的组合估计值5.4		<0.0001
在第24周达到计算的LDL-C <70 mg/dL (1.81 mmol/L)的患者比例	治疗中	对比依折麦布的优势比的组合估计值为5.9		<0.0001
Lp(a) - 从基线至第24周的百分比变化	ITT	对比依折麦布的校准的均值差异的组合估计值为-21.7%	对比基线的LS均值差异为-27.8	<0.0001
HDL-C - 从基线至第24周的百分比变化	ITT	对比依折麦布的LS均值差异为8.1%	对比基线的LS均值差异为+8.6	<0.0001
空腹TG - 从基线至第24周的百分比变化	ITT	对比依折麦布的校准的均值差异的组合估计值为-0.3%		0.9117
载脂蛋白 A-1	ITT	对比依折麦布的LS均值差异为6.3%	对比基线的LS均值差异为+5.0	<0.0001

[0381] LDL-C从基线至第24周的百分比变化的治疗中分析显示了与ITT分析非常一致的结果(对比依折麦布的LS均值差异在治疗中分析中为-30.6%,相比之下在ITT分析中为-29.8%)。

[0382] 根据分层测试程序,在各个时间点的如下关键次级终点(包括Apo B,非HDL-C,总-C,Lp(a),HDL-C)以及在第24周达到其LDL-C目标的患者比例是统计学上显著的。

[0383] 大多数在背景他汀类药物的基础上接受了Alirocumab的高心血管风险患者实现了他们的LDL-C目标。在第24周达到计算的LDL-C<70mg/dL (1.81mmol/L)的患者比例在Alirocumab中显著高于依折麦布组(Alirocumab组中比例的组合估算值为77.0%,对比依折麦布组中为45.6%, $p<0.0001$)。

[0384] ITT分析中空腹TG从基线到第24周的百分比变化的差异是统计学上不显著的。对比基线的LS均值在alirocumab组中为-13.0%,而依折麦布组中为-12.8%(对比依折麦布的LS均值差异为-0.3%, $p=0.9117$)。

[0385] 105名(22.8%)患者经历了两次连续的计算的LDL-C值<25mg/dL。在这105名患者中未观察到特别的安全性问题。

[0386] 表23-在治疗期期间具有2次连续的LDL-C<25mg/dL (<0.65mmol/L)的患者数目(%) -安全性人群

[0387]

	依折麦布 10 (N=241)	Alirocumab 75 Q2W/上调150 Q2W (N=479)
具有2次连续的计算的LDL-C值<25 mg/dL的患者 ¹	0/230	105/460 (22.8%)
至第一次计算的LDL-C值< 25 mg/dL的时间(周) ²		
数目	0	105
均值(SD)		12.56 (12.31)
中值		5.14
最小 : 最大		3.1 : 64.1
具有2次连续的计算的计算的LDL-C值<15 mg/dL的患者 ¹	0/230	31/460 (6.7%)
至第一次计算的LDL-C值< 15 mg/dL的时间(周) ²		
数目	0	31
均值(SD)		15.07 (13.15)
中值		9.14
最小 : 最大		3.1 : 52.1

[0388] 数目 (n) 代表符合标准的患者总数的子集

[0389] 治疗组中的分母 (/N) 是治疗组的具有至少两次计算的LDL-C值的患者数目, 其与功效期相距至少21天评估

[0390] ¹如果间隔至少21天, 则视为2个连续值[0391] ²在每名患者头两次连续的<25或<15mg/dL的计算的LDL-C值中第一次<25或<15mg/dL的计算的LDL-C值

[0392] 表24-LDL-C和次级脂质参数从基线至第24周的百分比变化 (治疗中分析)

[0393]

	Alirocumab 75 mg SC Q2W (n=464)	依折麦布10 mg依折麦布 每日 (n=235)	Alirocumab对依折麦布		
			LS均值差异 (SE) %	95% CI	P值
LDL-C	-52.4 (1.3)	-21.8 (1.8)	-30.6 (2.2)	-34.9至-26.2	<.0001
Apo B	-42.1 (1.0)	-19.1 (1.4)	-23.0 (1.8)	-26.5至-19.6	<.0001
非HDL-C	-43.7 (1.1)	-20.2 (1.6)	-23.5 (1.9)	-27.2至-19.7	<.0001
总胆固醇	-30.4 (0.9)	-15.2 (1.2)	-15.1 (1.5)	-18.0至-12.2	<.0001
脂蛋白(a)	-28.1 (1.4)	-5.6 (1.9)	-22.5 (2.4)	-27.2至-17.8	<.0001

[0394]

甘油三酯 (空腹)	-13.5 (1.4)	-13.3 (2.0)	-0.2 (2.5)	-5.1至4.6	.93
HDL-C	9.0 (0.8)	0.8 (1.1)	8.2 (1.4)	5.6至10.9	<.0001

[0395] COMBO II: 概述功效结果

[0396] 在第24周,在ITT人群中alirocumab组(对比基线的LS均值为-50.6%)中计算的LDL-C自基线的百分比变化显著大于依折麦布组(对比基线的LS均值为-20.7%)(对比依折麦布的LS均值差异为-29.8%, $p<0.0001$)(表20)。LDL-C从基线至第24周的百分比变化的治疗中分析显示出与ITT分析一致的结果,其中治疗中分析里对比依折麦布的LS均值差异为-30.6% ($p<0.0001$)(表24)。

[0397] alirocumab组和依折麦布组从基线到52周的LDL-C浓度变化的时间进程如图6所示。均值LDL-C浓度在前4周迅速下降,但在alirocumab组中程度更大。在alirocumab组中,从第4周观察到自基线的LDL-C降低并维持至第52周(在第52周对比基线的LS均值为-49.5%,对比在第24周为-50.6%)(表21)。

[0398] 基线的分布和在24周时达到的LDL-C值示于图7中。对于alirocumab,中值为40mg/dL,相比之下依折麦布为70mg/dL。在第24周时平均达到的LDL-C分别为alirocumab的51.6 (1.4)mg/dL和依折麦布的82.5 (2.0)mg/dL;这些差异维持到第52周。

[0399] 根据alirocumab组中剂量增加状态的LDL-C浓度变化的时间进程示于图8中。alirocumab组中只有18%的患者的剂量增加到150mg SC Q2W。这些患者具有比不需要增加剂量(140.4[47.4]mg/dL对比101.1[29.7]mg/dL)的患者高得多的基线LDL-C值,而在第12和24周达到的LDL-C的百分降低较低。在12周的剂量增加导致额外的12.4%降低。此外,在第24周的LDL-C的绝对降低在剂量增加组(63.5对比56.9mg/dL)中相对于其余的alirocumab组稍大。

[0400] 对于关键的次要功效终点,观察到Apo B (22.4%), Lp (a) (21.7%) 和非HDL-C (22.9%) 的统计学上显著的降低(所有 $P<0.0001$),并且在alirocumab组中,第24周时的HDL-C与依折麦布相比有8.1%的增加($P<0.0001$)(表22)。在第24周时空腹TG没有达到统计学上显著的差异(在alirocumab组中从基线降低13.5%,在依折麦布组中降低13.3%),因此从该终点停止测试程序。Alirocumab对比依折麦布的功效在ITT群体的数个亚组之间是一致的(图9)。在表22中,用于确定LDL-C从基线至第24周的百分比变化的 β -定量法是在依折麦布组中的180名患者和alirocumab组中的361名患者中进行的敏感性分析。

[0401] COMBO II: 概述安全性结果

[0402] 在平均58 (19) 周的随访中的治疗紧急性不良事件 (TEAE) 的比率显示于表25中。经历至少一种TEAE的患者的总体百分比在alirocumab组中为71.2%,在依折麦布组中为67.2%。在alirocumab组中有2名 (0.4%) 患者发生致死TEAE(两名均为心源性的),而依折麦布组中为4名 (1.7%) 患者(两名为心源性)。两组中经历严重不良事件 (18.8% alirocumab对比17.8%依折麦布) 的受试者的百分比相似。在alirocumab组中较高比例的患者经历了导致治疗中止的TEAE (7.5%对5.4%),而在优选的术语水平上没有特定模式(表25)。

[0403] 除了用于感染和侵染的alirocumab (27.1%对25.3%依折麦布),肌肉骨骼和结缔组织病症 (19.6%对17.0%) 和胃肠道疾病 (15.0%对13.7%) 的比率稍微更高之外,在系统

器官类别水平上没有TEAE不平衡的指征(表25)。由于非致死性心肌梗塞和冠状动脉血管重建的比例较高,在alirocumab组中,判定的心血管事件更为频繁(4.8%,n=23;对比3.7%,n=9)。

[0404] 在alirocumab组中,治疗紧急性局部注射部位反应率略高(2.5%对比依折麦布的0.8%)(表25)。反应是轻度的,除了一个中等强度,无一严重的。两个事件导致alirocumab组中的中止。两组中都有低百分比的患者发生肌痛。

[0405] 实验室测量中的异常不常见,并且在两组中以相似的比率发生,除了丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶之外,其在在alirocumab组中发生更频繁,以及葡萄糖耐量受损,其在alirocumab组中较不频繁(表25)。

[0406] 在治疗期间,alirocumab组中的105(460名患者中的22.8%)名患者和依折麦布组中没有患者具有两次连续的LDL-C值<25mg/dL。该组的TEAE比率与依折麦布组中的相似,鼻咽炎除外,其在alirocumab组更频繁(表25)。

[0407] 表25-在52周的TEAE和实验室参数(安全性人群),其通过系统-器官类别和优选术语表示(包括在具有两次LDL-C值<25mg/dl alirocumab治疗的患者中发生的那些)

[0408]

所有患者都处于最大他汀类药物治疗±其他降脂治疗	Alirocumab 75 mg SC Q2W (n = 479)	依折麦布 10 mg 每日 (n = 241)	Alirocumab 75 mg SC Q2W 伴随两次连续的LDL-C ≤25 mg/dL (n=105)
经历任何TEAE的患者	341 (71.2)	162 (67.2)	72 (68.6)
通过系统器官类别的在各组的≥3%的患者中发生的TEAE			

[0409]

感染或侵染	130 (27.1)	61 (25.3)	35 (33.3)
肌肉骨骼及结缔组织病症	94 (19.6)	41 (17.0)	19 (18.1)
神经系统病症	77 (16.1)	40 (16.6)	17 (16.2)
胃肠病症	72 (15.0)	33 (13.7)	19 (18.1)
受伤、中毒和手术并发症	61 (12.7)	33 (13.7)	10 (9.5)
心脏病症	60 (12.5)	29 (12.0)	14 (13.3)
一般病症和施用部位病情	56 (11.7)	26 (10.8)	10 (9.5)
呼吸、胸部和纵膈病症	45 (9.4)	22 (9.1)	11 (10.5)
研究	35 (7.3)	21 (8.7)	7 (6.7)
血管病症	33 (6.9)	20 (8.3)	4 (3.8)
皮肤及皮下组织病症	35 (7.3)	15 (6.2)	10 (9.5)
代谢及营养病症	27 (5.6)	18 (7.5)	6 (5.7)
精神病症	21 (4.4)	12 (5.0)	2 (1.9)
肾脏及泌尿病症	21 (4.4)	13 (5.4)	7 (6.7)
眼部病症	23 (4.8)	9 (3.7)	2 (1.9)
血液及淋巴系统病症	11 (2.3)	8 (3.3)	4 (3.8)
赘生物, 良性、恶性和未明确的(包括 囊肿和息肉)	15 (3.1)	7 (2.9)	5 (4.8)
生殖系统和乳腺系统	12 (2.7)	2 (0.8)	4 (3.8)
通过优选术语表示的在各组的 $\geq 3\%$ 的患者 中发生的TEAE			
偶然服药过量	30 (6.3)	16 (6.6)	6 (5.7)
上呼吸道感染	31 (6.5)	14 (5.8)	4 (3.8)
眩晕	23 (4.8)	13 (5.4)	5 (4.8)
肌痛	21 (4.4)	12 (5.0)	4 (3.8)
头痛	21 (4.4)	10 (4.1)	4 (3.8)
关节痛	19 (4.0)	9 (3.7)	5 (4.8)
鼻咽炎	18 (3.8)	9 (3.7)	10 (9.5)
高血压	18 (3.8)	10 (4.1)	3 (2.9)
流感	17 (3.5)	7 (2.9)	3 (2.9)
心绞痛	12 (2.5)	11 (4.6)	2 (1.9)
实验室参数			
增加的血糖 ^c	1 (0.2)	3 (1.2)	1 (1.0)
增加的血红蛋白 ^c	4 (0.8)	2 (0.8)	3 (2.9)

[0410] COMBO II: 总体结果

[0411] 在这种高CV风险患者人群中, 所述患者采取了最大耐受他汀类药物治疗而LDL-C控制不佳, 进行了以下观察: 1) 自我施用的alirocumab在24周后产生了比依折麦布显著更大的LDL-C降低 (LS均值差异-29.8%); 2) 自我施用的alirocumab具有良好的依从性和良好

的耐受性;3) 77%的alirocumab患者在第24周达到 $<0.81\text{mmol/L}$ (70mg/dL) 的LDL-C目标;对于alirocumab,对比基线~50%的LDL-C降低维持到第52周;4) 在第52周用alirocumab达到了 1.4mmol/L (53.3mg/dL) 的均值LDL-C水平;5) 约80%的患者不需要向上滴定至alirocumab 150mg Q2W,表明75mg Q2W对于大多数患者可为足够的;和6) TEAE在alirocumab和依折麦布组中以相似的频率发生。

[0412] 实施例3:Alirocumab在用其脂质改善治疗控制不足的高心血管风险患者中的长期安全性和耐受性:一项随机、双盲、安慰剂对照研究

[0413] 引言

[0414] 本研究旨在评估alirocumab在未处于LDL-C目标的高心血管风险患者中的长期安全性和耐受性。这种采取优化的LMT且未处于LDL-C目标的人群代表具有充分确定的未满足的医疗需求的最高风险组,其可以通过向其LDL-C改善治疗添加alirocumab来解决。报告了两组结果:(1) 当所有患者达到一年并且约25%的患者达到18个月的治疗时进行预先指定的中期分析;和(2) 当所有患者完成研究时的安全性群体的最终分析。

[0415] 研究目标

[0416] 主要研究目标是评价alirocumab在患有高胆固醇血症且用其脂质改善治疗控制不足的高心血管风险患者中的长期安全性和耐受性。

[0417] 次要研究目标是:1) 评价与安慰剂相比在治疗24周后alirocumab对低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平的影响;2) 评价在其他时间点处alirocumab对LDL-C水平的功效;3) 评价在24周治疗后和在其他时间点处alirocumab与安慰剂相比对于载脂蛋白B(Apo B),非高密度脂蛋白胆固醇(非HDL-C),总胆固醇(总-C),脂蛋白a(Lp[a]),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),甘油三酯(TG)水平和载脂蛋白A-1(Apo A-1)的作用;4) 评价抗alirocumab抗体的开发;和5) 评价alirocumab的药代动力学(PK)。

[0418] 研究设计

[0419] 这是一项随机,双盲,安慰剂对照,不平衡(2:1,alirocumab:安慰剂),平行组,多中心,多国家研究,其评估alirocumab在高心血管风险患者中的长期安全性和耐受性,所述高心血管风险患者患有高胆固醇血症且是用最大耐受每日登记剂量的他汀类药物(伴随或不伴随其他脂质改善治疗)所控制不足的。参见图10。根据heFH人群,MI或缺血性中风的既往史,他汀类药物治疗和地理区域对患者进行分层。处于高心血管风险的患者定义为1) 具有heFH(其可能有或没有CHD/CHD风险等同物)或2) 没有先前诊断的heFH,但具有高胆固醇血症与确定的CHD或CHD风险等同物。患者必须是尽管在筛选前使用伴随或不伴随稳定剂量的其他脂质改善治疗的最大耐受每日登记剂量的他汀类药物治疗至少4周(对于非诺贝特为6周),仍然为高胆固醇血症且控制不足的(即 $\text{LDL-C} \geq 70\text{mg/dL}$ [$\geq 1.81\text{mmol/L}$])。

[0420] 方案说明

[0421] 随机至alirocumab的患者每2周接受150mg。如果需要,可以在研究过程期间通过方案修改来调整治疗策略,以通过滴定策略来引入较低剂量。

[0422] 该研究由3个时期组成:筛选,双盲治疗和随访。筛选期间长达3周,包括中间访问,在此期间,患者(或另一指定人如配偶,亲属等)被训练进行自我注射/注射安慰剂。进行适格性评估以允许患者随机化进入研究。双盲治疗期是18个月的随机,双盲研究治疗期。在双盲期间的第一次注射在随机化当天在该地点进行,并且在随机化至研究后尽可能快地进

行。随后的注射由患者(自我注射)或另一指定人(例如配偶,亲属等)在患者优选的位置(家庭...)处进行。随访期是双盲治疗期结束后8周的时期。

[0423] 对在研究期间达到2次连续的计算的LDL-C水平 $<25\text{mg/dL}$ (0.65mmol/L) 的患者进行监测和管理。

[0424] 他汀类药物和其他脂质改善治疗(如果适用的话)应当在双盲治疗期的前24周期间是稳定的(包括剂量),除非有例外情况,通过所述例外情况按照研究者的判断有首要的考虑(包括但不限于中心实验室发布的甘油三酯警报)来保证这些变化是正当的。从第24周开始,仅在特定条件下可以修改背景脂质改善治疗。

[0425] 在从筛选开始的整个研究过程中,患者会采取稳定饮食(NCEP-ATPIII治疗性生活方式变化[TLC]饮食或等同物)。营养学家或具有适当训练的现场工作人员在筛选拜访时以及在在整个研究过程定期地检查患者的饮食。表26提供了针对高胆固醇的TLC饮食的总结。

[0426] 表26

	总脂肪	25% - 35%总卡路里*
[0427]	饱和脂肪*	$<7\%$ 总卡路里
	多不饱和脂肪	多达10%总卡路里
	单不饱和脂肪	多达20%总卡路里
	糖类†	50% - 60%总卡路里*
	蛋白质	~15%总卡路里
[0428]	胆固醇	$<200\text{ mg/天}$ (5.172 mmol/†天)
	植物甾醇	2g
	可溶性纤维如欧车前	10g - 25g

[0429] *ATP III允许将具有代谢综合征的人的总脂肪增加至总卡路里的35%,以及糖类降低至的50%。脂肪摄入的任何增加应为多不饱和脂肪或单不饱和脂肪的形式。反式脂肪酸是另一种升LDL的脂肪,其应该保持在低摄入量。

[0430] †糖类应当主要来源于富含复合糖类食物,包括谷物(尤其是全谷类)、水果和蔬菜。

[0431] 从随机化直至最后一次随访拜访具有心血管事件的患者具有判定包(adjudication package),其准备好并发送至独立的临床事件委员会。

[0432] 在整个研究中,患者周期性地地进行色觉测试。在研究人群的亚组中进行眼科次级研究。

[0433] 研究参与的持续时间

[0434] 研究持续时间包括多达3周的筛选期,18个月的双盲研究治疗期和8周的随访期。因此,每个患者的研究持续时间约为20个月。每个患者的研究结束是最后一个方案计划的拜访或所有SAE和AESI的解决/稳定化,以后到者为准。研究结束定义为每个患者的随访期的最后一次拜访。

[0435] 患者选择

[0436] 该研究被设计为将约2100名患者以2:1的随机化比率随机分配至如下: Alirocumab-约1400名患者;安慰剂-约700名患者。

[0437] 考虑将满足如下标准的患者招入研究:1) 具有杂合型家族性高胆固醇血症

(heFH)*伴有或不伴有确定的冠心病(CHD)或CHD风险等同物的患者,所述患者是在筛选拜访(第-3周)前至少4周用最大耐受稳定每日剂量的他汀类药物** (伴随或不伴随其他脂质改善治疗(LMT))所控制不足的;或2)具有高胆固醇血症和确定的CHD或CHD风险等同物(参见下文定义)的患者,所述患者是在筛选拜访(第-3周)前至少4周用最大耐受稳定每日剂量的他汀类药物** (伴随或不伴随其他脂质改善治疗(LMT))所控制不足的。

[0438] *heFH的诊断必须是通过基因分型或临床标准作出的。对于未进行基因分型的患者,临床诊断可以基于具有>8分的得分的WHO标准/荷兰脂质临床网络(Dutch Lipid Clinical Network)标准或具有针对确切FH的标准的Simon Broome注册诊断标准。

[0439] **最大耐受剂量的定义(以下任一项均可接受):1)瑞舒伐他汀20mg或40mg每日;2)阿托伐他汀40mg或80mg每日;3)辛伐他汀80mg每日(如果稳定采用此剂量>1年的话);或4)患者不能采用上述任何他汀类药物剂量,应当用按照研究者的判断或考虑认为适于患者的每日阿托伐他汀、瑞舒伐他汀或辛伐他汀的剂量来治疗。患者采用较低他汀类药物剂量的可接受的理由的一些实例包括但不限于:对较高剂量的不良反应、高龄、身体质量指数低、地区实践、当地处方信息、伴随药物、共病情况如葡萄糖耐量受损/空腹血糖受损。必须记录原因。

[0440] 记录的CHD史包括如下一项或多项:i)急性心肌梗塞(MI);ii)沉默型心肌梗塞;iii)不稳定型心绞痛;iv)冠状动脉血管重建手术(例如经皮冠状动脉介入[PCI]或冠状动脉旁路移植手术[CABG]);和/或v)通过侵入或非侵入检查诊断出的临床上显著的CHD(如冠状动脉造影术,使用跑步机的应激测试,应激超声心动图或核成像)。

[0441] CHD风险等同物包括如下4项标准的一项或多项:i)记录的外周动脉疾病(必须满足如下标准之一[a、b、或c]):推测的动脉粥样硬化来源的当前间歇性跛行(通过运动产生的下肢肌肉不适,其在10分钟内通过休息而可重现和缓解),以及在休息时的任一腿中的踝臂指数等于或小于0.90,或b)由于动脉粥样硬化疾病导致的间歇性跛行(通过运动产生的下肢肌肉不适,其在10分钟内通过休息而可重现和缓解)伴有在一条或两条腿中的血管内手术或外科干预的历史,或c)由于动脉粥样硬化疾病导致的严重肢体缺血伴有溶栓,血管内手术或在一条或两条腿的外科手术的历史;ii)记录的既往缺血性中风,伴有持续超过24小时的局灶性缺血性神经功能缺损,其被认为是动脉粥样硬化血栓形成起源。必须进行CT或MRI以排除出血和非缺血性神经疾病;iii)记录的中度慢性肾病,定义为 $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 有3个月或更长,包括筛选拜访;iv)已知的糖尿病历史及2项或更多项额外的风险因素(如下文所示):a)高血压历史(确认采用抗高血压药物),b)记录的踝-臂指数 ≤ 0.90 的历史,c)记录的微量白蛋白尿或大量白蛋白尿或在筛选拜访时(第-3周)具有尿液分析检查(dipstick urinalysis)>2+蛋白质的历史,d)记录的前增生性或增生性视网膜病变或针对视网膜病变的激光治疗的历史,和e)已知的过早的CHD家族史(在父亲或兄弟中于55岁之前的CHD;在母亲或姐妹中于65岁之前的CHD)。

[0442] 根据针对杂合型家族性高胆固醇血症的Simon Broome注册诊断标准,确切的家族性高胆固醇血症定义为:<16岁的儿童中总-C>6.7mmol/l(260mg/dL)或LDL胆固醇高于4.0mmol/l(155mg/dL)或成人中总-C>7.5mmol/l(290mg/dL)或LDL胆固醇高于4.9mmol/l(190mg/dL)。(水平是治疗前的或治疗中最高的)加患者中、或是第一级亲属(父母、亲兄弟姐妹、子女)中或第二级亲属(祖父母/外祖父母、叔/伯/舅/姑丈/姨丈、婶/姨/姑/舅母)中

的腱黄色瘤 (Tendon xanthomas), 或LDL受体突变或家族性缺陷型apo B-100的基于DNA的证据。

[0443] 根据针对杂合型家族性高胆固醇血症的Simon Broome注册诊断标准, 可能的家族性高胆固醇血症定义为: 1) <16岁的儿童中总-C>6.7mmol/l (260mg/dL) 或LDL胆固醇高于4.0mmol/l (155mg/dL) 或是成人中总-C>7.5mmol/l (290mg/dL) 或LDL胆固醇高于4.9mmol/l (190mg/dL)。(治疗前水平或治疗中的最高水平); 以及如下至少一项: 在第二级亲属中低于50岁、或在第一级亲属中低于60岁的心肌梗塞家族史; 或成人第一级或第二级亲属中的升高的胆固醇>7.5mmol/l (290mg/dL), 或小于16岁的子女或亲兄弟姐妹中的升高的胆固醇>6.7mmol/l (260mg/dL) 的家族史。

[0444] 诊断杂合型家族性高胆固醇血症 (heFH) 的WHO标准 (荷兰脂质网络临床标准) 示于表27中。

[0445] 表27

[0446]

杂合型家族性高胆固醇血症的诊断评分	
家族史	
a 具有已知的过早(男<55岁, 女<60岁)冠心病和血管疾病的第一级亲属。	1
b 具有已知的对于年龄和性别LDL-胆固醇>95 th 百分位的第一级亲属。	
和/或	
a 具有腱黄色瘤和/或角膜弓的第一级亲属。	2
b 小于18岁的儿童。具有对于年龄和性别的LDL-胆固醇 >95 th 百分位。	
临床历史	
a 患者具有过早的 (男<55岁, 女<60岁)冠状动脉疾病	2
b 患者具有过早的 (男<55岁, 女<60岁)大脑或外周血管疾病。	1
体格检查	
a 腱黄色瘤	6
b 低于45岁的角膜弓。	4
实验室分析	

[0447]

	mmol/L	mg/dL	
a LDL-胆固醇	>8.5	>330	8
b LDL-胆固醇	6.5-8.4	250-329	5
c LDL-胆固醇	5.0-6.4	190-249	3
d LDL-胆固醇	4.0-4.9	155-189	1
(HDL-胆固醇和甘油三酯正常)			
DNA-分析			
a 功能性突变低密度脂蛋白受体基因存在			8
heFH的诊断为:			
确切		当>8分时	
很可能		当6-8分时	
可能		当3-5分时	

[0448] 对满足所有上述纳入标准的患者针对如下排除标准进行筛选:

[0449] 与研究方法相关的排除标准为:1) 患者没有确认的CHD或CHD风险等同物的历史或没有通过基因分型或临床标准被诊断为heFH;2) 在筛选拜访时(第-3周) LDL-C<70mg/dL (<1.81mmol/L);3) 在筛选拜访(第-3周)前和从筛选至随机化没有接受稳定剂量的LMT(包括他汀类药物)至少4周和/或非诺贝特至少6周,若适用的话;4) 当前正在接受除辛伐他汀、阿托伐他汀、或瑞舒伐他汀之外的他汀类药物;5) 没有每日接受或没有以登记的剂量接受辛伐他汀、阿托伐他汀、或瑞舒伐他汀;6) 高于阿托伐他汀80mg,瑞舒伐他汀40mg或辛伐他汀40mg的每日剂量(接受辛伐他汀80mg超过一年的患者除外,其是适格的);7) 在筛选拜访(第-3周)的6周内或在筛选和随机化拜访之间使用非诺贝特之外的贝特类;8) 使用可能影响脂质的营养制剂产品或非处方的治疗,其在筛选拜访(第-3周)前或在筛选和随机化拜访之间未以稳定剂量使用至少4周;9) 在筛选拜访(第-3周)的4周内或在筛选和随机化拜访之间使用红曲米产品;10) 在筛选拜访(第-3周)前2个月内接受了血浆取出法治疗或计划接受血浆取出法治疗的患者;11) 近期(筛选拜访[第-3周]前3个月内或在筛选和随机化拜访之间)的MI、导致住院治疗的不稳定型心绞痛、不受控的心律失常、CABG、PCI、颈动脉手术或支架、脑血管意外、短暂性脑缺血发作(TIA)、颈动脉血管重建或针对外周血管疾病的血管内手术或外科干预;12) 研究期间计划经历安排的PCI、CABG、颈动脉或外周血管重建;13) 过去12个月内纽约心脏协会(NYHA)的III或IV类心力衰竭历史;14) 在筛选拜访或随机化拜访时收缩血压>180mmHg或舒张血压>110mmHg;15) 已知的出血性中风史;16) 在筛选拜访时(第-3周)年龄<18岁或法定成年年龄,以较大的为准;17) 已知的活跃视神经疾病史;18) 在筛选拜访(第-3周)前既往未接受降胆固醇饮食指导的患者;19) 已知的杂合型FH史;20) 已知的PCSK9功能缺失(即遗传突变或序列变异)病史;21) 使用全身性皮质类固醇,除非其是用作脑垂体/肾上腺疾病的替代疗法在随机化拜访前以稳定方案使用至少6周。注:局部,关节内,经鼻,吸入的和眼部类固醇疗法不视为“全身性的”并且是允许的;22) 使用连续的雌激素或睾酮激素替代疗法,除非该疗法已经在筛选拜访(第-3周)前过往6周中已经稳定且在

研究期间没有改变治疗方案的计划;23) 过往5年内的癌症史,其中充分治疗的基底细胞皮肤癌、鳞状细胞皮肤癌、或原位宫颈癌除外;24) 已知的阳性HIV测试史;25) 状况/情况如:a) 在筛选之时鉴定出的任何临床显著异常,其在研究者或任何次级研究者的判断中会妨碍研究的安全完成或约束终点评估,如主要的全身性疾病、预期寿命短的患者;b) 研究者或任何次级研究者出于任何原因认为不适合本项研究的患者,例如:i) 被视为不能满足特定的实验方案要求(如安排的拜访)的患者;ii) 被视为不能按照研究者或患者来施用或耐受长期注射的患者;iii) 研究者或任何次级研究者、药剂师、研究合作者、直接涉及实施所述实验方案的其他研究工作人员或其亲属,等等;iv) 研究者认为存在会限制或束缚患者对研究过程的参与的实际或预计的任何其他状况(例如地理或社会的);26) 患者过往用至少一剂的Alirocumab或任何其他抗-PCSK9单克隆抗体在其他临床试验中进行过治疗;27) 患者在1个月或5个半衰期内(以较长的为准)采取了Alirocumab训练安慰剂试剂盒以外的任何研究药物;28) 患者在筛选期间撤回了知情同意书(患者不愿意继续或无法返回);29) 在筛选期间的实验室发现(不包括随机化实验室):A) 乙型肝炎表面抗原或丙型肝炎抗体的阳性测验(通过反向测试证实);B) 甘油三酯>400mg/dL (>4.52mmol/L) (允许1次重复实验室);C) 有分娩潜在可能性的女性中的阳性血清或尿妊娠测验;D) 根据四变量MDRD方程式的eGFR<30mL/min/1.73m²;E) HbA1c>10%;F) ALT或AST>3x ULN(允许1次重复实验室);G) CPK>3x ULN(允许1次重复实验室)。

[0450] 医师通常根据纽约心脏协会(NYHA)功能分类系统来评估心力衰竭的阶段。该系统将症状与每日活动和患者生活质量进行关联,如表28所示。

[0451] 表28

[0452]

类别	患者症状
I类(轻度)	身体活动不受限。普通身体活动不引起过度疲劳、心悸、或呼吸困难(呼吸短促)。
II类(轻度)	身体活动轻微受限。休息时舒适,但普通身体活动导致疲劳、心悸、或呼吸困难。
III类(中度)	身体活动显著受限。休息时舒适,但低于普通活动即引起疲劳、心悸、或呼吸困难。
IV类(重度)	不能在没有任何不适的情况下进行任何身体活动。休息时有心肌不全的症状。如果进行任何身体活动,不适增加。

[0453] 与活性比较物和/或强制背景治疗相关的排除标准为:30) 背景治疗的所有禁忌症或使用警告/注意事项(当适用时),如各自的国家产品标识中所列示的。

[0454] 与Alirocumab的当前知识相关的排除标准为:31) 已知的对单克隆抗体的超敏感性;32) 怀孕或哺乳期女性;33) 有分娩潜在可能性而未受高效生育控制方法保护的女性和/或不愿意或不能进行孕检的女性。注:具有分娩潜在可能性的女性必须在筛选时具有确认的阴性血清孕检结果和在随机化拜访时具有阴性尿妊娠检测结果。她们必须在整个研究期间使用有效的避孕方法并同意在指定的拜访时重复尿妊娠测试应用的方法必须符合用于高效避孕方法的标准,其根据“关于实施药物的人类临床试验的非临床安全性研究指南的注意事项(CPMP/ICH/286/95)”进行。绝经后妇女必须是闭经至少12个月的。

[0455] 研究治疗

[0456] 无菌Alirocumab药物产品(IMP)以150mg/mL的浓度按1mL体积填充于注射器中提供。在双盲治疗期期间,从第0周开始持续直到最后一次注射(即第76周,双盲治疗期结束前

2周),每2周以1mL注射皮下施用alirocumab或安慰剂。IMP理想地应当每两周皮下施用,大约在一天的相同时间进行,然而可以接受 ± 3 天的窗口期。

[0457] 由于该药物或是背景疗法或是潜在的挽救药物,如下类别的药物被认定为非研究药物产品(NIMP):他汀类药物(瑞舒伐他汀,阿托伐他汀,辛伐他汀);胆固醇吸收抑制剂(依折麦布);胆汁酸结合多价螯合剂(如考来烯胺,考来替泊,考来维仑);尼克酸;非诺贝特; ω -3脂肪酸(≥ 1000 mg每日)。

[0458] 在双盲研究治疗期期间,将患者随机化分为接受安慰剂或alirocumab。随机化比值alirocumab:安慰剂为2:1。随机化通过如下进行分层:heFH人群(是,否),急性或沉默型MI或缺血性中风的既往史(有,无),他汀类药物治疗(阿托伐他汀40至80mg每日或瑞舒伐他汀20至40mg每日,对比辛伐他汀任意每日剂量,阿托伐他汀低于40mg每日或瑞舒伐他汀低于20mg每日)和地区(北美,西欧,东欧和世界其他地区)。

[0459] 伴随药物是患者伴随研究接受的任何治疗(直至随访)。在研究期间将伴随药物保持在最小。然而,如果认为这些对于患者的幸福是必需的,并且不可能干扰IMP,则可以由研究者酌情给予稳定剂量(如果可能的话)。除了本节中提供的与伴随药物有关的具体信息外,允许任何其他伴随药物将并且必须加以记录。如果患者在筛选拜访(第-3周)时具有LDL-C ≥ 160 mg/dL(4.14mmol/L)并且仅用他汀类药物治疗,即没有额外的LMT,研究者必须报告患者不采取第二LMT的原因。仅当其以稳定剂量在筛选拜访之前至少4周使用、在筛选期间使用并在双盲治疗期的前24周过程中维持时,才允许采用可能影响脂质的营养制品或非处方治疗。第24周拜访后,允许修改这些营养制品或非处方治疗,但一般应避免。这种营养产品或非处方治疗的实例包括剂量 <1000 mg的 ω -3脂肪酸,如在Benecol,亚麻籽油和欧车前中发现的植物甾烷醇。

[0460] 在研究期间,患者采用最大耐受每日登记剂量的他汀类药物(伴随或不伴随其他脂质改善治疗)。从筛选拜访(第-3周)直至双盲治疗期的前第24周(第24周),不应改变背景脂质改善治疗。在这段时间内不应进行剂量调整,中止或开始其他他汀类药物或其他脂质改善治疗,除非有例外情况,通过所述例外情况有首要的考虑(包括但不限于由中心实验室发布的甘油三酯警报)来保证这些变化是正当的,其按照研究者的判断。

[0461] 如下治疗在研究期间(包括筛选期直至随访)是不允许的:除非诺贝特外的贝特类;红曲米产品;及除辛伐他汀、阿托伐他汀、或瑞舒伐他汀之外的他汀类药物。

[0462] 安全性评估

[0463] 安全性通过如下参数进行评估:不良事件的记录(包括判定的心血管事件);标准实验室测试(血液学,化学和尿分析);肝参数测试(ALT,AST,碱性磷酸酶[ALP]和总胆红素);肌酸磷酸激酶(CPK);丙型肝炎抗体(如果是阳性,则用反向测试证实);维生素E(α -生育酚)和其他脂溶性维生素;皮质醇(根据需要具有反向性ACTH水平,并根据需要随后进行ACTH刺激试验);性腺激素评估;心电图(ECG);生命体征(收缩和舒张血压和心率);体格检查(包括神经学检查);色觉测试(作为针对更全面的眼科测试的筛选测试,按照需要)。在整个研究中对安全性参数(不良事件[包括判定的心血管事件],实验室数据,生命体征和ECG)进行评估。

[0464] 对达到2次连续的计算的LDL-C <25 mg/dL(0.65mmol/L)的患者进行监测。

[0465] 在随访拜访时具有等于或高于240的抗alirocumab抗体效价的患者会在最后一次

给药后6至12个月以及此后约每3至6个月(直至效价返回低于240)具有另外的抗体样品。

[0466] 该实验中评估的安全性终点为:心血管事件;过敏事件;注射部位处的局部耐受性;其他不良事件(包括溶血性贫血);实验室测试:尿分析,血液学(红细胞计数,红细胞分布宽度(RDW),网织红细胞计数,血红蛋白,血细胞比容(hematocrit),血小板,具有血细胞计数的白细胞计数),标准化学(钠,钾,氯化物,碳酸氢盐,钙,磷,尿素氮,肌酐,尿酸,总蛋白,白蛋白,LDH, γ 谷氨酰转移酶[γ GT]),维生素E(α -生育酚)和其它脂溶性维生素,皮质醇(和反向性ACTH水平,根据需要随后进行ACTH刺激试验),性腺激素评估,丙型肝炎抗体,肝参数测试(ALT,AST,ALP和总胆红素)和CPK;生命体征,包括心率和血压;和12导联ECG。

[0467] 研究程序

[0468] 对于第1天/第0周之后的所有拜访(随机化拜访),可以允许一定天数的时间框架。在双盲治疗期和随访期中,在第12周和第24周处拜访的窗口期是 ± 3 天,在第52周其为 52 ± 5 天,并且对于所有其他现场拜访而言其为 ± 7 天。允许+3天的窗口期用于随机化拜访(第1天/第0周),并允许 ± 7 天用于注射训练的筛选拜访(第1周)。对于所有电话拜访允许 ± 7 天的窗口期。对于在第1天/随机化拜访后的所有访问,如果一个拜访日期改变,则根据原始时间表进行下一次拜访。

[0469] 眼科次级研究

[0470] 尽管有证据表明在大鼠的毒理学研究期间注意到的眼部异常不是由于施用alirocumab引起的,在方案中的患者亚组中进行全面的眼科评估以验证alirocumab的眼科安全性。

[0471] 主要目标在于评估alirocumab在具有用其LMT控制不足的高胆固醇血症的高心血管风险患者中的临床眼科安全性。

[0472] 患者在筛选期时由眼科医生/验光师进行眼科评估。如果患者被认为符合主要研究试验的资格,并符合次级研究的额外合格标准,则患者在18个月双盲治疗期期间每6个月接受眼科评估。

[0473] 主要终点是在研究持续时间内与眼科异常相关的不良事件(使用SMQ“视神经病变”,“视网膜病变”和“角膜病变”)。

[0474] 预期约270名患者参与该次级研究。所有受试者必须符合主要研究的适格性标准和本次级研究提出的额外适格性标准,以便适格该次级研究。

[0475] 仅有额外的纳入标准通过书面知情同意书而签署。

[0476] 次级研究的额外排除标准是:患者在筛选期间撤回对眼科次级研究的同意书(患者不愿意继续);患者在筛选期间不能完成所有的眼科评估;在筛选期时的眼科评估期间检测到患者具有活跃视神经疾病(例如视神经炎)。注:患有受控的开角型青光眼的患者可适格该研究;和在筛选期时的眼科评估期间检测到具有活跃脉络膜视网膜疾病的患者。

[0477] 统计学方法:

[0478] 样本量确定:

[0479] 对于安全性评估,2100名患者(随机化比例2:1,即alirocumab:1400和安慰剂:700)的样本量允许在广泛数据库中收集长期安全性数据(至少1000名患者暴露于alirocumab最少12个月,其中约900名患者暴露于alirocumab 18个月)。

[0480] 对于这个样本量和如下假设：招募的持续时间为16个月，44%的患者在前9个月招募，而在12个月和18个月时的退出率分别为25%和35%，预期暴露于alirocumab至少12个月和18个月的治疗的患者数目如下：

[0481] 根据分析时机预期的暴露于alirocumab的患者数目为：

[0482]

分析	暴露 $\geq$ 12个月的患者	暴露18个月的患者
第一步分析 ^a	970名患者	400名患者
最终分析	1050名患者	910名患者

[0483] ^a当约600名患者完成18个月的双盲治疗期时计划的第一步分析

[0484] 此外，用alirocumab治疗的1400名患者的样本量能够以alirocumab组中 ≥ 0.002 的比率和95%置信度来检测不良事件。预期暴露于alirocumab的122-142名患者会在眼科次级研究中评估至少12个月，其考虑到270名患者的样本量并假设在12个月内中止率为25%。这会允许在alirocumab组中检测真实发生率在0.021至0.024的眼科事件，其置信度为95%。

[0485] 分析时机：

[0486] 第一步分析包括直至第52周（包括第24周处的主要功效终点）的最终功效终点和中期安全性分析，其对直至共同研究截止日期所有安全性数据进行（当约600名随机化患者已完成18个月的双盲治疗期时的数据）。第52周以外的脂质数据的分析是描述性的。结果在本文中呈现。

[0487] 第二步（最终）分析会在研究结束时进行，并且会包括在第一步分析和最终安全性分析处分析的时间点之外的时间点处的功效数据的最终分析。

[0488] 分析人群：

[0489] 主要功效分析人群是意向治疗（ITT）人群，定义为具有可评价的主要终点的所有随机化患者，即具有可用的基线计算的LDL-C值和至少一个直至第24周的分析窗口之一内的可用的计算的LDL-C值（包括所有治疗中和脱离治疗的计算的LDL-C值）的患者。

[0490] 次要功效分析人群是改良的意向治疗（mITT）人群，定义为所有这样的随机化患者，所述患者服用至少一个剂量或部分剂量的双盲研究药物产品（IMP）并且在基线处具有可用的计算的LDL-C值、以及在功效治疗期间直至第24周的分析窗口之一内具有至少一个可用的计算的LDL-C值。功效治疗期定义为从第一次双盲IMP施用直至最后一次双盲注射后21天的时间。

[0491] 安全性人群包括所有接受了至少一个剂量或部分剂量的双盲IMP的随机化的患者。

[0492] 功效分析：

[0493] 使用ITT方法（基于上文定义的ITT人群）进行功效终点的初步分析，包括所有脂质数据，不论患者是否继续治疗。这对应于ITT被估量，其针对主要和关键次要终点而定义。此外，还使用治疗中方法（基于上文定义的mITT人群）进行分析，包括在功效治疗期间收集的脂质数据。这对应于关键次要终点的治疗中估计。

[0494] ITT方法分析了所有患者，不管他们对治疗的依从性如何；它评估了治疗策略的益处，并尽可能多地反映了患者人群中的效果。治疗中方法分析了治疗的效果，其限于患者实

际接受治疗持续的时期。它评估了在依从治疗直至认定的时间点的患者中治疗会获得的益处。

[0495] 功效分析根据治疗按照随机化来进行。

[0496] 将所有测量(安排的或非安排的,空腹或非空腹的)分配至分析窗口,以便提供第4周到第78周时间点的评估。

[0497] 对于主要功效分析(ITT方法),使用具有重复测量的混合效应模型(MMRM)方法来分析计算的LDL-C从基线至第24周的百分比变化。使用可获得自第4周到第52周分析窗口的所有基线后数据,并且由MMRM来将丢失的数据加以考量。该模型包括治疗组(安慰剂对alirocumab),随机化层(根据IVRS),时间点(第4周至第52周),随时间点的治疗相互作用和随时间点的层相互作用的固定分类效应,以及基线LDL-C值和随时间点的基线值相互作用的连续固定协变量。该模型在第24周提供了两个治疗组的基线调整的最小二乘均值(LS均值)估计值及其相应的SE和95%置信区间。为了比较alirocumab与安慰剂组,使用适当的对比语句来测试这些估计值在5% α 水平的差异。

[0498] 定义了分层程序以测试关键次要终点,同时控制多重性(使用关键次要终点的上述次序)。第一个关键次要终点是使用治疗中方法的计算的LDL-C从基线至第24周的百分比变化。

[0499] 使用与主要终点相同的MMRM模型来分析预期具有正态分布的连续次级变量(即除TG和Lp(a)之外的脂质)。使用用于处理缺失值的多重估算方法来分析预期具有非正态分布的连续终点(即TG和Lp(a)),随后是使用M-估计(使用SAS ROBUSTREG程序)的以目的终点作为响应变量的稳固回归模型,其中治疗组、随机化层(按照IVRS)和相应的基线值作为比较治疗效果的效果。提供了两个治疗组的均值,以及这些估计值的差异,以及它们相应的SE、95%CI和p值的组合估计(通过SAS MIANALYZE程序)。

[0500] 使用用于处理缺失值的多重归因方法来分析二元次要功效终点,然后进行分层逻辑回归,以治疗组作为主效应而相应的基线值作为协变量,通过随机化因子(按照IVRS)分层。提供了优势比对比安慰剂,95%CI和p值的组合估计(通过SAS MIANALYZE程序)。

[0501] 安全性分析:

[0502] 安全性分析是描述性的,根据实际接受的治疗对安全性人群进行。安全性分析集中于TEAE时期,其定义为从第一剂的双盲注射直至最后一次双盲注射后70天的时间。在开放标记式延长研究(LTS13643)中的患者纳入后发生、恶化或变得严重的TEAE或PCSA发生不视为在TEAE期中。TEAE期在共同研究截止日期处截断。

[0503] 结果I-预先指定的分析

[0504] 患者责任

[0505] 当所有患者达到一年并且约25%的患者达到18个月的治疗时,进行预先指定的中期分析。在2341名随机化患者中,3名患者未接受治疗并因此未纳入安全性人群中。

[0506] 31名随机化患者未纳入ITT人群(没有直至第24周的分析窗口之一内的LDL-C值)。

[0507] 41名患者从mITT人群被排除(从ITT人群排除的患者和在功效治疗期期间直至第24周的分析窗口之一内没有LDL-C值的患者)。

[0508] 表29-分析人群

[0509]

	安慰剂	Alirocumab 150 Q2W	所有
随机化人群	788 (100%)	1553 (100%)	2341 (100%)
功效人群			
意向治疗(ITT)	780 (99.0%)	1530 (98.5%)	2310 (98.7%)
改良的意向治疗(mITT)	777 (98.6%)	1523 (98.1%)	2300 (98.2%)
安全性人群	788	1550	2338

[0510] 注:安全性人群患者根据实际接受的治疗(按照治疗)而制表。

[0511] 对于其他人群,患者根据其随机化治疗而制表。

[0512] 患者处置

[0513] 在该预先指定的分析的截止日期,607名(25.9%)患者完成了18个月的双盲治疗期(定义为至少76周的暴露和进行的第78周拜访),包括alirocumab组中至少400名患者,按照“2期结束(End of Phase 2)”会议磋商期间与卫生监管机构所商定的:alirocumab组中的405名患者(26.1%)和安慰剂组中的202名患者(25.6%)。

[0514] 在alirocumab组中,1553人中的1550人实际接受了alirocumab。这些患者中的23%(n=349)完成了78周,20%(n=311)中止治疗,和57%(n=890)仍在接受治疗。中止治疗的Alirocumab组患者之所以这样做,是由于对方案的依从性差(n=54),不良事件(n=98)或其他原因(n=159)。alirocumab组的ITT安全性人群分别为1530和1550名患者。在安慰剂组中,所有788人都接受了安慰剂。这些患者中的22%(n=176)完成了78周,19%(n=146)中止治疗,59%(n=466)仍在接受治疗。中止治疗的安慰剂组患者这样做是因为对方案的依从性差(n=34),不良事件(n=44)或其他原因(n=67)。alirocumab组的ITT安全性人群分别为780和788名患者。ITT人群中的患者包括在直至第52周的所有功效终点中。安全性人群中的患者接受alirocumab或安慰剂至少52周。

[0515] 使用直至研究共同截止日期的所有数据(因此包括超过第52周和直至78周或直至随访的数据)来评估研究处置,暴露和安全性分析。在该第一步分析中提供了主要功效终点(在第24周)和关键次要功效终点(评估直至第52周)的最终结果。

[0516] 在此预先指定的分析中,直到截止日期总共有525名(22.4%)完成研究治疗期的随机化患者,即进行最后一次IMP注射(第76周)和结束治疗拜访(第78周)在最后一次IMP注射后21天内和随机化后至少525天内进行。

[0517] 对于455名(19.4%)随机化患者(alirocumab组的310名(20.0%)患者和安慰剂组的145名(18.4%)患者),双盲IMP过早地中止。对于1358名(58.0%)随机化患者,治疗在第一步分析截止日期时还在进行中。

[0518] 总体而言,研究治疗中止的主要原因是“其他原因-其他”和“不良事件”:这些“其他原因”包括:受试者拒绝继续(93名患者),患者由于错过第78周拜访/超出第78周拜访窗口而不符合用于完成治疗的eCRF标准(71名患者),死亡(6名患者)(在死亡前没有研究者决

定停止治疗),杂项(5名患者),随访失访(4名患者),地点关闭(3名患者)和受试者移动(2名患者)。

[0519] 此外,在这455名过早中止的患者中,alirocumab组中有219名(14.1%)随机化患者,在第52周拜访前过早地中止双盲IMP,而在安慰剂组中为111名(14.1%)。

[0520] 最终,139名(5.9%)患者参与了任选的眼科次级研究(而不是计划的270名患者)。

[0521] 在该第一步分析中,最终结果可用于第24周主要功效终点和在第12周,第24周和第52周评估的关键次要功效终点。第24周,alirocumab组中的1384人(90.5%)和安慰剂组中的708人(90.8%)可获得主要功效终点。

[0522] 218名患者缺失主要功效终点。在第24周拜访时,缺失的原因如下:108个样品由于较早中止研究而未完成;47个样品在分析窗口外完成;10个样品未文采;51个样品完成了但不能完成测量(量不足,TG>400mg/dL(4.52mmol/L)……);和2个样品由于患者随机化但未进行治疗而未完成。

[0523] 人口统计学和基线特征

[0524] 在研究中共有2341名患者随机化(alirocumab组中为1553名,对比在安慰剂组中为788名)。alirocumab组中基线处的人口统计学特征,疾病特征和脂质参数与安慰剂组相似。对于alirocumab组(N=1553),年龄(平均年龄(SD))为60.4(10.4),男性百分比为63.3%(N=983),白人百分比为92.8%(N=1441),BMI(均值kg/m²(SD))为30.2(5.7)。对于安慰剂组(N=788),年龄(平均年龄(SD))为60.6(10.4),男性百分比为60.2%(N=474),白人百分比为92.6%(N=730),BMI(均值kg/m²(SD))为30.5(5.5)。

[0525] 17.7%的患者(17%(N=276)的alirocumab患者和17.6%(N=139)的安慰剂组)具有heFH并伴有或不伴有确定的CHD或CHD风险等同物。82.3%招入的患者具有非家族性高胆固醇血症伴有确定的CHD或CHD风险等同物。随机化人群的大多数(90.6%)具有冠心病(CHD)或CHD风险等同物的历史。68.6%的患者报道了CHD。91.5%的患者被分类为非常高风险(见下文注释)。

[0526] alirocumab组中基线处的人口统计学特征,疾病特征和脂质参数与安慰剂组相似。均值(SD)基线计算的LDL-C为122.4(42.2)mg/dL(3.171(1.092)mmol/L)。对于背景脂改善治疗,1032名(44.1%)患者随机接受了高强度他汀类药物(即阿托伐他汀40至80mg或瑞舒伐他汀20至40mg每日),334人(14.3%)除他汀类药物外还接受了依折麦布。

[0527] Alirocumab和安慰剂组的基线特征的总结示于表34中。

[0528] 各治疗组的注射暴露是相似的,中位暴露为68周。在截止日期(2014年5月7日)时,607名(25.9%)患者完成了18个月的双盲治疗期(即至少76周的暴露和完成第78周拜访),包括至少400名alirocumab组中的患者,如在2期结束会议磋商期间与卫生监管机构商定的:alirocumab组中405名患者(26.1%)和安慰剂组中202名患者(25.6%)。

[0529] 表30-疾病特征和其他相关基线数据-随机化人群

[0530]

	Alirocumab		
	安魁剂 (N=788)	150 Q2W (N=1553)	所有 (N=2341)
高胆固醇血症的类型			
杂合型家族性高胆固醇血症 (heFH)	139 (17.6%)	276 (17.8%)	415 (17.7%)
非家族性高胆固醇血症 (非FH)	649 (82.4%)	1277 (82.2%)	1926 (82.3%)
非家族性高胆固醇血症患者			
自高胆固醇血症诊断的时间 (年)			
数目	647	1273	1920
均值(SD)	8.95 (7.29)	9.13 (7.65)	9.07 (7.53)
中值	7.36	7.46	7.44
最小 : 最大	-0.0 : 42.1	0.0 : 49.4	-0.0 : 49.4
高脂蛋白血症的Fredrickson分类			
数目	649	1277	1926
IIa	455 (57.7%)	885 (57.0%)	1340 (57.2%)
IIb	194 (24.6%)	392 (25.2%)	586 (25.0%)
IV	0	0	0

[0531]

杂合型家族性高胆固醇血症患者

自高胆固醇血症诊断的时间 (年)

数目	139	276	415
均值(SD)	10.58 (10.66)	11.09 (11.40)	10.92 (11.15)
中值	7.37	7.22	7.24
最小 : 最大	-1.4 : 44.2	-1.5 : 48.2	-1.5 : 48.2

诊断确认

通过基因分析	56 (7.1%)	111 (7.1%)	167 (7.1%)
通过WHO/Simon Broome ^a	83 (10.5%)	165 (10.6%)	248 (10.6%)

[0532] ^a对于未通过基因分型确认的heFH诊断。

[0533] 表31-特别感兴趣的病史-心血管历史和风险因素-随机化人群

[0534]

	Alirocumab		
	安慰剂 (N=788)	150 Q2W (N=1553)	所有 (N=2341)
任何心血管历史/风险因素	719 (91.2%)	1403 (90.3%)	2122 (90.6%)
冠心病 ^a	552 (70.1%)	1055 (67.9%)	1607 (68.6%)
急性心肌梗塞	309 (39.2%)	563 (36.3%)	872 (37.2%)
沉默型心肌梗塞	16 (2.0%)	53 (3.4%)	69 (2.9%)
不稳定型心绞痛	108 (13.7%)	183 (11.8%)	291 (12.4%)
冠状动脉血管重建手术 ^s	368 (46.7%)	713 (45.9%)	1081 (46.2%)
其他临床上显著的CHD ^b	233 (29.6%)	445 (28.7%)	678 (29.0%)
与一项或多项共病(包括高血压、糖尿病或中度CKD) 相关或与其他 CVD (缺血性中风, PAD)相关的CHD	449 (57.0%)	845 (54.4%)	1294 (55.3%)
冠心病风险等同物 ^a	323 (41.0%)	639 (41.1%)	964 (41.2%)
缺血性中风	74 (9.4%)	158 (10.2%)	232 (9.9%)
外周动脉疾病	42 (5.3%)	80 (5.2%)	122 (5.2%)
中度慢性肾病	103 (13.1%)	223 (14.4%)	326 (13.9%)
已知的糖尿病和2项或更多项额外风险因素的历史	171 (21.7%)	316 (20.3%)	487 (20.8%)
至少2项CHD风险等同物或1项与高血压或糖尿病相关的 CHD风险等同物	308 (39.1%)	592 (38.1%)	900 (38.4%)
每个方案CV风险的分类			
非常高CV风险	728 (92.4%)	1413 (91.0%)	2141 (91.5%)
高CV风险	60 (7.6%)	140 (9.0%)	200 (8.5%)

[0535] 注:患者可划入数个类别。

[0536] ^a根据e-CRF中预列出的项目。[0537] ^b通过侵入式或非侵入式测试诊断。[0538] PAD定义为间歇性跛行伴随踝-臂指数 ≤ 0.90 或伴随周围血管重建程序/手术或严重肢体缺血伴随周围血管重建程序/手术或溶栓。

[0539] 非常高CV风险定义为具有CHD或CHD风险等同物的heFH患者或非FH患者。

[0540] 高CV风险定义为不具有CHD或CHD风险等同物的heFH患者。

[0541] 注:219名患者既没有冠心病的病史也没有冠心病风险等同物的病史。其中200人是heFH患者(对应于高CV风险类别)。另外19人是非FH,且没有CHD或CHD风险等同物的确定历史(即排除标准E01)。按照程序层面的惯例,将这19个具有偏差的患者考虑为非常高的CV风险类别。

[0542] 以下总结了在筛选时包括他汀类药物的脂质改善疗法(LMT)的历史:1245名(53.2%)患者没有接受阿托伐他汀40至80mg,瑞舒伐他汀20至40mg或辛伐他汀80mg每日。

最常见的原因是地区实践和当地标签 (local labeling)。在656名 (28.0%) 由于地区实践/当地标签而未采用高强度他汀类药物或辛伐他汀80mg的每日患者中, 375名 (57.2%) 患者采用了辛伐他汀40mg。

[0543] 表32-背景LMT随机化-随机人群

[0544]

	Alirocumab 150		
	安慰剂 (N=788)	Q2W (N=1553)	所有 (N=2341)
任何他汀类药物	787 (99.9%)	1552 (>99.9%)	2339 (>99.9%)
采用高强度他汀类药物	342 (43.4%)	690 (44.4%)	1032 (44.1%)
阿托伐他汀每日剂量(mg)	283 (35.9%)	623 (40.1%)	906 (38.7%)
10	33 (4.2%)	67 (4.3%)	100 (4.3%)
20	62 (7.9%)	138 (8.9%)	200 (8.5%)
40	112 (14.2%)	240 (15.5%)	352 (15.0%)
80	73 (9.3%)	174 (11.2%)	247 (10.6%)
其他剂量	3 (0.4%)	4 (0.3%)	7 (0.3%)
瑞舒伐他汀每日剂量(mg)	199 (25.3%)	362 (23.3%)	561 (24.0%)
5	9 (1.1%)	20 (1.3%)	29 (1.2%)
10	34 (4.3%)	66 (4.2%)	100 (4.3%)
20	74 (9.4%)	134 (8.6%)	208 (8.9%)
40	80 (10.2%)	140 (9.0%)	220 (9.4%)
其他剂量	2 (0.3%)	2 (0.1%)	4 (0.2%)
辛伐他汀每日剂量(mg)	306 (38.8%)	567 (36.5%)	873 (37.3%)
[0545]			
10	21 (2.7%)	43 (2.8%)	64 (2.7%)
20	84 (10.7%)	150 (9.7%)	234 (10.0%)
40	166 (21.1%)	323 (20.8%)	489 (20.9%)
80	30 (3.8%)	39 (2.5%)	69 (2.9%)
其他剂量	5 (0.6%)	12 (0.8%)	17 (0.7%)
除他汀类药物以外的任何LMT ^a	220 (27.9%)	437 (28.1%)	657 (28.1%)
除营养制品以外的任何LMT	176 (22.3%)	337 (21.7%)	513 (21.9%)
依折麦布	118 (15.0%)	216 (13.9%)	334 (14.3%)
营养制品	68 (8.6%)	134 (8.6%)	202 (8.6%)

[0546] ^a与或不与他汀类药物组合。

[0547] 高强度他汀类药物对应于阿托伐他汀40至80mg每日或瑞舒伐他汀20至40mg每日。

[0548] 注: 两名患者 (每组一名) 在随机化时未接受他汀类药物且接受了IMP (1名患者直至第10周而另一名患者直至第74周)。

[0549] 表33-基线处的脂质功效参数-以常规单位表示的定量总结-随机化人群

[0550]

	Alirocumab 150		
	安慰剂 (N=788)	Q2W (N=1553)	所有 (N=2341)
计算的LDL-C (mg/dL)			
数目	788	1553	2341
均值(SD)	121.9 (41.4)	122.7 (42.6)	122.4 (42.2)
中值	112.7	114.7	114.0
Q1 : Q3	95.0 : 140.9	94.2 : 141.0	94.6 : 140.9
最小 : 最大	19 : 404	39 : 424	19 : 424
测量的LDL-C (mg/dL)			
数目	677	1322	1999
均值(SD)	115.6 (38.1)	117.2 (39.0)	116.7 (38.7)
中值	108.9	110.4	109.7
Q1 : Q3	91.5 : 132.0	90.3 : 134.0	90.7 : 132.8
最小 : 最大	17 : 358	30 : 359	17 : 359
非HDL-C (mg/dL)			
数目	788	1553	2341
均值(SD)	152.0 (45.8)	152.6 (46.6)	152.4 (46.3)
中值	142.5	144.8	144.0
Q1 : Q3	122.0 : 174.5	121.2 : 173.0	121.6 : 174.0
最小 : 最大	31 : 420	54 : 475	31 : 475

[0551]

总-C (mg/dL)

数目	788	1553	2341
均值(SD)	201.9 (47.0)	202.4 (47.4)	202.2 (47.3)
中值	192.8	194.2	193.8
Q1 : Q3	170.3 : 225.3	171.0 : 223.2	170.7 : 224.7
最小 : 最大	78 : 477	108 : 521	78 : 521

HDL-C (mg/dL)

数目	788	1553	2341
均值(SD)	50.0 (12.4)	49.8 (12.2)	49.9 (12.3)
中值	48.6	48.0	48.3
Q1 : Q3	41.7 : 56.8	41.3 : 56.4	41.3 : 56.4
最小 : 最大	13 : 109	14 : 113	13 : 113

空腹TG (mg/dL)

数目	787	1553	2340
均值(SD)	151.5 (79.7)	150.7 (85.3)	150.9 (83.4)
中值	135.0	132.0	132.7
Q1 : Q3	94.7 : 188.5	93.8 : 183.2	94.0 : 185.0
最小 : 最大	35 : 650	31 : 1422	31 : 1422

脂蛋白-(a) (mg/dL)

数目	777	1521	2298
均值(SD)	42.1 (47.2)	43.5 (48.7)	43.0 (48.2)
中值	20.9	22.2	22.0
Q1 : Q3	6.5 : 66.8	7.6 : 66.5	7.3 : 66.7
最小 : 最大	2 : 262	2 : 363	2 : 363

Apo-B (mg/dL)

数目	778	1523	2301
均值(SD)	101.4 (27.3)	101.9 (27.7)	101.7 (27.6)
中值	97.0	98.0	98.0
Q1 : Q3	84.0 : 115.0	83.0 : 116.0	83.0 : 115.0
最小 : 最大	18 : 247	42 : 268	18 : 268

Apo-A1 (mg/dL)

数目	778	1523	2301
均值(SD)	147.3 (27.3)	146.5 (25.1)	146.8 (25.9)
中值	145.0	145.0	145.0

[0552]

Q1 : Q3	130.0 : 162.0	129.0 : 161.0	129.0 : 161.0
最小 : 最大	30 : 291	30 : 295	30 : 295

Apo-B/Apo-AI (比率)

数目	778	1523	2301
均值(SD)	0.713 (0.250)	0.719 (0.267)	0.717 (0.261)
中值	0.670	0.680	0.670
Q1 : Q3	0.560 : 0.830	0.550 : 0.830	0.560 : 0.830
最小 : 最大	0.12 : 3.17	0.27 : 4.80	0.12 : 4.80

总-C/HDL-C (比率)

数目	788	1553	2341
均值(SD)	4.228 (1.295)	4.252 (1.367)	4.244 (1.343)
中值	3.965	4.040	4.020
Q1 : Q3	3.355 : 4.835	3.350 : 4.820	3.350 : 4.830
最小 : 最大	1.66 : 12.61	1.81 : 16.64	1.66 : 16.64

[0553] 注:通过 β -定量法对测量的LDL-C进行评估。

[0554] 表34-Alirocumab和安慰剂组的基线特征总结

[0555]

特征	Alirocumab (n=1553)	安慰剂 (n=788)
年龄, 岁, 均值(SD)	60.4 (10.4)	60.6 (10.4)
男性, % (n)	63.3% (983)	60.2% (474)
种族, 白人	92.8% (1441)	92.6% (730)
种族, 黑人或非裔美国人	3.4% (53)	3.0% (24)
西班牙裔/拉丁裔	5.5% (85)	4.6% (36)
BMI, kg/m ² , 均值(SD)	30.2 (5.7)	30.5 (5.5)
HeFH, % (n)	17.8% (276)	17.6% (139)
通过基因分型诊断	7.1% (111)	7.1% (56)
临床诊断(WHO/Simon Broome)	10.6% (165)	10.5% (83)
CHD病史, % (n)	67.9% (1055)	70.1% (552)
2型糖尿病, % (n)	34.9% (542)	33.9% (267)
当前吸烟者, % (n)	20.9% (325)	20.2% (159)
任何他汀类药物 [†] , % (n)	99.9% (1552)	99.9% (787)
高强度他汀类药物 [‡] , % (n)	44.4% (690)	43.4% (342)
除他汀类药物以外的任何LLT, % (n)	28.1% (437)	27.9% (220)
高剂量他汀类药物 ^a	46.9% (728)	46.8% (369)
依折麦布, % (n)	13.9% (216)	15.0% (118)

[0556]

LDL-C, 计算的 均值(SD), mmol/L [mg/dL]	3.2 (1.1) [122.7 (42.6)]	3.2 (1.1) [121.9 (41.4)]
中值 (IQR)	114.7 (94.2-141.0)	112.7 (95.0-140.9)
范围	39-424	19-404
LDL-C, 测量的 均值(SD), mg/dL	117.2 (39.0)	115.6 (38.1)
中值 (IQR)	110.4 (90.3-134.0)	108.9 (91.5-132.0)
范围	30-359	17-358
非HDL-C, 均值(SD), mmol/L [mg/dL]	4.0 (1.2) [152.6 (46.6)]	3.9 (1.2) [152.0 (45.8)]
Apo B, 均值(SD), mg/dL	101.9 (27.7)	101.4 (27.3)
Lp(a), mg/dL, 中值 (IQR)	22.2 (7.6-66.5)	20.9 (6.5-66.8)
空腹甘油三酯, 中值 (IQR)	132 (93.8-183.2)	135 (94.7-188.5)
HDL-C, 均值(SD)	49.8 (12.2)	50.0 (12.4)
Apo A1, 均值(SD), mg/dL	146.5 (25.1)	147.3 (27.3)

[0557] 所有患者均处于最大耐受他汀类药物±其他降脂治疗的背景。‡患者应当接受瑞舒伐他汀20-40mg、阿托伐他汀40-80mg每日、或辛伐他汀80mg每日,除非根据研究者的判断其不耐受或或是适于其他给定剂量。

[0558] ‡高强度他汀类药物:阿托伐他汀40-80mg或瑞舒伐他汀20-40mg每日。

[0559] 高剂量他汀类药物:阿托伐他汀40-80mg,瑞舒伐他汀20-40mg每日,或辛伐他汀80mg每日。

[0560] 剂量和持续时间

[0561] 各治疗组的注射暴露是相似的,中值暴露为68周。值得注意的是,817名(35.0%)患者接受了至少76周的治疗(alirocumab组中有543名(35.0%)患者和安慰剂组中274名(34.6%)患者)。在这817名患者中,607名患者在第一步分析截止日期完成了第78周拜访。

[0562] 主要功效终点

[0563] ITT分析包括直至第52周的治疗中和脱离治疗收集的所有LDL-C值。主要终点(计算的LDL-C从基线到第24周的百分比变化)分析是基于对ITT人群的MMRM模型提供的,使用在第24周的LS均值估计值。alirocumab组中的146名(9.5%)患者和安慰剂组中的72名(9.2%)患者在第24周没有计算的LDL-C值。这些缺失值通过MMRM模型加以考量。

[0564] 主要终点分析的结果示于表35中,以mmol/L和mg/dL显示。

[0565] 与安慰剂组(对比基线的LS均值为0.8%)相比,在alirocumab组(对比基线的LS均值为-61.0%)中观察到LDL-C从基线到第24周的百分比变化的统计学上的显著降低(对比安慰剂的LS均值差异为-61.9%, $p<0.0001$)。

[0566] 在alirocumab组中,从第4周到第52周观察到一致的自基线的LDL-C降低。在这段时期,计算的LDL-C值,自基线的变化,和自基线的百分比变化示于表36和图11(在52周观察期所有可用测量的ITT分析),并且证明了alirocumab和安慰剂治疗组之间的显著差异。

[0567] 表35-在第24周时计算的LDL-C自基线的百分比变化:MMRM-ITT分析-ITT人群

[0568]

	安慰剂 (N=780)	Alirocumab 150 Q2W (N=1530)
计算的LDL胆固醇		
基线(mmol/L)		
数目	780	1530
均值(SD)	3.159 (1.077)	3.180 (1.106)
中值	2.920	2.974
最小 : 最大	0.49 : 10.47	1.01 : 10.99
基线(mg/dL)		
数目	780	1530
均值(SD)	122.0 (41.6)	122.8 (42.7)
中值	112.7	114.8
最小 : 最大	19 : 404	39 : 424
在第24周时的绝对水平(mg/dL)	118.9 (1.2)	48.3 (0.9)
第24周自基线的百分比变化(%)		
LS均值(SE)	0.8 (1.0)	-61.0 (0.7)
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-61.9 (1.3)
95% CI		(-64.3至-59.4)
对比安慰剂的p值		<0.0001*

[0569] 注:最小二乘 (LS) 均值,标准误差 (SE) 和p值获取自MMRM (具有重复测量的混合效应模型) 分析。模型包括治疗组、按照IVRS的随机分层、时间点、随时间点的治疗和随时间点的层的相互作用的固定分类效应,以及基线计算的LDL-C值和随时间点的基线计算的LDL-C值的相互作用的连续固定协变量。

[0570] MMRM模型和基线描述在这样的患者上运行,所述患者在模型中使用的分析窗口至少之一中在具有基线值和基线后的值。

[0571] 如果根据用于确保将总体I类错误率强力控制在0.05水平的固定分层方法在统计学上是显著的,则p值后面有'*'。

[0572] 表36-随时间的计算的LDL-C-ITT分析-ITT人群

[0573]

安慰剂	Alirocumab 150 Q2W
-----	--------------------

[0574]

计算的LDL-C	(N=780)			(N=1530)		
	值	自基线的变 化	自基线的 百分比变 化	值	自基线的变 化	自基线的 百分比变 化
LS均值(SE) (mmol/L)						
基线 ^a	3.159 (0.039)	NA	NA	3.180 (0.028)	NA	NA
第4周	3.109 (0.025)	-0.064 (0.025)	1.1 (0.9)	1.145 (0.018)	-2.028 (0.018)	-64.8 (0.6)
第8周	3.084 (0.026)	-0.089 (0.026)	1.0 (0.9)	1.111 (0.019)	-2.061 (0.019)	-65.8 (0.7)
第12周	3.112 (0.029)	-0.061 (0.029)	1.5 (1.0)	1.184 (0.020)	-1.989 (0.020)	-63.3 (0.7)
第16周	3.076 (0.029)	-0.097 (0.029)	0.9 (1.0)	1.143 (0.021)	-2.030 (0.021)	-64.5 (0.7)
第24周	3.081 (0.031)	-0.092 (0.031)	0.8 (1.0)	1.252 (0.022)	-1.921 (0.022)	-61.0 (0.7)
第36周	3.066 (0.032)	-0.107 (0.032)	0.3 (1.1)	1.278 (0.023)	-1.895 (0.023)	-59.5 (0.8)
第52周	3.187 (0.036)	0.014 (0.036)	4.4 (1.2)	1.376 (0.026)	-1.797 (0.026)	-56.8 (0.8)
LS均值(SE) (mg/dL)						
基线 ^a	122.0 (1.5)	NA	NA	122.8 (1.1)	NA	NA
第4周	120.0 (1.0)	-2.5 (1.0)	1.1 (0.9)	44.2 (0.7)	-78.3 (0.7)	-64.8 (0.6)
第8周	119.1 (1.0)	-3.4 (1.0)	1.0 (0.9)	42.9 (0.7)	-79.6 (0.7)	-65.8 (0.7)
第12周	120.1 (1.1)	-2.4 (1.1)	1.5 (1.0)	45.7 (0.8)	-76.8 (0.8)	-63.3 (0.7)
第16周	118.8 (1.1)	-3.7 (1.1)	0.9 (1.0)	44.1 (0.8)	-78.4 (0.8)	-64.5 (0.7)
第24周	118.9 (1.2)	-3.6 (1.2)	0.8 (1.0)	48.3 (0.9)	-74.2 (0.9)	-61.0 (0.7)
第36周	118.4 (1.2)	-4.1 (1.2)	0.3 (1.1)	49.3 (0.9)	-73.2 (0.9)	-59.5 (0.8)
第52周	123.0 (1.4)	0.5 (1.4)	4.4 (1.2)	53.1 (1.0)	-69.4 (1.0)	-56.8 (0.8)

[0575] ^a基线用均值和标准误差描述

[0576] 注：最小二乘 (LS) 均值，标准误差 (SE) 和p值获取自MMRM (具有重复测量的混合效应模型) 分析。模型包括治疗组、按照IVRS的随机分层、时间点、随时间点的治疗的相互作用、随时间点的层的相互作用的固定分类效应，以及基线LDL-C值和随时间点的基线LDL-C值的相互作用的连续固定协变量。MMRM模型和基线描述在这样的患者上运行，所述患者在模型中使用的分析窗口至少之一中在具有基线值和基线后的值。

[0577] 值得注意的是，作为模型假设检验的一部分，评估了各个脂质基线水平之间的治疗效果的同质性，并显示了显著的随基线LDL-C水平的治疗相互作用 ($p < 0.0001$)。为了进一步探索这种相互作用，根据4类基线LDL-C水平，对主要功效终点的治疗效果呈现如下。对于较高的基线LDL-C水平 (从具有基线LDL-C $< 100\text{mg/dL}$ 的患者的-75.0%至具有LDL-C $\geq 160\text{mg/dL}$ 的患者的-41.3%) 显示出相对于安慰剂的降低的治疗效果。这一观察看起来是由于安慰剂组的变化所致，其中LDL-C从基线到第24周的百分比变化随着基线LDL-C类别的增加而降低。相反，LDL-C从基线到第24周的百分比变化在alirocumab组内的LDL-C的不同亚类之间是一致的。

[0578] 表37-在第24周时计算的LDL-C自基线的百分比变化：根据基线处的计算的LDL-C的亚组分析-ITT分析

亚组因素	Alirocumab 150		
	安慰剂 (N=780)	Q2W (N=1530)	相互作用 p值
在第24周时计算的LDL-C自基线 的百分比变化(%)			
基线计算的LDL-C			<0.0001
<100 mg/dL / <2.59 mmol/L			
数目	241	470	
LS均值(SE)	13.6 (1.8)	-61.3 (1.3)	
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-75.0 (2.2)	
95% CI		(-79.3至-70.6)	
LS均值绝对LDL-C降低, mg/dL	9.5	-51.6	
≥ 100至<130 mg/dL / ≥ 2.59至 <3.37 mmol/L			
数目	285	562	
LS均值(SE)	0.5 (1.7)	-62.0 (1.2)	
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-62.5 (2.0)	
95% CI		(-66.5至-58.4)	
LS均值绝对LDL-C降低, mg/dL	0.0	-71.2	
≥ 130至<160 mg/dL / ≥ 3.37至 <4.14 mmol/L			
数目	143	271	
LS均值(SE)	-5.2 (2.4)	-59.8 (1.7)	
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-54.6 (2.9)	
95% CI		(-60.3至-48.8)	
LS均值绝对LDL-C降低, mg/dL	-7.6	-85.3	
≥ 160 mg/dL / ≥ 4.14 mmol/L			
数目	111	227	
LS均值(SE)	-18.2 (2.8)	-59.5 (1.9)	
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-41.3 (3.3)	
95% CI		(-47.8至-34.8)	
LS均值绝对LDL-C降低, mg/dL	-33.7	-115.8	
基线HDL-C			0.0989
<40 mg/dL / <1.04 mmol/L			

	数目	151	306
	LS均值(SE)	0.5 (2.3)	-65.5 (1.6)
	对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-66.1 (2.8)
	95% CI		(-71.6至-60.5)
[0580]	≥ 40 mg/dL / ≥ 1.04 mmol/L		
	数目	629	1224
	LS均值(SE)	0.9 (1.1)	-59.9 (0.8)
	对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-60.8 (1.4)
	95% CI		(-63.6至-58.1)

[0581] 注：最小二乘 (LS) 均值, 标准误差 (SE) 和p值获取自MMRM (具有重复测量的混合效应模型) 分析。

[0582] 对于基线LDL-C作为亚组因素而言, 模型包括治疗组、按照IVRS的随机分层、亚组因素、时间点、及相互作用随时间点的治疗、随时间点的层、随时间点的亚组因素、随亚组因素的治疗组、及随时间点的随亚组因素的治疗组 (treatment group-by-subgroup factor-by-time point) 的固定分类效应。

[0583] 对于其他亚组因素, 模型还包括基线LDL-C值和随时间点的基线LDL-C值的相互作用的连续固定协变量。

[0584] 数目对应于在模型中使用的分析窗口至少之一内具有基线值和后基线值的患者数目p值仅出于描述目的而提供

[0585] 关键次要功效终点

[0586] 表38按照分层顺序总结了关键次要终点的分析结果。所有关键次要终点根据分层测试程序都是统计学上显著的。

[0587] 表38

终点	分析	结果	P值
计算的LDL-C - 从基线至第24 治疗中 周的百分比变化	对比安慰剂的LS均值差异为	<0.0001	
计算的LDL-C - 从基线至第12 ITT 周的百分比变化	对比安慰剂的LS均值差异为	<0.0001	
计算的LDL-C - 从基线至第12 治疗中 周的百分比变化	对比安慰剂的LS均值差异为	<0.0001	
测量的LDL-C (通过超速离心) - ITT 从基线至第24周的百分比变化	对比安慰剂的LS均值差异为	<0.0001	
Apo-B - 从基线至第24周的百分 ITT 比变化	对比安慰剂的LS均值差异为	<0.0001	
Apo-B - 从基线至第24周的百分 治疗中 比变化	对比安慰剂的LS均值差异为	<0.0001	

[0589]	非HDL-C - 从基线至第24周的 ITT 百分比变化	对比安慰剂的LS均值差异为 <0.0001 -52.3%
	非HDL-C - 从基线至第24周的 治疗中 百分比变化	对比安慰剂的LS均值差异为 <0.0001 -53.7%
	总-C - 从基线至第24周的百分 ITT 比变化	对比安慰剂的LS均值差异为 <0.0001 -37.5%
	Apo-B - 从基线至第12周的百分 ITT 比变化	对比安慰剂的LS均值差异为 <0.0001 -56%
	非HDL-C - 从基线至第12周的 ITT 百分比变化	对比安慰剂的LS均值差异为 <0.0001 -54.6%
	总-C - 从基线至第12周的百分 ITT 比变化	对比安慰剂的LS均值差异为 <0.0001 -39%
	在第24周达到计算的LDL-C < 70 ITT mg/dL (1.81 mmol/L)的非常高 CV 风险患者或达到计算的 LDL-C<100 mg/dL (2.59 mmol/L) 的高CV风险患者的比例	对比安慰剂的优势比的组合 估计值 71.5 <0.0001
	在第24周达到计算的LDL-C< 70 治疗中 mg/dL (1.81 mmol/L)的非常高 CV 风险患者或达到计算的 LDL-C<100 mg/dL (2.59 mmol/L) 的高CV风险患者的比例	对比安慰剂的优势比的组合 估计值 93.4 <0.0001
	在第24周达到计算的LDL-C <70 ITT mg/dL (1.81 mmol/L)的患者比例	对比安慰剂的优势比的组合 估计值 74.6 <0.0001
	在第24周达到计算的LDL-C <70 治疗中 mg/dL (1.81 mmol/L)的患者比例	对比安慰剂的优势比的组合 估计值 97.3 <0.0001
	Lp(a) - 从基线至第24周的百分 ITT 比变化	对比安慰剂的校准的均值差 异的组合估计值-25.6% <0.0001
	HDL-C - 从基线至第24周的百 ITT 分比变化	对比安慰剂的LS均值差异为 <0.0001 4.6%
	空腹TG - 从基线至第24周的百 ITT 分比变化	对比安慰剂的校准的均值差 异的组合估计值-17.3% <0.0001
	载脂蛋白 A1 - 从基线至第24周 ITT 的百分比变化	对比安慰剂的LS均值差异为 <0.0001 2.9%
	Lp(a) - 从基线至第12周的百分 ITT 比变化	对比安慰剂的校准的均值差 异的组合估计值-25.1% <0.0001
	HDL-C - 从基线至第12周的百 ITT 分比变化	对比安慰剂的LS均值差异为 <0.0001 5.6%
[0590]	空腹TG - 从基线至第12周的百 ITT 分比变化	对比安慰剂的校准的均值差 异的组合估计值-17.9% <0.0001
	载脂蛋白 A1 - 从基线至第12周 ITT 的百分比变化	对比安慰剂的LS均值差异为 <0.0001 4%

[0591] 表39-在第24周脂质参数自基线的百分比变化 (ITT人群^a)

[0592]

次要终点	安慰剂 (N=780)	Alirocumab 150
		Q2W (N=1530)
在第24周达到计算的LDL-C水平的患者比例 (%)		
<70 mg/dL (非常高风险)或<100 mg/dL (高风险)	8.5	80.7
对比安慰剂的p值		<0.0001*
<70 mg/dL (无论风险如何)	8.0	79.3
对比安慰剂的p值		<0.0001
从基线至第78周计算的LDL-C的百分比变化	3.6 (1.3)	-52.4 (0.9)
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-56.0 (1.6)
95% CI		-59.1至-52.8
对比安慰剂的p值		<0.001
次要脂质参数的LS均值(SE)自基线至第24周的变化(%)		
非HDL-C	0.7 (0.9)	-51.6 (0.6)
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-52.3 (1.1)
95% CI		-54.4至-50.2
对比安慰剂的p值		<0.0001
Apo B	1.2 (1.0)	-52.8 (0.7)
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-54.0 (1.2)
95% CI		-56.3至-51.7
对比安慰剂的p值		<0.0001
总胆固醇	-0.3 (0.7)	-37.8 (0.5)
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-37.5 (0.8)
95% CI		-39.1至-35.9
对比安慰剂的p值		<0.0001
脂蛋白(a) ^b	-3.7 (1.0)	-29.3 (0.7)
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-25.6 (1.3)
95% CI		-28.1至-23.1
对比安慰剂的p值		<0.0001
空腹甘油三酯 ^b	1.8 (1.2)	-15.6 (0.8)
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-17.3 (1.4)
95% CI		-20.1至-14.6
对比安慰剂的p值		<0.0001

[0593]

HDL-C	-0.6 (0.5)	4.0 (0.4)
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		4.6 (0.7)
95% CI		3.3至5.9
对比安慰剂的p值		<0.0001
Apo A1	1.2 (0.6)	4.0 (0.4)
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		2.9 (0.7)
95% CI		1.6至4.2
对比安慰剂的p值		<0.0001
具有可用的测量的LDL-C ^C 值地患者数目	652	1278
第24周测量的LDL-C的LS均值(SE)自基线的变化%, %	3.5 (1.1)	-57.8 (0.8)
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-61.3 (1.4)
95% CI		-64.0至-58.5
对比安慰剂的p值		<0.0001

[0594] 缩略语:CI,置信区间;HDL,高密度脂蛋白;ITT,意向治疗;LDL,低密度脂蛋白;LS,最小二乘;LLT,降脂治疗;SD,标准偏差;SE,标准误差。

[0595] ^a主要和次要功效分析用ITT方法进行,所述ITT方法包括具有基线计算的LDL-胆固醇值和直至第24周的分析窗口之一内的治疗中或脱离治疗的至少一个计算的LDL-胆固醇值。LS均值、SE和p值取自具有重复测量的混合效应模型分析。根据用于确保总体I类错误率控制在0.05水平的混合分层方法,p值是显著的。

[0596] ^b对脂蛋白(a)和甘油三酯显示了调整的均值(SE)的组合估算值。

[0597] ^cLDL-胆固醇通过 β -定量法测量。

[0598] 表40-在第24周时脂质参数自基线的百分比变化-治疗中分析^a

[0599]

	安慰剂 (N=777)	Alirocumab 150 Q2W (N=1523)
计算的LDL-C		
基线, 均值(SD) mg/dL	121.9 (41.5)	122.8 (42.7)
范围	19-404	39-424
LS均值(SE)自基线至第24周的变化(%)	0.7 (1.0)	-62.8 (0.7)
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-63.5 (1.2)
95% CI		-65.9至-61.2
对比安慰剂的p值		<0.0001
次要脂质参数的LS均值(SE)自基线至第24周的变化(%)		
非HDL-C	0.6 (0.9)	-53.1 (0.6)

[0600]

	对比安慰剂的LS均值差异(SE)	-53.7 (1.0)
	95% CI	-55.7至-51.6
	对比安慰剂的p值	<0.0001
Apo B	1.2 (0.9)	-54.3 (0.7)
	对比安慰剂的LS均值差异(SE)	-55.5 (1.2)
	95% CI	-57.7至-53.2
	对比安慰剂的p值	<0.0001
总胆固醇	-0.4 (0.6)	-38.8 (0.5)
	对比安慰剂的LS均值差异(SE)	-38.4 (0.8)
	95% CI	-39.9至-36.9
	对比安慰剂的p值	<0.0001
脂蛋白(a) ^b	-3.9 (1.0)	-30.2 (0.7)
	对比安慰剂的LS均值差异(SE)	-26.3 (1.3)
	95% CI	-28.8至-23.8
	对比安慰剂的p值	<0.0001
甘油三酯 ^b	1.4 (1.2)	-15.8 (0.8)
	对比安慰剂的LS均值差异(SE)	-17.2 (1.4)
	95% CI	-20.0至-14.4
	对比安慰剂的p值	<0.0001
HDL-C	-0.7 (0.5)	4.2 (0.4)
	对比安慰剂的LS均值差异(SE)	4.9 (0.7)
	95% CI	3.6至6.1
	对比安慰剂的p值	<0.0001
Apo A1	1.2 (0.6)	4.2 (0.4)
	对比安慰剂的LS均值差异(SE)	2.9 (0.7)
	95% CI	1.6至4.3
	对比安慰剂的p值	<0.0001

[0601] 缩略语:CI,置信区间;HDL,高密度脂蛋白;LDL,低密度脂蛋白;LS,最小二乘;LLT,降脂治疗;SD,标准偏差;SE,标准误差。

[0602] ^a仅有接受研究治疗的患者被纳入治疗中分析。治疗中分析排除了任何在第一剂研究治疗直至最后一次注射后21天之间没有可用的计算的LDL-胆固醇值的患者。

[0603] ^b对于脂蛋白(a)和甘油三酯显示了校准的均值(SE)的组合估算值。

[0604] P值取自具有重复测量的混合效应模型分析。

[0605] 表41-在第24周计算的LDL-C自基线的百分比变化(模式混合模型^a)

[0606]

	安慰剂 (N=780)	Alirocumab 150 Q2W (N=1523)
计算的LDL-C		

[0607]

基线, 均值(SD) mg/dL	122.0 (41.6)	122.7 (42.7)
范围	19-404	39-424
LS均值(SE)从基线至第24周的变化(%)	0.7 (1.1)	-57.8 (0.8)
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-58.5 (1.3)
95% CI		-61.1至-55.8
对比安慰剂的p值		<0.0001

[0608] 缩略语:CI, 置信区间;LDL, 低密度脂蛋白;LS, 最小二乘;LLT, 降脂治疗;SE, 标准误差。

[0609] ^a已进行了这项灵敏度分析以进一步评估缺失值对主要终点的影响:在该方法中, 用假设随机缺失的模型对“治疗中”期间缺失的计算的LDL-胆固醇值进行多重计算, 并用从正态分布的随机抽取对治疗后期间缺失的计算的LDL-胆固醇值进行多重计算, 其均值等于受试者自己的基线值。

[0610] 每个关键次要终点的具体分析描述于本文中。

[0611] 计算的LDL-C从基线至第24周的百分比变化的治疗中分析显示了与ITT分析一致的结果, 其在治疗中分析中对比安慰剂的LS均值差异为-63.5%, 对比ITT分析中为-61.9%。事实上, 极少有患者具有治疗后收集的LDL-C值 (即在第24周的最后一次注射后超过21天):alirocumab组中的37名患者 (2.4%) 对比在安慰剂组中的20名患者 (2.6%)。在第24周的ITT人群和治疗中人群中的脂质参数自基线的百分比变化可分别见于表39和表40。第24周的计算的LDL-C自基线的百分比变化的模式混合模型分析可见于表41。

[0612] 计算的LDL-C从基线至第12周的百分比变化的ITT和治疗中分析也显示了一致的结果。

[0613] 在第24周, 对测量的LDL-C的治疗效果与对计算的LDL-C的作用相当。会进一步研究测量的LDL-C的结果, 包括计算的和测量的LDL-C之间的相关性。

[0614] 在第12周和第24周对Apo B、非HDL-C和总-C进行ITT分析。还在第24周对Apo B和非HDL-C进行了治疗中分析。ITT和治疗中分析的这两种脂质参数的结果是相似的。在24周时, alirocumab组相对于安慰剂显示出非HDL-C、ApoB和Lp (a) 水平的显著降低。

[0615] 在第24周的ITT分析中, alirocumab组中80.7%的非常高CV风险或高CV风险患者分别达到了计算的LDL-C<70mg/dL或<100mg/dL, 对比在安慰剂组中为8.5% (p<0.0001)。对于第24周时的治疗中分析, alirocumab组中82.8%的非常高CV风险或高CV风险患者分别达到了计算的LDL-C<70mg/dL或<100mg/dL, 对比在安慰剂组中为8.5%。

[0616] 在第24周时对ITT和治疗中分析中达到计算的LDL-C<70mg/dL的患者比例进行了研究。来自alirocumab组的患者有79.3%在ITT分析 (治疗中分析为81.2%) 中达到了这个水平, 相比之下在ITT分析中的安慰剂组中为8.0% (治疗中分析为8.0%)。

[0617] 根据亚组状态的主要功效终点

[0618] 如下所述, 对各个亚组中主要功效终点的对比进行了分析, 包括HeFH状态, 人口统计学组, 病史和达到连续LDL-C<25mg/dL的患者。

[0619] 在具有杂合型家族性高胆固醇血症 (“HeFH”) 的患者和不具有杂合型家族性高胆固醇血症的患者之间的LDL-C从基线到第24周的百分比变化的对比提供于表43和图12A-C。

图12B显示了具有基线LDL-C水平 $<160\text{mg/dL}$ 或 $\geq 160\text{mg/dL}$ 的HeFH患者人群的对比;图12C显示了具有基线LDL-C水平 $<190\text{mg/dL}$ 或 $\geq 190\text{mg/dL}$ 的HeFH患者人群之间的对比。所有患者均接受背景治疗,包括最大耐受他汀类药物和任选的进一步降脂治疗。与安慰剂组相比,不管患者是否具有HeFH,在所述的alirocumab组中,LDL-C从基线到第24周的百分比变化的降低是统计上显著的(参见图12A)。无论是否患有HeFH的患者的LDL-C $\geq 160\text{mg/dL}$ 或 $<160\text{mg/dL}$ (参见图12B)或LDL-C $\geq 190\text{mg/dL}$ 或 $<190\text{mg/dL}$ (参见图12C),alirocumab组中的LDL-C从基线到第24周的百分比变化的降低于安慰剂组相比都是统计学上显著的。

[0620] 在alirocumab治疗的患者(与安慰剂患者相比)中,在LDL-C的LS均值(SE)从基线至第24周的百分比变化之间观察到的差异在PCSK9水平小于或大于中值总数或游离PCSK9值的患者中也是一致的。在alirocumab组中的中值总PCSK9水平为 637ng/mL ,而在安慰剂组中为 640ng/mL 。总PCSK9水平定义为所有的循环PCSK9,其包括游离的(未结合的)PCSK9以及由抗PCSK9抗体结合的PCSK9(和无活性的)。对于总PCSK9水平低于中值的患者,alirocumab组(对比基线的LS均值为 -60.1%)中计算的LDL-C自基线的百分比变化显著大于安慰剂组(对比基线的LS均值为 -2.8%)(对比安慰剂的LS均值差异为 -57.3% , $p<0.0001$)。对于总PCSK9水平等于或高于中值的患者,alirocumab组(对比基线的LS均值为 -62.1%)中计算的LDL-C自基线的百分比变化显著大于安慰剂组(对比基线的LS均值为 4.1%)(对比安慰剂的LS均值差异为 -66.0% , $p<0.0001$)。LDL-C从基线至第24周的百分比变化显示,与总PCSK9水平低于中值的受试者相比,总PCSK9水平处于或高于中值的受试者具有统计学上更大的降低(相互作用 p 值 0.0003)。

[0621] 类似地,对于具有低于中值的游离PCSK9水平的患者,alirocumab组(对比基线的LS均值为 -59.4%)中计算的LDL-C自基线的百分比变化显著大于安慰剂组(对比基线的LS均值为 -1.6%)(对比安慰剂的LS均值差异为 -58.0% , $p<0.0001$)。对于具有等于或高于中值的游离PCSK9水平的患者,alirocumab组(对比基线的LS均值为 -62.7%)中计算的LDL-C自基线的百分比变化显著大于安慰剂组(对比基线的LS均值为 3.0%)(对比安慰剂的LS均值差异为 -66.0% , $p<0.0001$)。LDL-C从基线至第24周的百分比变化显示,与游离PCSK9水平低于中值的受试者相比,游离PCSK9水平处于或高于中值的受试者具有统计学上更大的降低(相互作用 p 值 0.0015)。

[0622] 与安慰剂组相比,在本研究中观察到的alirocumab中的LDL-C从基线到第24周的百分比变化的降低在男性和女性中都是统计学上显著的。在男性中,与安慰剂组(对比基线的LS均值为 -0.7%)相比,alirocumab组(对比基线的LS均值为 -65.5%)中计算的LDL-C自基线的百分比变化显著大于安慰剂组(对比基线的LS均值为 -0.7%)(对比安慰剂的LS均值差异为 -64.7% , $p<0.0001$)。在女性中,alirocumab组(对比基线的LS均值为 -53.4%)中计算的LDL-C自基线的百分比变化显著大于安慰剂组(对比基线的LS均值为 3.2%)(对比安慰剂的LS均值差异为 -56.6% , $p<0.0001$)。LDL-C从基线到第24周的百分比变化显示出在男性中比女性中统计学上更大的降低(相互作用的 p 值 0.0014)。

[0623] 在不同亚组中,在ODDYSEY LONG TERM研究中观察到的alirocumab组中的LDL-C从基线到第24周的百分比变化的降低与安慰剂组相比也是统计学上显著的,所述亚组包括种族,年龄,BMI,中度慢性肾病,糖尿病状态和基线空腹TG水平(参见图13),不同的他汀类药物和降脂治疗(LLT)亚组(参见图14)。所有患者均采用背景他汀类药物(处于最大耐受水

平)。一部分患者还接受了进一步的降脂治疗。

[0624] 在562名(37.4%)患者中观察到两个连续的计算的LDL-C值 $<25\text{mg/dL}$ ($<0.65\text{mmo/L}$)。对TEAE (PT) 的频率对整个alirocumab组的评估标记的不平衡的频率进行分析。将具有两个连续的计算的LDL-C值 $<25\text{mg/dL}$ ($<0.65\text{mmo/L}$) 的患者中发生的AESI的TEAE与整个alirocumab组的频率进行比较。最后,检查理论AE,以确保不存在这样报告的术语,如果存在,则进一步在患者水平数据对其进行调查。在这些患者中没有观察到来自这种分析的特别的安全性问题。

[0625] 表42-在治疗期期间具有2次连续的LDL-C $<25\text{mg/dL}$ ($<0.65\text{mmo/L}$) 的患者数目-安全性人群(在预先指定的分析之时)

[0626]

	安慰剂 (N=788)	Alirocumab 150 Q2W (N=1550)
具有2次连续的计算的LDL-C值 $<25\text{ mg/dL}$ 的患者 ¹	0/767	562/1503 (37.4%)
至第一次计算的LDL-C值 $< 25\text{ mg/dL}$ 的时间(周) ²		
数目	0	562
均值(SD)		11.03 (11.51)
中值		4.86
最小 : 最大		2.3 : 65.1
具有2次连续的计算的LDL-C值 $<15\text{ mg/dL}$ 的患者 ¹	0/767	223/1503 (14.8%)
至第一次计算的LDL-C值 $< 15\text{ mg/dL}$ 的时间(周) ²		
数目	0	223
均值(SD)		12.99 (12.43)
中值		8.14
最小 : 最大		3.1 : 64.6

[0627] 数目 (n) 代表符合标准的患者的总数目的子集

[0628] 治疗组中的分母 (/N) 是治疗组的具有至少两次计算的LDL-C值的患者数目,其与功效期相距至少21天评估

[0629] ¹如果间隔至少21天,则视为2个连续值

[0630] ²在每名患者头两次连续的 <25 或 $<15\text{mg/dL}$ 的计算的LDL-C值中第一次 <25 或 $<15\text{mg/dL}$ 的计算的LDL-C值

[0631] 表43-在第24周计算的LDL-C自基线的百分比变化:根据随机化时的heFH状态-ITT人群

[0632]

亚组因素	Alirocumab 150		
在第24周计算的LDL-C自基线的百分比变化(%)	安慰剂 (N=780)	Q2W (N=1530)	相互作用 p值
HeFH			0.6038
HeFH人群			
数目	145	271	
LS均值(SE)	7.0 (2.4)	-56.3 (1.9)	
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-63.2 (2.9)	
95% CI		(-69.0至-57.5)	
非HeFH人群			
数目	635	1259	
LS均值(SE)	-0.5 (1.1)	-62.1 (0.8)	
对比安慰剂的LS均值差异(SE)		-61.5 (1.4)	
95% CI		(-64.3至-58.8)	

[0634] 注：最小二乘 (LS) 均值，标准误差 (SE) 和p值获取自MMRM (具有重复测量的混合效应模型) 分析。

[0635] 模型包括治疗组、按照IVRS的随机分层、亚组因素、亚组因素、时间点、及相互作用随时间点的治疗、随时间点的层、随时间点的亚组因素、随亚组因素的治疗组、及随时间点的随亚组因素的治疗组的固定分类效应，以及基线LDL-C值和随时间点的基线LDL-C值相互作用的连续固定协变量。

[0636] 数目对应于在模型中使用的分析窗口至少之一内具有基线值和后基线值的患者数目p值仅出于描述目的而提供

[0637] 概述功效结果：

[0638] 在第24周，ITT人群中alirocumab组 (对比基线的LS均值为-61.0%) 的计算的LDL-C自基线百分比变化显著大于安慰剂组 (对比基线的LS均值为0.8%) (对比安慰剂的LS均值差异为-61.9%， $p<0.0001$) (参见表35)。LDL-C从基线至第24周的百分比变化的治疗中分析显示了与ITT分析一致的结果，其中在治疗中分析中对比安慰剂的LS均值差异为-63.5% ($p<0.0001$)。事实上，在第24周，极少数患者 (总患者的2.5%) 具有治疗后收集的LDL-C值 (即最后一次注射后超过21天)。在第24周，对测量的LDL-C (对比基线的LS均值为-61.3%) 的治疗效果与对计算的LDL-C (ITT分析) 的效果相当。

[0639] 在alirocumab组中，从第4周至第52周观察到了自基线的一致的LDL-C降低。

[0640] 评估了各脂质基线水平的治疗效果的同质性，并且其显示了随基线LDL-C水平的显著的治疗的相互作用 ($p<0.0001$)。这种观察似乎是由于安慰剂组的变化。事实上，LDL-C从基线到第24周的变化在alirocumab组内的LDL-C的不同亚类之间是一致的。Alirocumab组患者中LDL-C的LS均值 (SE) 从基线至第24周的百分比变化是统计学上显著的，并且在LDL-C基线值的范围内是一致的 (表37)。

[0641] 根据分层测试程序，所有关键次要终点都是统计学上显著的。

[0642] 在562名(37.4%)患者中观察到了2个连续的计算的LDL-C值 $<25\text{mg/dL}$ ($<0.65\text{mmo/L}$)。在这些患者中没有观察到特别的安全性问题。

[0643] 概述安全性结果:

[0644] 出于本研究的目的,TEAE是在TEAE期(从第一次双盲治疗给药到最后一次给药后70天的时间)期间形成、恶化或变得严重的不良事件。在预先指定的分析之时,经历TEAE,严重的TEAE和导致治疗中止的TEAE的患者的百分比在治疗组之间是相似的(参见表44)。

[0645] 在两个治疗组中最常报道($\geq 10\%$)的SOC是“感染和侵染”(在alirocumab组中为45.5%,对比在安慰剂组中为46.1%),“肌肉骨骼和结缔组织病症”(在alirocumab组中为27.2%,对比在安慰剂组中为28.6%),“胃肠道病症”(在alirocumab组中为18.6%,对比在安慰剂组中为18.8%),“神经系统病症”(在alirocumab组中为17.0%,对比在安慰剂组中为17.8%),“一般病症和施用部位病况”(在alirocumab组中为15.4%,对比在安慰剂组中为17%),“损伤,中毒和手术并发症”(在alirocumab组中为13.4%,在安慰剂组中为14.2%),及“呼吸,胸部和纵隔疾病”(11.0%对10.9%)。表45列出了选择地系统-器官-类别的TEAE的数量。表46列出了在alirocumab和安慰剂治疗组中不同TEAE的百分比,以及具体列出了在两个连续的LDL-C测量值小于 25mg/dL 的alirocumab治疗的患者中观察到的TEAE(以患者的百分比表示)。所有患者均采用背景他汀类药物(处于最大耐受水平)。一部分患者还接受了进一步的降脂治疗。在两个或更多个连续时期内达到了低于 25mg/dL 的LDL-C水平的患者占到alirocumab治疗的患者人群的36.3%(1550名患者中的562名)。一些感兴趣的实验室值(丙氨酸转氨酶 $>3\times\text{ULN}$,天冬氨酸转氨酶 $>3\times\text{ULN}$ 和肌酸激酶 $>3\times\text{ULN}$)示于表47中。极少数alirocumab患者(1461人中的31人,2.1%)在TEAE期期间的血浆维生素E水平降低至低于正常外界限(与安慰剂组中的738名患者中的1名患者相比,0.1%)。

[0646] 在TEAE的频率上未观察到显著的不平衡(优选术语)。如下TEAE是两个治疗组中都最常报告的(在任何组中都 $\geq 5\%$):鼻咽炎(alirocumab组中12.6%对比安慰剂组中12.7%)、上呼吸道感染(7.0%对8.0%)、注射部位反应(5.7%对4.3%)、流感(5.4%对5.5%)、腹泻(5.3%对5.1%)、尿路感染(5.2%对6.2%)、支气管炎(5.2%对4.7%)和头痛(4.8%对5.6%)。大多数注射部位反应(治疗紧急性局部注射部位反应)是轻度或中等强度的,对于大多数患者而言第一次反应发生在治疗的前三个月(alirocumab 57天,对比安慰剂为100天)。

[0647] 特别感兴趣的TEAE包括:治疗紧急性局部注射部位反应;一般过敏反应事件;神经学事件;神经认知病症;判定的心血管事件;神经认知病症;和溶血性贫血。这些事件在alirocumab和安慰剂组中的流行情况示于表48中。在alirocumab和安慰剂组中具体的神经认知不良事件的流行情况示于表49中。

[0648] 在研究期间报告了十九(19)例死亡(alirocumab组为11例(0.7%),对比安慰剂组为8例(1.0%))。集中到致死TEAE,在alirocumab组中报告了7例(0.5%)的死亡,相比之下在安慰剂组中为8例(1.0%)。按照判定,两个治疗组中主要死亡原因死亡都是心血管的(在TEAE期间,在alirocumab组中5例(0.3%)心血管死亡对比安慰剂组中的5例(0.6%))。

[0649] 在TEAE期期间,394名患者(alirocumab组中255名(16.5%)患者和安慰剂组中139名(17.6%))报告了SAE。没有观察到组之间的不平衡。

[0650] 在导致永久治疗中止的TEAE中没有观察到具体的模式。

[0651] 在感兴趣的事件中,没有检测到与神经学事件和眼科事件(包括在眼科次级研究中)相关的TEAE的特定信号。对于神经认知病症,在alirocumab组中观察到18例(1.2%),相比之下在安慰剂组中观察到4例(0.5%),主要包括健忘症,记忆缺损和混乱状态。没有报告溶血性贫血的病例。

[0652] 关于一般过敏反应,在alirocumab(140[9.0%])对安慰剂(71[9.0%])组中有相似比例的患者报告了至少一个此类事件。

[0653] 124名(5.3%)患者(90名(5.8%)来自alirocumab组,34名(4.3%)来自安慰剂组)经历了治疗紧急性局部注射部位反应。大多数这些事件是轻度或中等强度的。

[0654] 根据“糖尿病和葡萄糖控制受损”探索性分析,在基线处被分类为具有“葡萄糖控制受损”的安慰剂组中的10名(3.6%)患者和alirocumab组中的36名(6.3%)患者在TEAE期中被定义为糖尿病。在基线处分类为正常状态的两名患者成为了糖尿病患者(每个治疗组各一名)。

[0655] 对于实验室参数、ECG和生命体征的PCSA没有不平衡。

[0656] 表44-治疗紧急性不良事件(在预先指定的分析之时)

[0657]

患者的%(n) ^a 所有患者均采用背景最大耐受他汀类药物±其他降脂治疗	Alirocumab (n=1550)	具有两次连续的LDL-C <25 mg/dL的Alirocumab (n = 562; 36%)	安慰剂 (n=788)
TEAEs ^b	78.6% (1218)	71.9% (404)	80.6% (635)
治疗紧急性SAE	16.5% (255)	14.6% (82)	17.6% (139)
致死TEAE	0.5% (7)	0.5% (3)	1.0% (8)
导致中止的TEAE	6.2% (96)	3.6% (20)	5.5% (43)

[0658] ^a来自第一步分析的安全性结果(对于继续治疗的所有患者为52周,并包括~600名患者暴露78周)

[0659] ^b TEAE是在TEAE期(从第一次到最后一次研究治疗注射+70天的时间)过程中形成、恶化或变得严重的不良事件。

[0660] 表45-任何组中的通过系统-器官-类别(≥2%)的TEAE(在预先指定的分析之时)

[0661]

患者的% (n) 所有患者均采用背景最大耐受他汀类药物± 其他LLT	Alirocumab (n=1550)	具有两次连续的LDL-C <25 mg/dL的Alirocumab (n = 562; 36%)	安慰剂 (n=788)
感染和侵染	45.5% (705)	39.0% (219)	46.1% (363)
肌肉骨骼和结缔组织病症	27.2% (422)	22.6% (127)	28.6% (225)
胃肠病症	18.6% (288)	13.7% (77)	18.8% (148)
神经系统病症	17.0% (264)	11.2% (63)	17.8% (140)
一般病症和施用部位病情	15.4% (238)	11.0% (62)	17.0% (134)
受伤、中毒和手术并发症	13.4% (207)	10.5% (59)	14.2% (112)
呼吸、胸部和纵膈病症	11.0% (171)	7.7% (43)	10.9% (86)
心脏病症	9.1% (141)	7.5% (42)	11.8% (93)
皮肤及皮下组织病症	9.1% (141)	6.9% (39)	8.5% (67)
代谢及营养病症	9.1% (141)	8.0% (45)	8.4% (66)
血管病症	7.9% (122)	5.0% (28)	8.9% (70)
眼部病症	6.5% (100)	6.4% (36)	6.1% (48)
研究(实验室参数)	6.1% (95)	3.7% (21)	5.2% (41)
精神病症	5.9% (91)	4.3% (24)	8.0% (63)
肾脏及泌尿病症	4.6% (72)	3.6% (20)	6.0% (47)
赘生物, 良性, 恶性的(包括 囊肿和息肉)	2.5% (38)	3.0% (17)	3.4% (27)
生殖系统和乳腺病症	2.5% (38)	2.0% (11)	3.2% (25)
血液及淋巴系统病症	2.4% (37)	1.6% (9)	3.0% (24)
耳部和迷路(labyrinth)病症	2.0% (31)	1.2% (7)	2.9% (23)

[0662] 表46-由患者亚组列出的TEAE (在预先指定的分析之时)

[0663]

患者的TEAE % (n)	Alirocumab (n=1550)	具有两次连续的LDL-C <25 mg/dL的Alirocumab (n = 562; 36%)	安慰剂 (n=788)
鼻咽炎	12.6% (196)	10.0% (56)	12.7% (100)
上呼吸道感染 (URTI)	7.0% (109)	5.7% (32)	8.0% (63)

[0664]

注射部位反应	5.7% (89)	3.6% (20)	3.4% (34)
流感	5.4% (84)	4.1% (23)	5.5% (43)
腹泻	5.3% (82)	3.9% (22)	5.1% (40)
尿路感染	5.2% (81)	5.5% (31)	6.2% (49)
支气管炎	5.2% (80)	5.2% (29)	4.7% (37)
肌痛	4.9% (76)	3.0% (17)	3.0% (24)
头痛	4.8% (74)	1.8% (10)	5.6% (44)
背痛	4.7% (73)	5.0% (28)	6.0% (47)
关节痛	4.5% (70)	3.2% (18)	6.0% (47)
肌肉痉挛	3.7% (58)	2.8% (16)	3.2% (25)
疲乏	3.0% (47)	3.0% (17)	3.8% (30)
肢端疼痛	3.0% (46)	2.1% (12)	4.4% (35)
高血压	3.5% (54)	2.0% (11)	3.4% (27)
咳嗽	3.2% (49)	2.0% (11)	2.2% (17)
下呼吸道感染(LRTI)	3.0% (46)	2.8% (16)	2.9% (23)
跌倒(Fall)	2.8% (43)	1.6% (9)	4.1% (32)
鼻窦炎	2.6% (40)	3.0% (17)	2.4% (19)
眩晕	2.5% (38)	1.4% (8)	3.7% (29)
肠胃炎	2.4% (37)	0.7% (4)	2.8% (22)
恶心	2.4% (37)	0.9% (5)	2.5% (20)
肌肉骨骼疼痛	2.3% (36)	1.4% (8)	1.9% (15)
骨关节炎	2.3% (35)	2.1% (12)	3.0% (24)
混淆(Confusion)	2.3% (35)	1.2% (7)	0.8% (6)
心绞痛	2.1% (32)	1.8% (10)	2.9% (23)
便秘	1.9% (30)	1.6% (9)	1.8% (14)
抑郁	1.8% (28)	1.4% (8)	3.2% (25)
非心因性胸痛	1.8% (28)	2.0% (11)	1.9% (15)
没有糖尿病史的患者中的糖尿病 ^a	19		9
有糖尿病史的患者中的糖尿病 ^a	48		22
2型糖尿病	1.7% (27)	2.5% (14)	1.3% (10)
鼻炎	1.4% (22)	1.2% (7)	2.2% (17)
心房颤动	1.4% (22)	1.6% (9)	2.2% (17)
蜂窝织炎	1.4% (22)	1.6% (9)	1.0% (8)
ALT增加	1.1%	0.7%	0.5%
CPK增加	0.5%	0.2%	0.5%
AST增加	0.2%	0%	0%

[0665] 缩略语: CHD, 冠心病; CV, 心血管; MI, 心肌梗塞; LDL, 低密度脂蛋白; LLN, 正常下限; LLT, 降脂治疗; SAE, 严重不良事件; TEAE, 治疗紧急性不良事件; ULN, 正常上限。

[0666] a 优选术语的选择是基于Company MedDRA条目“糖尿病(diabetes)”且包括优选术语“糖尿病(diabetes mellitus)”,“糖尿病控制不足”,“爆发性1型糖尿病”,“胰岛素抗性糖尿病”,“需要胰岛素的2型糖尿病”,“1型糖尿病”,“2型糖尿病”,“营养不良相关的糖尿病”,及“糖尿病管理”且排除“血糖减少”。

[0667] 表47-感兴趣的实验室值(在预先指定的分析之时)

[0668]

患者的TEAE % (n)	Alirocumab	安慰剂
丙氨酸转氨酶> 3 x ULN	25/1532 (1.6)	13/779 (1.7)
天冬氨酸转氨酶> 3 x ULN	19/1532 (1.2)	15/779 (1.9)
肌酸激酶>3 x ULN	50/1507 (3.3)	32/771 (4.2)

[0669] 表48-特别感兴趣的不良事件(在预先指定的分析之时)

[0670]

患者的% (n) 所有患者均采用背景最大耐受 他汀类药物± 其他降脂治疗	Alirocumab (n=1550)	具有两次连续的LDL-C <25 mg/dL的Alirocumab (n = 562; 36%)	安慰剂 (n=788)
治疗紧急性局部注射部位反应	5.8% (90)	6.2%	4.3% (34)
一般性过敏反应事件	9.0% (140)	8.0%	9.0% (71)
神经学事件 ^{‡a}	4.2% (65)	3.2%	3.9% (31)
所有判定的心血管事件 [‡]	4.0% (62)	4.3%	4.4% (35)
神经认知病症 [‡]	1.2% (18)	0.7%	0.5% (4)
眼科事件 [‡]	2.5% (38)	2.5%	1.9% (15)
溶血性贫血	0	0	0

[0671] [‡]判定的CV事件。判定的CV事件包括所有阳性判定的CV AE。判定类别如下:CHD死亡、非致死性MI、致死性和非致死性缺血性中风、需要住院治疗的不稳定型心绞痛、需要住院治疗的充血性心力衰竭、缺血驱动的冠状动脉血管重建手术[PCI, CABG]。[‡]Company MedDRA条目(CMQ)^a。优选术语的选择是基于标准化MedDRA条目,包括“脱髓鞘”(宽+窄)、“周围神经病变”(宽+窄)和“格-巴二氏综合征”(Guillain-Barre syndrome)(宽+窄),排除优选术语“急性呼吸窘迫综合征”、“衰弱”、“呼吸停止”和“呼吸衰竭”。

[0672] 表49-神经认知性不良事件(在预先指定的分析之时)

[0673]

患者的% (n) 所有患者均采用背景最大耐受 他汀类药物± 其他降脂治疗	Alirocumab (n=1550)	具有两次连续的LDL-C <25 mg/dL的Alirocumab (n = 562; 36%)	安慰剂 (n=788)
任何神经认知病症 ^a	1.2% (18)	0.7%	0.5% (4)
遗忘症	0.3% (5)	0	0% (0)
记忆缺损	0.3% (5)	0	0.1% (1)

[0674]

混乱状态	0.3% (4)	0.2% (1)	0.1% (1)
手术后混乱(Confusion postoperative)	<0.1% (1)	0	0% (0)
痴呆	<0.1% (1)	0.2% (1)	0.1% (1)
定向障碍	<0.1% (1)	0	0% (0)
注意力扰乱(Disturbance in attention)	<0.1% (1)	0	0.1% (1)
额颞叶痴呆(Frontotemporal dementia)	<0.1% (1)	0.2% (1)	0% (0)
暂时性完全遗忘症(Transient global amnesia)	<0.1% (1)	0	0% (0)

[0675] ^a优选术语基于Company MedDRA条目。

[0676] 结果II-最终分析

[0677] 虽然所有的主要和次要功效终点都在预先指定的中期分析之时完成了,但继续研究直至完成,以允许对完整的安全性人群的分析。

[0678] 概述安全性人群特征:

[0679] 在安全性分析中包括的2338名患者中的均值研究-药物暴露为70周(alirocumab组中为1550名,安慰剂组中为788名),对2061名患者提供了数年的每两周alirocumab 150mg的暴露。对于研究治疗的总体平均依从性(即患者按照计划的给药方案接受注射的天数的百分比)在alirocumab和安慰剂组中分别为98.0%和97.6%。安全性人群的随访平均持续时间(不论治疗依从性)对于alirocumab为80.9周,对于安慰剂为80.1周。alirocumab的研究治疗中止率为28%,安慰剂为25%。

[0680] 功效

[0681] 在alirocumab组中从第4周至第78周观察到自基线的一致的LDL胆固醇降低(图15)。测量的LDL胆固醇结果与计算的LDL胆固醇结果一致。在意向性治疗分析中,在第78周(52%)的LDL胆固醇的百分比降低比第24周(61%)略低;这种观察受到在过早治疗中止后收集的值的的影响。

[0682] 安全性

[0683] 在两个治疗组中相似百分比的患者经历了治疗紧急性不良事件(alirocumab为81%,安慰剂为83%)(表50)。7.2%的alirocumab和5.8%的安慰剂患者中出现了导致研究-药物中止的治疗紧急性不良事件。对于具体的不良事件,alirocumab组合安慰剂组在注射部位反应(分别为5.9%对4.2%),肌痛(分别为5.4%对2.9%),神经认知事件(分别为1.2%对0.5%)和眼科事件(分别为2.9%对1.9%;表50)的比率上存在差异。

[0684] 在alirocumab患者中,575人(总数的38%)具有小于25mg/dL的两个连续的计算的LDL胆固醇水平。这些患者中治疗紧急性不良事件的比率与整个alirocumab组的比率相当。

[0685] 表50-感兴趣的AE和安全性实验室值(安全性分析)

[0686]

患者数目	Alirocumab (N=1550)	安慰剂 (N=788)	P 值
采用最大耐受他汀类药物±其他 LLT 的患者			
TEAE 总结*			
TEAE	1255 (81.0)	650 (82.5)	0.3983
治疗紧急性 SAE	290 (18.7)	154 (19.5)	0.6555
致死 TEAE	8 (0.5)	10 (1.3)	0.0760
导致中止的 TEAE	111 (7.2)	46 (5.8)	0.2559
感兴趣的心血管 AE			
包括未知病因的 CHD 死亡	4 (0.3)	7 (0.9)	0.2559
非致死性 MI	14 (0.9)	18 (2.3)	0.0129
致死性和非致死性缺血性中风	9 (0.6)	2 (0.3)	0.3528
需要住院治疗的不稳定型心绞痛	0	1 (0.1)	0.337
需要住院治疗的充血性心力衰竭	9 (0.6)	3 (0.4)	0.761
缺血驱动的冠状动脉血管重建手术	48 (3.1)	24 (3.0)	1
阳性判定的心血管事件 (包括上文列出的所有心血管 AE)	72 (4.6)	40 (5.1)	0.682
判定的 MACE 的亚组的事后分析†	27 (1.7)	26 (3.3)	0.0116
感兴趣的其他 AE			
一般性过敏反应事件	156 (10.1)	75 (9.5)	0.7142
局部注射部位反应	91 (5.9)	33 (4.2)	0.0968
肌痛	84 (5.4)	23 (2.9)	0.0063
神经学事件‡	65 (4.2)	35 (4.4)	0.8289
神经认知病症§	18 (1.2)	4 (0.5)	0.1727
遗忘症	5 (0.3)	0	0.1747
记忆缺损	4 (0.3)	1 (0.1)	0.6686
混乱状态	4 (0.3)	1 (0.1)	0.6686
眼科事件¶	35 (2.9)	15 (1.9)	0.6516
溶血性贫血	0	0	NC
没有糖尿病史的患者中的糖尿病, n/N (%)	18/994 (1.8)	10/509 (2.0)	0.8419
有糖尿病史的患者中的糖尿病的恶化, n/N (%)	72/556 (12.9)	38/279 (13.6)	0.8284
感兴趣的实验室值			

[0687]

丙氨酸转氨酶 >3 倍 ULN, n/N (%)	28/1533 (1.8)	16/779 (2.1)	0.748
天冬氨酸转氨酶>3 倍 ULN, n/N (%)	22/1533 (1.4)	18/779 (2.3)	0.1316
肌酸激酶>3 倍 ULN, n/N (%)	56/1507 (3.7)	38/771 (4.9)	0.1819

[0688] P值用Fisher精确检验来计算并不针对多重性进行校准。仅出于描述目的而提供。

[0689] 总体概述

[0690] 这项研究是PCSK9抑制剂最大和最长的双盲研究。目前的分析提供大约1900名患者数年的对alirocumab 150mg Q2W的双盲患者暴露。在最大耐受他汀类药物±其他降脂治疗的高CV风险患者中,进行了以下观察:1)自我施用的alirocumab治疗在第24周产生了比安慰剂显著更大的LDL-C降低(LS均值差异-61.9%);功效在整个治疗过程中保持一致,并且在第78周时,alirocumab相比于安慰剂使LDL-C从基线额外降低了56%;2)79%的alirocumab患者在第24周达到<0.81mmol/L(70mg/dL)的LDL-C目标;3)在第4周时,在alirocumab患者中观察到LDL-C水平的降低,并且在第52周时,alirocumab患者达到1.4mmol/L(53.1mg/dL)的均值LDL-C水平;和4)在alirocumab和安慰剂组以及具<25mg/dL的两个连续的LDL-C水平的alirocumab治疗的患者亚组(n=562)中,TEAE以相似的频率发生。

[0691] 本发明的范围不限于本文所述的具体实施方案。实际上,除了本文所描述的那些之外,本发明的各种修改对于本领域技术人员来说从前文的描述和附图会变得显而易见。这样的修改意在落入所附权利要求的范围内。

序列表

<110> C·阿诺汀 (Hanotin, Corinne)

L·贝萨克 (Bessac, Laurence)

U·乔杜里 (Chaudhari, Umesh)

R·波尔迪 (Pordy, Robert)

D·A·施韦默尔吉普 (Schwemmer-Gipe, Daniel)

<120> 用于治疗患有高胆固醇血症的高心血管风险患者的方法

<130> US2014-019PCT_SA9-165PC_570930

<150> US 62/025,371

<151> 2014-07-16

<150> US 62/043,167

<151> 2014-08-28

<150> US 62/080,725

<151> 2014-11-17

<150> US 62/132,709

<151> 2015-03-13

<150> EP15305830.0

<151> 2015-05-29

<160> 198

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成多肽

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys His Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

	85		90		95										
Ala	Lys	Asp	Ser	Asn	Trp	Gly	Asn	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr
			100					105						110	
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
			115												
<210> 2															
<211> 8															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 人工序列描述：合成肽															
<400> 2															
Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Asn	Tyr	Ala								
1					5										
<210> 3															
<211> 8															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 人工序列描述：合成肽															
<400> 3															
Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Thr	Thr								
1					5										
<210> 4															
<211> 11															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 人工序列描述：合成肽															
<400> 4															
Ala	Lys	Asp	Ser	Asn	Trp	Gly	Asn	Phe	Asp	Leu					
1					5					10					
<210> 5															
<211> 447															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 人工序列描述：合成的REGN727重链多肽															
<400> 5															

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Asn	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Asp	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Thr	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Thr	Thr	Asn	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55				60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Ile	Ile	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Lys	His	Thr	Leu	Tyr
65				70					75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Lys	Asp	Ser	Asn	Trp	Gly	Asn	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr
		100					105					110			
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
	115					120					125				
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
	130				135						140				
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
145				150					155					160	
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
			165					170				175			
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
		180					185					190			
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
	195					200					205				
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
	210					215					220				
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
225				230					235					240	
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
			245					250				255			
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
		260					265					270			
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
	275					280					285				
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
	290					295					300				
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr

305	310	315	320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr			
	325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
	340	345	350
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
	355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
	370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
385	390	395	400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser			
	405	410	415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
	420	425	430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
	435	440	445

<210> 6

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成多肽

<400> 6

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

<210> 7

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 7

Gln Ser Val Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Arg Asn Phe

1 5 10

<210> 8

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 8

Trp Ala Ser

1

<210> 9

<211> 220

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的REGN727轻链多肽

<400> 9

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 10

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 11

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 11

Glu Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
 20 25 30
 Trp Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe

65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser	Leu Arg Ala Glu Asp Thr	Ala Val Tyr Tyr	Cys
85	90	95	
Ala Arg Asp Ile Val	Leu Met Val Tyr Asp Met Asp	Tyr Tyr Tyr Tyr	
100	105	110	
Gly Met Asp Val Trp	Gly Gln Gly Thr Thr	Val Thr Val Ser Ser	
115	120	125	

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 12

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp

1 5

<210> 13

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 13

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1 5

<210> 14

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 14

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 15

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 15

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

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 16

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

<210> 17

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 17

Leu Gly Ser
1

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 18

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 19

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp

1 5

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 20

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1 5

<210> 21

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 21

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 22

Gln Ser Leu His His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 23

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 23

Leu Gly Ser

1

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 24

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 25

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp

1 5

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 26

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1 5

<210> 27

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 27

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr His Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 28

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 29

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 29

Leu Gly Ser

1

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 30

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 31

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 31

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp

1 5

<210> 32

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 32

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1 5

<210> 33

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 33

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr His Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 34

Gln Ser Leu His His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr

1 5 10

<210> 35

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 35

Leu Gly Ser

1

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 36

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1

5

<210> 37

<211> 131

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的VH；m2CX1D05多肽

<400> 37

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Ser His

20

25

30

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

35

40

45

Gly Gly Ile Asn Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg His Tyr Glu Ile Gln Ile Gly Arg Tyr Gly Met Asn Val Tyr

100

105

110

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

Val Ser Ser
130

<210> 38

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的VH CDR1；m2CX1D05肽

<400> 38

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

<210> 39

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的VH CDR2；m2CX1D05肽

<400> 39

Trp Met Gly Gly Ile Asn Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gln Gly
20

<210> 40

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的VH CDR3；m2CX1D05肽

<400> 40

His Tyr Glu Ile Gln Ile Gly Arg Tyr Gly Met Asn Val Tyr Tyr Leu
1 5 10 15

Met Tyr Arg Phe Ala Ser
20

<210> 41

<211> 213

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的LC；m2CX1D05多肽

<400> 41

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Ala
           20           25           30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
           35           40           45
Tyr Asn Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
           50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asp Gly Asp Pro Thr
           85           90           95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
           100          105          110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
           115          120          125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
           130          135          140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145          150          155          160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
           165          170          175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
           180          185          190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
           195          200          205
Asn Arg Gly Glu Ala
           210

```

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的VL CDR 1；m2CX1D05肽

<400> 42

```

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Ala Leu Asn

```

1	5	10
<210> 43		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述：合成的VL CDR2；m2CX1D05肽		
<400> 43		
Leu Leu Ile Tyr Asn Gly Ser Thr Leu Gln Ser		
1	5	10
<210> 44		
<211> 7		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述：合成的VL CDR3；m2CX1D05肽		
<400> 44		
Gln Gln Phe Asp Gly Asp Pro		
1	5	
<210> 45		
<211> 119		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述：合成的VH；1B20多肽		
<400> 45		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr		
	20	25
Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met		
	35	40
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe		
	50	55
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys		
	85	90
Ala Arg Asp Tyr Trp Tyr Lys Pro Leu Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly		

100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 46		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述：合成的VH CDR1；1B20肽		
<400> 46		
Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp Ile Ser		
1 5 10		
<210> 47		
<211> 20		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述：合成的VH CDR2；1B20肽		
<400> 47		
Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro		
1 5 10 15		
Ser Phe Gln Gly		
20		
<210> 48		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述：合成的VH CDR3；1B20肽		
<400> 48		
Asp Tyr Trp Tyr Lys Pro Leu Phe Asp Ile		
1 5 10		
<210> 49		
<211> 220		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述：合成的LC；1B20多肽		
<400> 49		

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Tyr	Ser
			20					25					30		
Ser	Asn	Asn	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
		35					40					45			
Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
		50				55					60				
Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65					70				75					80	
Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
				85					90					95	
Tyr	Ser	Ser	Phe	Pro	Ile	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
			100					105					110		
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
		115					120					125			
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn
		130				135					140				
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu
145					150				155					160	
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp
			165						170					175	
Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr
			180					185					190		
Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser
		195				200						205			
Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Ala				
		210				215					220				

<210> 50

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的VL CDR1；1B20肽

<400> 50

Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Tyr	Ser	Ser	Asn	Asn	Lys	Asn	Tyr	Leu
1				5					10					15	
Ala															

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的VL CDR2；1B20肽

<400> 51

Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5 10

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的VL CDR3；1B20肽

<400> 52

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Ile

1 5

<210> 53

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的可变重链抗体区多肽

<400> 53

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Gly Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Arg Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115	120
<210> 54	
<211> 16	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列描述：合成的AX132重链CDR1抗体区肽	
<400> 54	
Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Tyr Trp Val Arg	
1 5 10 15	
<210> 55	
<211> 23	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列描述：合成的AX132重链CDR2抗体区肽	
<400> 55	
Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Gly Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu	
1 5 10 15	
Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr	
20	
<210> 56	
<211> 15	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列描述：合成的AX132重链CDR3抗体区肽	
<400> 56	
Cys Ala Arg Glu Arg Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln	
1 5 10 15	
<210> 57	
<211> 108	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列描述：合成的可变轻链抗体区多肽	
<400> 57	
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
1 5 10 15	

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

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX213和AX132轻链CDR1抗体区肽

<400> 58

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

<210> 59

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX213和AX132轻链CDR2抗体区肽

<400> 59

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

<210> 60

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX132和AX213轻链CDR3抗体区肽

<400> 60

Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Pro Pro Val Val Phe Gly Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 61
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述：合成的可变重链抗体区多肽
 <400> 61
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr

20	25	30
----	----	----

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

35	40	45
----	----	----

 Gly Arg Ile Asp Pro Gly Asn Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Glu Lys Phe

50	55	60
----	----	----

 Lys Gly Lys Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

 Ala Arg Ala Asn Asp Gly Tyr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100	105	110
-----	-----	-----

 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115	120
-----	-----

<210> 62
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述：合成的AX213重链CDR1抗体区肽
 <400> 62
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr Gly Ile Asn Trp Val Arg

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 63
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述：合成的AX213重链CDR2抗体区肽

<400> 63

Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Gly Asn Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Glu

1 5 10 15

Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr

20

<210> 64

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX213重链CDR3抗体区肽

<400> 64

Cys Ala Arg Ala Asn Asp Gly Tyr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

1 5 10 15

<210> 65

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的可变轻链抗体区多肽

<400> 65

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Val Gly Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Pro Pro

85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 66

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX213和AX132轻链CDR1抗体区肽

<400> 66

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Val Gly Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr

1 5 10 15

Gln

<210> 67

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX213和AX132轻链CDR2抗体区肽

<400> 67

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro

1 5 10

<210> 68

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX132和AX213轻链CDR3抗体区肽

<400> 68

Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Pro Pro Val Val Phe Gly Gly

1 5 10 15

<210> 69

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX1 VH抗体序列多肽

<400> 69

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX1 VL抗体序列多肽

<400> 73

```

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

```

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX1 VL CDR1抗体序列肽

<400> 74

```

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Arg Tyr Leu Ala
1           5           10

```

<210> 75

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX1 AX9 AX189 VL CDR2抗体序列肽

<400> 75

```

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1           5

```

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX1 VL CDR3抗体序列肽

<400> 76

Ala Ala Tyr Asp Tyr Ser Leu Gly Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 77

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX9 AX189 VH抗体序列多肽

<400> 77

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Tyr Tyr Leu Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 78

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX9 AX189 VH CDR1抗体序列肽

<400> 78

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met His Trp Val Arg

1 5 10 15

<210> 79

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX9 AX189 VH CDR2抗体序列肽

<400> 79

Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Tyr	Asn	Gly	Gly	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu
1				5					10					15	
Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr									
				20											

<210> 80

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX9 AX189 VH CDR3抗体序列肽

<400> 80

Cys	Ala	Arg	Tyr	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp
1				5					10					15	
Gly	Gln														

<210> 81

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的AX189 VL抗体序列多肽

<400> 81

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser	Arg	Tyr
			20					25					30		
Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
			35				40					45			
Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
			50			55				60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65				70				75					80		
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ala	Tyr	Asp	Tyr	Ser	Leu	Ser

	85		90		95
Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
100			105		
<210> 82					
<211> 11					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 人工序列描述：合成的AX189 VL CDR1抗体序列肽					
<400> 82					
Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Arg Tyr Leu Thr					
1	5		10		
<210> 83					
<211> 7					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 人工序列描述：合成的AX1 AX9 AX189 VL CDR2抗体序列肽					
<400> 83					
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser					
1	5				
<210> 84					
<211> 11					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 人工序列描述：合成的AX189 VL CDR3抗体序列肽					
<400> 84					
Gln Ala Tyr Asp Tyr Ser Leu Ser Gly Tyr Val					
1	5		10		
<210> 85					
<211> 115					
<212> PRT					
<213> 人(Homo sapiens)					
<400> 85					
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala					
1	5		10		15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr					
20		25		30	

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

<210> 86

<211> 5

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 86

Ser Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 87

<211> 17

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 87

Trp Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 88

<211> 6

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 88

Gly Tyr Gly Met Asp Val

1 5

<210> 89

<211> 109

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 89

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

<210> 90

<211> 14

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 90

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Ser Val Ser
 1 5 10

<210> 91

<211> 7

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 91

Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 92

Asn Ser Tyr Thr Ser Thr Ser Met Val
 1 5

<210> 93

<211> 123

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 93

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

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 94

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
 1 5 10

<210> 95

<211> 17

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 95

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 96

<211> 14

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 96

Asp Tyr Asp Phe Trp Ser Ala Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 97

<211> 111

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 97

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

<210> 98

<211> 14

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 98

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
 1 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 99

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 100

<211> 11

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 100

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Val

1	5	10
<210> 101		
<211> 114		
<212> PRT		
<213> 人(Homo sapiens)		
<400> 101		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Ala Gln Pro Gly Arg		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
20	25	30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Val Ile Tyr Tyr Asp Gly Ile Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Asp Arg Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val		
100	105	110
Ser Ser		
<210> 102		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人(Homo sapiens)		
<400> 102		
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His		
1	5	10
<210> 103		
<211> 17		
<212> PRT		
<213> 人(Homo sapiens)		
<400> 103		
Val Ile Tyr Tyr Asp Gly Ile Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
1	5	10
Gly		15
<210> 104		
<211> 5		
<212> PRT		

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 104

Asp Arg Gly Leu Asp

1 5

<210> 105

<211> 113

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 105

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asn Ser Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 106

<211> 17

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 106

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Ser Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Val

<210> 107

<211> 7

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 107

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 108

<211> 9

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 108

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 109

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的抗PCSK9单克隆抗体pJG04（克隆LGT-209和LGT-210）

Vh重链可变区(FR1-FR4)多肽

<400> 109

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Met

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Glu His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Asn Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 110

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的抗PCSK9单克隆抗体克隆LGT-209、LGT-210和LGT-211重

链CDR1肽

<400> 110

Thr Met Tyr Met Ser
1 5
<210> 111
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述：合成的抗PCSK9单克隆抗体克隆LGT-209、LGT-210和LGT-211重链CDR2肽
<400> 111
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Glu His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述：合成的抗PCSK9单克隆抗体pJG04 (克隆LGT-209和LGT-210) Vh重链互补决定区3 (CDR3) 肽
<400> 112
Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Asn Met Asp Tyr
1 5
<210> 113
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述：合成的抗PCSK9单克隆抗体pJG10 (克隆LGT-209和LGT-211) Vk轻链可变区 (FR1-FR4) 多肽
<400> 113
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Gly Val Phe Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Arg Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 114

 $\langle 211 \rangle$ 10

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列描述：合成的抗PCSK9单克隆抗体克隆LGT-209、LGT-210和LGT-211轻链CDR1肽

<400> 114

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 115

<211> 7

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列描述：合成的抗PCSK9单克隆抗体克隆LGT-209、LGT-210和LGT-211轻链CDR1肽

<400> 115

Gly Val Phe Arg Arg Ala Thr
1 5

$\langle 210 \rangle$ 116

 $\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 人工序列描述：合成的小鼠抗PCSK9单克隆抗体LFU720和抗PCSK9单克隆抗体克隆LGT-209、LGT-210和LGT-211轻链CDR3肽

$\langle 400 \rangle$ 116

Leu Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
1 5

<210> 117

⟨211⟩ 118

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 117

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

<210> 118

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 118

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 119

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 119

Ser Pro Phe Gly Gly Arg
1 5

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的可变重链CDR肽

<400> 120

Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu

1 5

<210> 121

<211> 107

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 121

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 122

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的可变轻链CDR肽

<400> 122

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 123

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的可变轻链CDR肽

<400> 123

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 124

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的可变轻链CDR肽

<400> 124

Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr

1 5

<210> 125

<211> 118

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 125

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile His Pro Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 126

<211> 10

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 126

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 127

<211> 17

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 127

Glu Ile His Pro Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 128

Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 129

<211> 107

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 129

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 130

<211> 11

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 130

Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 131

<211> 7

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 131

His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 132

<211> 9

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 132

Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr

1 5

<210> 133

<211> 118

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 133

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile His Pro Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 134

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 135

<211> 17

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 135

Glu Ile His Pro Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 136

Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Ser Asp Leu

1 5

<210> 137

<211> 107

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 137

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 138

<211> 11

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 138

Lys Ala Ser Gln Asp Val His Thr Ala Val Ala

1

5

10

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 139

His Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1

5

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 140

Gln Gln Arg Tyr Ser Leu Trp Arg Thr

1

5

<210> 141

<211> 118

<212> PRT

<213> 小鼠(Mus musculus)

<400> 141

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1

5

10

15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50

55

60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

	85	90	95
Ala Arg Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
	100	105	110
Ser Val Thr Val Ser Ser			
	115		
<210> 142			
<211> 7			
<212> PRT			
<213> 小鼠 (Mus musculus)			
<400> 142			
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
1	5		
<210> 143			
<211> 6			
<212> PRT			
<213> 小鼠 (Mus musculus)			
<400> 143			
Asn Pro Ser Asn Gly Arg			
1	5		
<210> 144			
<211> 9			
<212> PRT			
<213> 小鼠 (Mus musculus)			
<400> 144			
Glu Arg Pro Leu Tyr Ala Met Asp Tyr			
1	5		
<210> 145			
<211> 108			
<212> PRT			
<213> 小鼠 (Mus musculus)			
<400> 145			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala			
	20	25	30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile			
	35	40	45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly			
	50	55	60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 146

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 146

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
 1 5 10

<210> 147

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的可变轻链CDR肽

<400> 147

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
 1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 148

Gln Gln Arg Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
 1 5

<210> 149

<211> 115

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 149

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35	40	45
Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe		
50	55	60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Tyr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Trp Leu Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr		
100	105	110
Val Ser Ala		
115		
<210> 150		
<211> 7		
<212> PRT		
<213> 小鼠 (Mus musculus)		
<400> 150		
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr		
1	5	
<210> 151		
<211> 6		
<212> PRT		
<213> 小鼠 (Mus musculus)		
<400> 151		
Asn Pro Asn Asn Gly Gly		
1	5	
<210> 152		
<211> 6		
<212> PRT		
<213> 小鼠 (Mus musculus)		
<400> 152		
Trp Leu Leu Phe Ala Tyr		
1	5	
<210> 153		
<211> 108		
<212> PRT		
<213> 小鼠 (Mus musculus)		
<400> 153		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly		
1	5	10
		15

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

<210> 154

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 154

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
 1 5 10

<210> 155

<211> 7

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 155

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
 1 5

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 156

Gln Gln Phe Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 157

<211> 123

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 157

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

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

<210> 158

<211> 7

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 158

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 159

<211> 6

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 159

Asn Pro Asn Asn Gly Gly

1 5

<210> 160

<211> 14

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 160

Gly Gly Ile Tyr Tyr Arg Tyr Asp Arg Asn Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 161

<211> 107

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 161

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

<210> 162

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 162

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

<210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 163

Tyr	Thr	Ser	Ser	Leu	His	Ser
1					5	

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述: 合成肽

<400> 164

Gln	Gln	Tyr	Ser	Lys	Leu	Pro	Phe	Thr
1					5			

<210> 165

<211> 117

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 165

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

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 166

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 1 5

<210> 167

<211> 6

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 167

Asn Tyr Asp Gly Ser Asn
 1 5

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 168

Glu Lys Phe Ala Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 169

<211> 108

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 169

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Phe Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Asn Ala

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly His Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 170

<211> 11

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 170

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Asn Ala Leu Ala

1 5 10

<210> 171

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成的可变轻链CDR肽

<400> 171

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<400> 172

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 173

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 173

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Arg His

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Ser Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 174

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 174

Gly Phe Thr Phe Thr Arg His Thr Ile His

1 5 10

<210> 175

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 175

Arg Ile Ser Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 176

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 176

Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 177

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 177

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Ile Gln Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 178

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 178

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 179

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 179

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 180

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 180

Gln Gln Ser Tyr Arg Ile Gln Pro Thr

1 5

<210> 181

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 181

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Thr

20 25 30

Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35	40	45
Ala Arg Ile Ser Pro	Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr	Ala Asp Ser Val
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr	Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr	Ala Tyr
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser	Leu Arg Ala Glu Asp Thr	Ala Val Tyr Tyr Cys
85	90	95
Ala Arg Trp Ile Gly	Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr	Trp Gly
100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val	Thr Val Ser Ser	
115	120	
<210> 182		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述：合成肽		
<400> 182		
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Thr Ala Ile His		
1	5	10
<210> 183		
<211> 17		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述：合成肽		
<400> 183		
Arg Ile Ser Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
1	5	10
Gly		
<210> 184		
<211> 12		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列描述：合成肽		
<400> 184		
Trp Ile Gly Ser Arg Glu Leu Tyr Ile Met Asp Tyr		
1	5	10

<210> 185

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 185

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

<210> 186

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 186

Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser	Thr	Ala	Val	Ala
1				5				10		

<210> 187

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 187

Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser
1				5		

<210> 188

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 188

Gln Gln Ser Tyr Pro Ala Leu His Thr

1 5

<210> 189

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 189

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Lys Leu

20 25 30

Gly Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Ser Phe Gln Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Val Met

100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 190

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 190

Gly Phe Pro Phe Ser Lys Leu Gly Met Val

1 5 10

<210> 191

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 191

Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 192

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成肽

<400> 192

Glu Gly Ile Ser Phe Gln Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Val Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 193

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述：合成多肽

<400> 193

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Arg

20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Ser Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Leu Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Asn

gtgctgaagg aggagacca cctctcgag tcagagcgca ctgcccgcg cctgcaggcc 300
 caggctgccc gccggggata cctaccaag atcctgcatg tcttccatgg ctttcttct 360
 ggcttctctgg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg ccttgaagtt gcccacatgtc 420
 gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gccagagca tcccggtggaa cctggagcgg 480
 attaccctc cacggtaccg ggcggatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg 540
 gaggtgtatc tcctagacac cagcatacag agtgaccacc gggaaatcga gggcagggtc 600
 atggtcaccg acttcgagaa tgtgcccag gaggcaggga cccgcttcca cagacaggcc 660
 agcaagtgtg acagtcatgg caccacctg gcaggggtgg tcagcggccg ggatgccggc 720
 gtggccaagg gtgccagcat gcgcagcctg cgcgtgctca actgccaagg gaagggcacg 780
 gttagcggca ccctcatagg cctggagttt attcggaata gccagctggt ccagcctgtg 840
 gggccactgg tgggtgctgt gcccctggcg ggtgggtaca gccgcgtcct caacccgcc 900
 tgccagcgcc tggcgagggc tggggtcgtg ctggtcaccg ctgccggca cttccgggac 960
 gatgcctgcc tctactcccc agcctcagct cccgaggtca tcacagttgg ggccaccaat 1020
 gccaagacc agccggtgac cctggggact ttggggacca actttggccg ctgtgtggac 1080
 ctctttgccc caggggagga catcattggt gcctccagcg actgcagcac ctgctttgtg 1140
 tcacagagtg ggacatcaca ggctgctgcc cacgtggctg gcattgcagc catgatgctg 1200
 tctgccgagc cggagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca cttctctgcc 1260
 aaagatgtca tcaatgaggc ctggttcctt gaggaccagc gggactgac cccaacctg 1320
 gtggccgccc tgccccccag caccatggg gcaggttggc agctgttttg caggactgta 1380
 tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gccacagccg tcgcccgtg cgccccagat 1440
 gaggagctgc tgagctgctc cagtttctcc aggagtggga agcggcgggg cgagcgcag 1500
 gaggcccaag ggggcaagct ggtctgccg gccacaacg cttttggggg tgagggtgtc 1560
 tacgccattg ccagggtgct cctgttacc caggccaact gcagcgtcca cacagctcca 1620
 ccagctgagg ccagcatggg gaccctgtc cactgccacc aacagggcca cgtcctcaca 1680
 ggctgcagct cccactggga ggtggaggac cttggcacc acaagccgcc tgtgtgagg 1740
 ccacgaggtc agcccaacca gtgcgtgggc cacagggagg ccagcatcca cgcttctgc 1800
 tgccatgccc caggtctgga atgcaaagtc aaggagcatg gaatcccggc ccctcaggag 1860
 caggtgaccg tggcctgcga ggagggtgg accctgactg gctgcagtgc cctccctggg 1920
 acctccacg tcctgggggc ctacgccgta gacaacacgt gtgtagtcag gagccgggac 1980
 gtcagcacta caggcagcac cagcgaagg gccgtgacag ccgttgccat ctgctgccgg 2040
 agccggcacc tggcgcaggc ctcccaggag ctccag 2076

<210> 198

<211> 692

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 198

Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu

1

5

10

15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu

20	25	30
Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu		
35	40	45
Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe		
50	55	60
His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val		
65	70	75
Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg		
85	90	95
Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu		
100	105	110
His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly		
115	120	125
Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu		
130	135	140
Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg		
145	150	155
Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly		
165	170	175
Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp		
180	185	190
His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val		
195	200	205
Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp		
210	215	220
Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly		
225	230	235
Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln		
245	250	255
Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg		
260	265	270
Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro		
275	280	285
Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu		
290	295	300
Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp		
305	310	315
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val		
325	330	335

Gly	Ala	Thr	Asn	Ala	Gln	Asp	Gln	Pro	Val	Thr	Leu	Gly	Thr	Leu	Gly	
			340					345					350			
Thr	Asn	Phe	Gly	Arg	Cys	Val	Asp	Leu	Phe	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ile	
			355					360					365			
Ile	Gly	Ala	Ser	Ser	Asp	Cys	Ser	Thr	Cys	Phe	Val	Ser	Gln	Ser	Gly	
			370					375					380			
Thr	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	His	Val	Ala	Gly	Ile	Ala	Ala	Met	Met	Leu	
385						390				395					400	
Ser	Ala	Glu	Pro	Glu	Leu	Thr	Leu	Ala	Glu	Leu	Arg	Gln	Arg	Leu	Ile	
				405					410					415		
His	Phe	Ser	Ala	Lys	Asp	Val	Ile	Asn	Glu	Ala	Trp	Phe	Pro	Glu	Asp	
			420					425					430			
Gln	Arg	Val	Leu	Thr	Pro	Asn	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Pro	Pro	Ser	Thr	
			435					440					445			
His	Gly	Ala	Gly	Trp	Gln	Leu	Phe	Cys	Arg	Thr	Val	Trp	Ser	Ala	His	
			450					455					460			
Ser	Gly	Pro	Thr	Arg	Met	Ala	Thr	Ala	Val	Ala	Arg	Cys	Ala	Pro	Asp	
465					470				475					480		
Glu	Glu	Leu	Leu	Ser	Cys	Ser	Ser	Phe	Ser	Arg	Ser	Gly	Lys	Arg	Arg	
				485					490				495			
Gly	Glu	Arg	Met	Glu	Ala	Gln	Gly	Gly	Lys	Leu	Val	Cys	Arg	Ala	His	
			500					505					510			
Asn	Ala	Phe	Gly	Gly	Glu	Gly	Val	Tyr	Ala	Ile	Ala	Arg	Cys	Cys	Leu	
			515					520					525			
Leu	Pro	Gln	Ala	Asn	Cys	Ser	Val	His	Thr	Ala	Pro	Pro	Ala	Glu	Ala	
			530					535					540			
Ser	Met	Gly	Thr	Arg	Val	His	Cys	His	Gln	Gln	Gly	His	Val	Leu	Thr	
545					550				555					560		
Gly	Cys	Ser	Ser	His	Trp	Glu	Val	Glu	Asp	Leu	Gly	Thr	His	Lys	Pro	
				565					570				575			
Pro	Val	Leu	Arg	Pro	Arg	Gly	Gln	Pro	Asn	Gln	Cys	Val	Gly	His	Arg	
			580						585				590			
Glu	Ala	Ser	Ile	His	Ala	Ser	Cys	Cys	His	Ala	Pro	Gly	Leu	Glu	Cys	
			595					600					605			
Lys	Val	Lys	Glu	His	Gly	Ile	Pro	Ala	Pro	Gln	Glu	Gln	Val	Thr	Val	
			610					615					620			
Ala	Cys	Glu	Glu	Gly	Trp	Thr	Leu	Thr	Gly	Cys	Ser	Ala	Leu	Pro	Gly	
625					630				635				640			
Thr	Ser	His	Val	Leu	Gly	Ala	Tyr	Ala	Val	Asp	Asn	Thr	Cys	Val	Val	

645	650	655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Gly Ala Val		
660	665	670
Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser		
675	680	685
Gln Glu Leu Gln		
690		

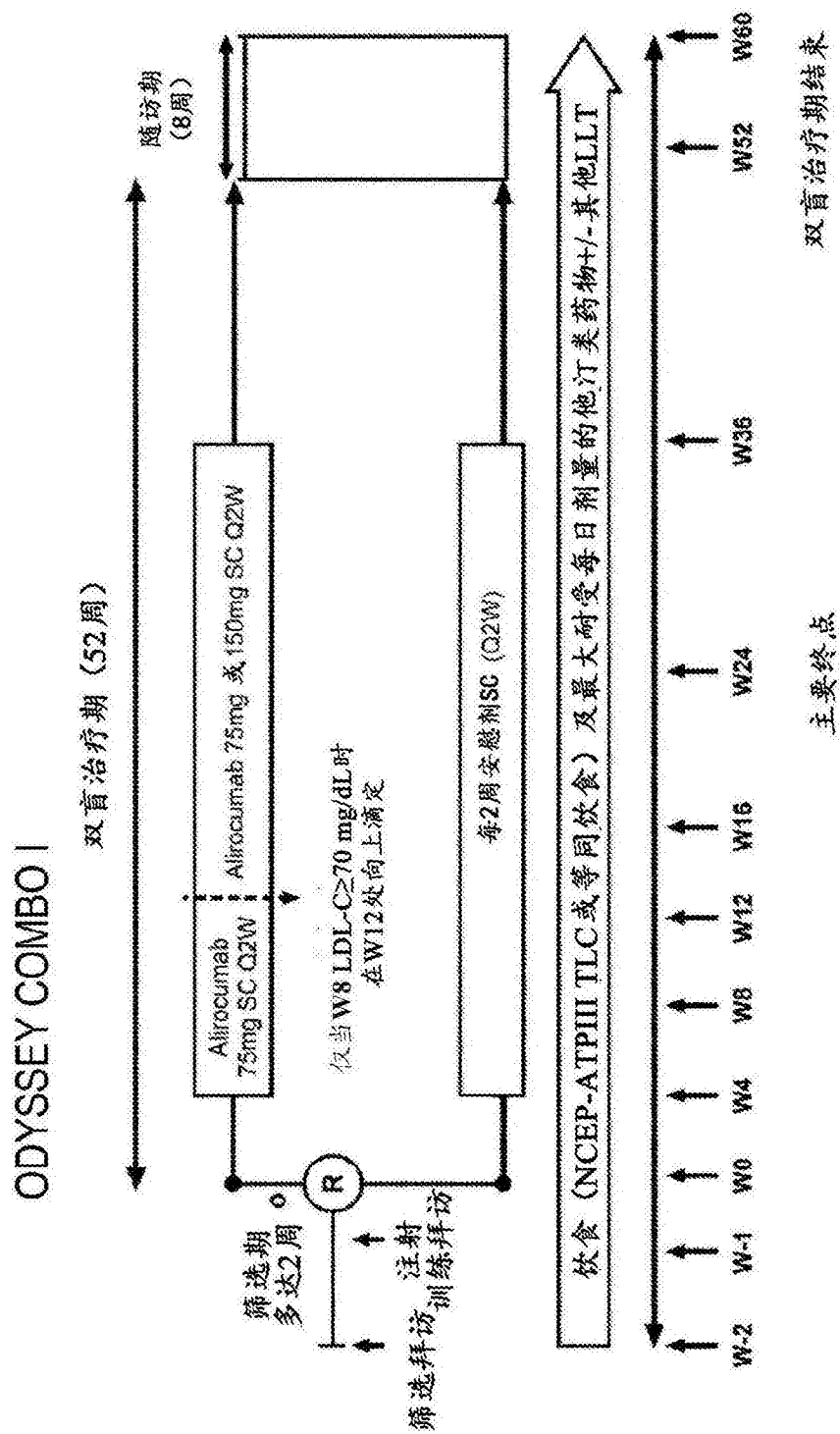
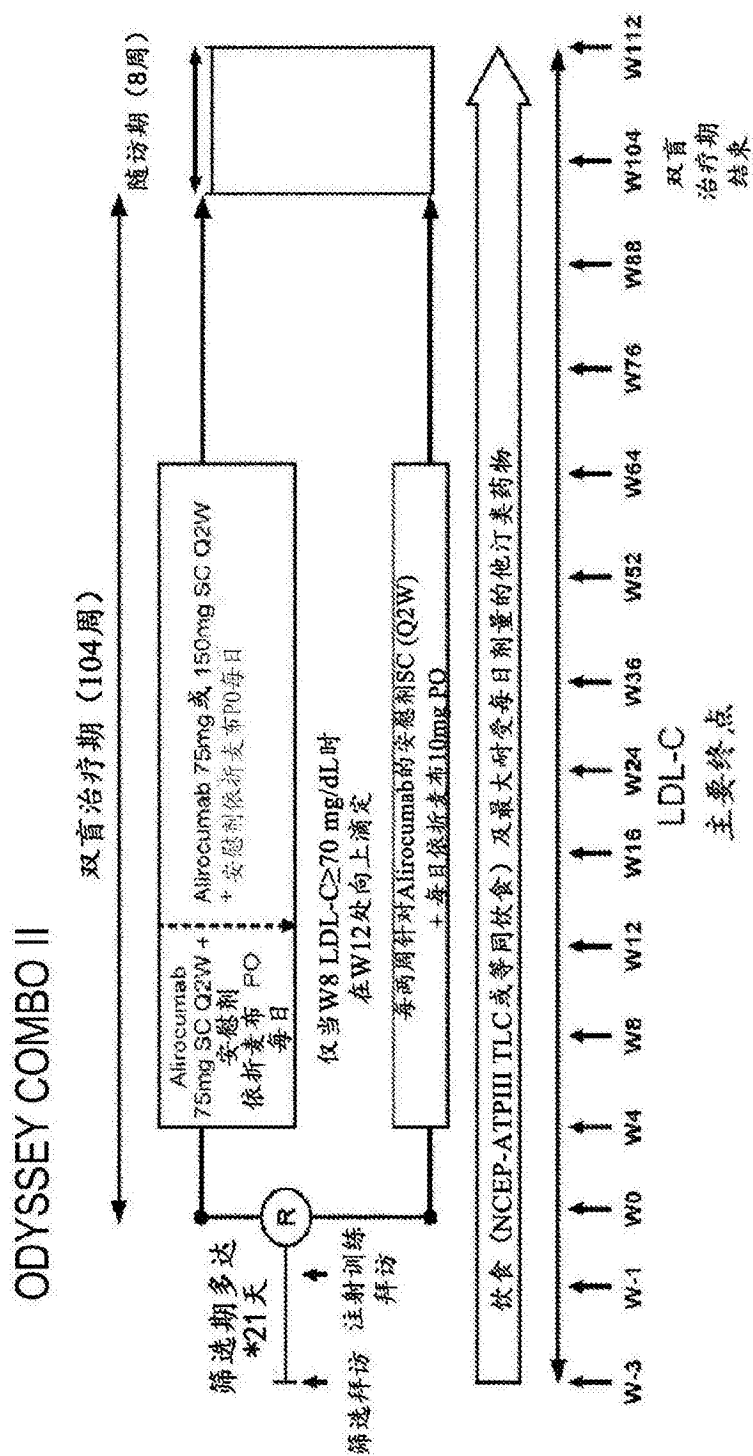


图1A



*尽全力确保筛选窗口尽可能地短并且最好在两周以内

图1B

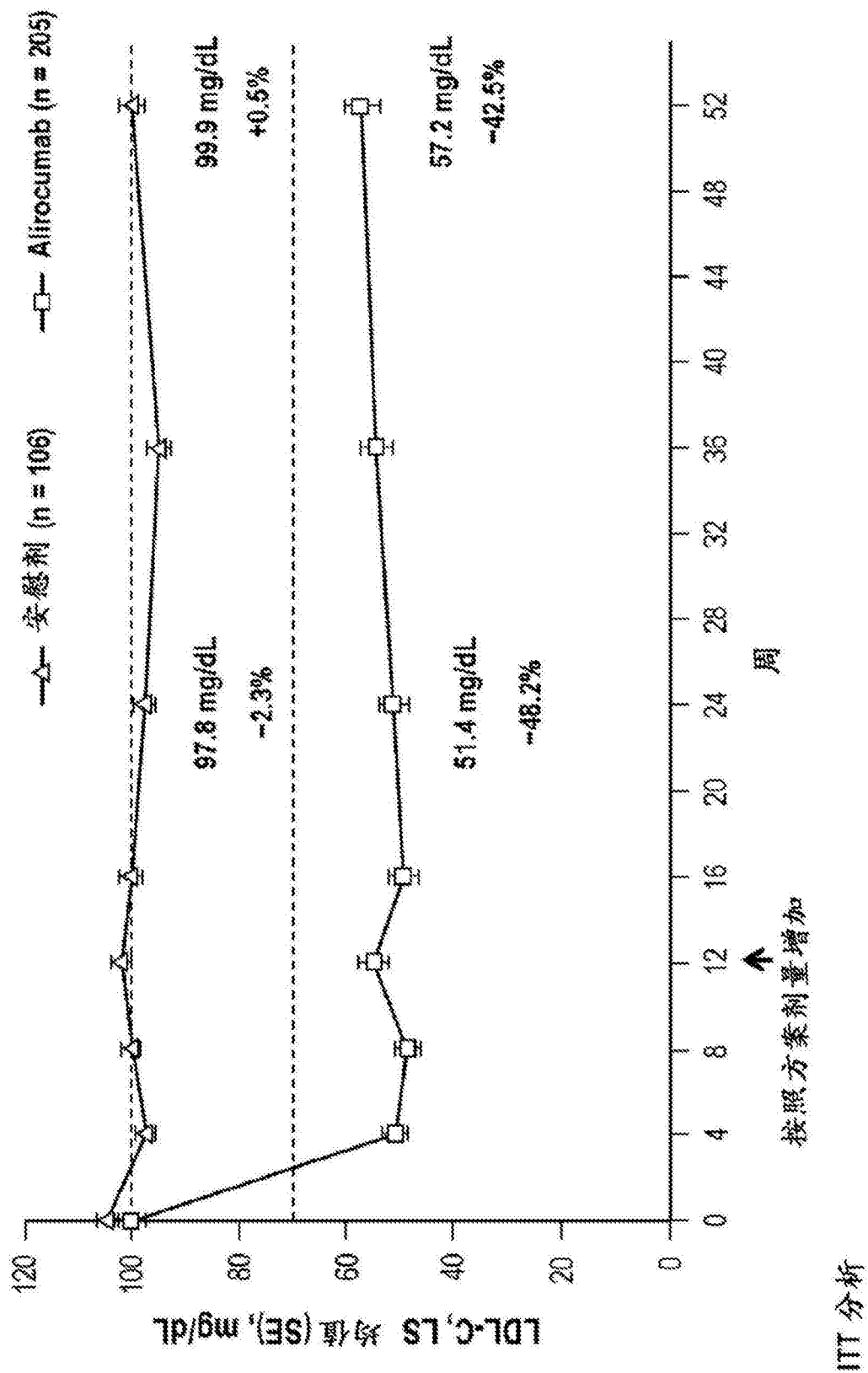


图2

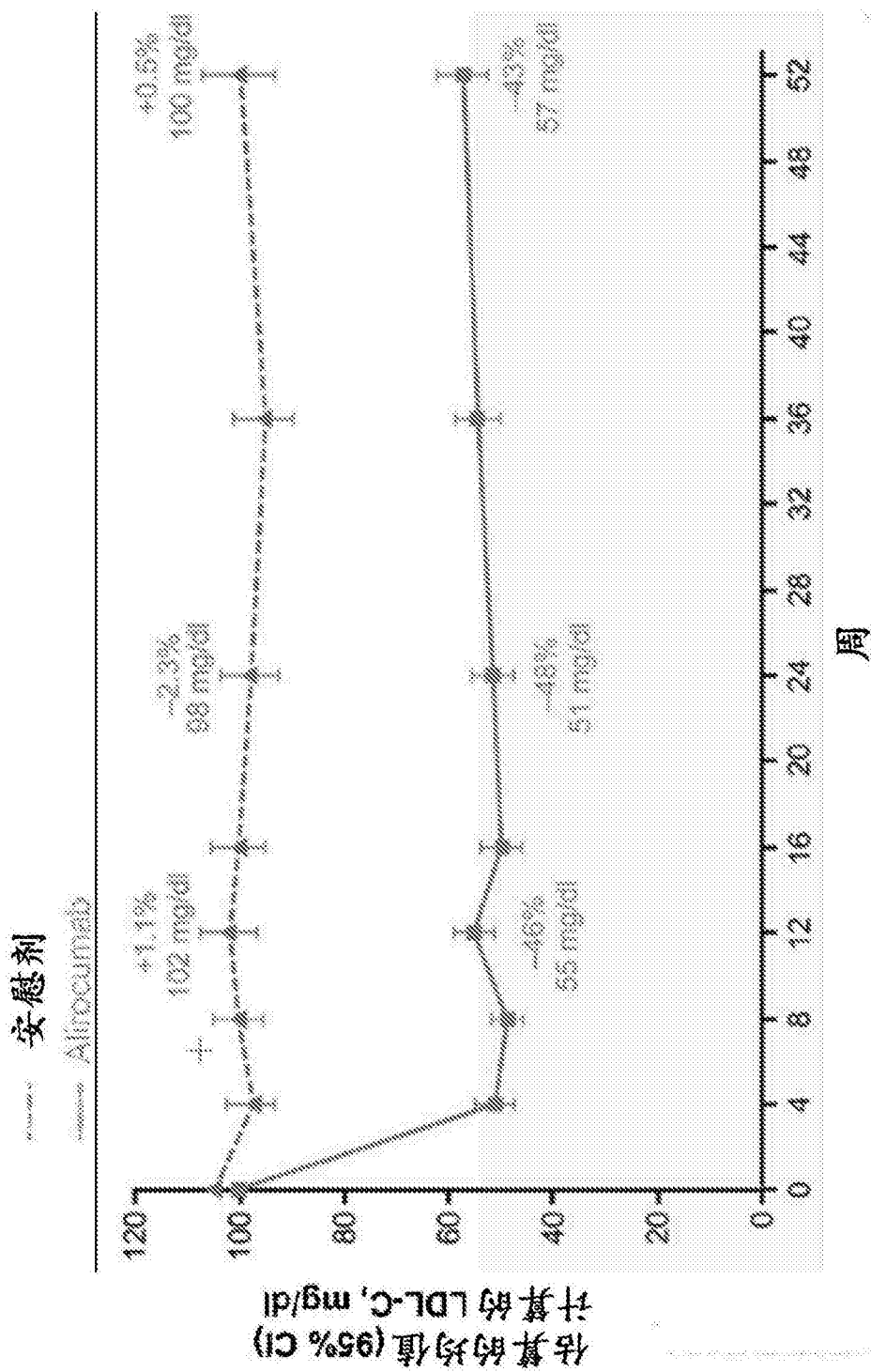
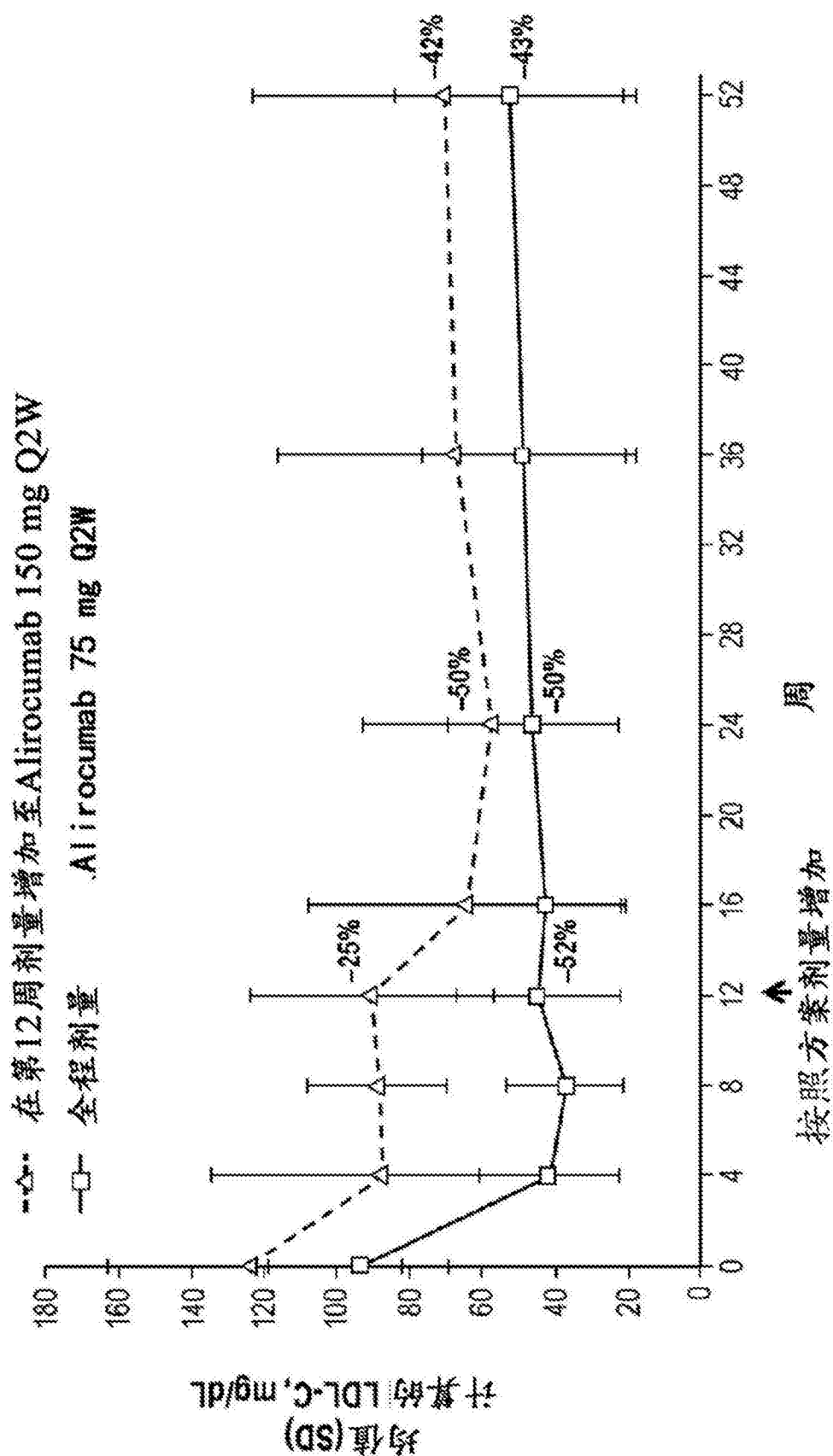


图3



ITT分析: 在第12、24、和52周指示的%值显示自基线的百分比变化

图4

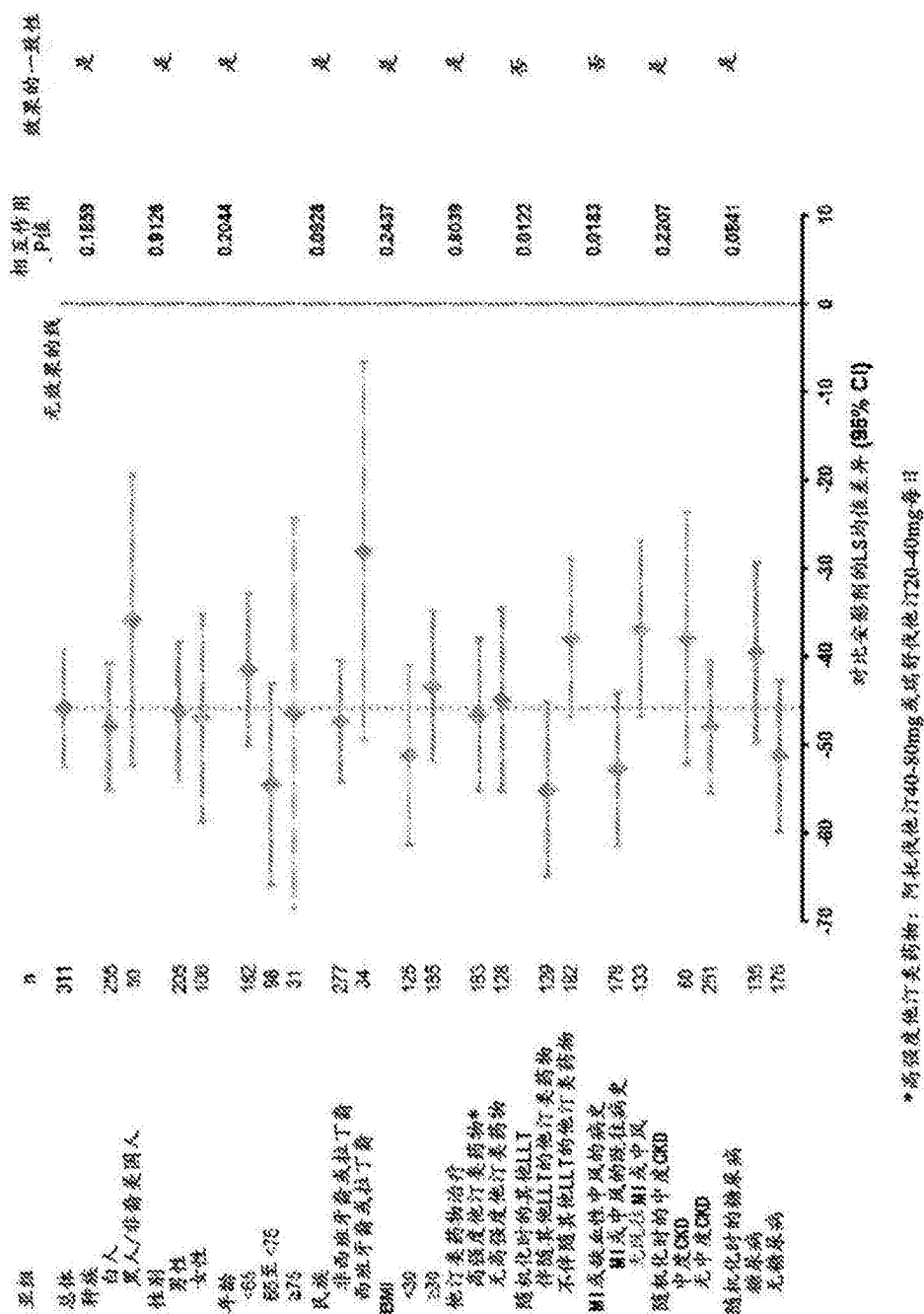


图5

在最大耐受他汀类药物背景下随时间达到的LDL-C

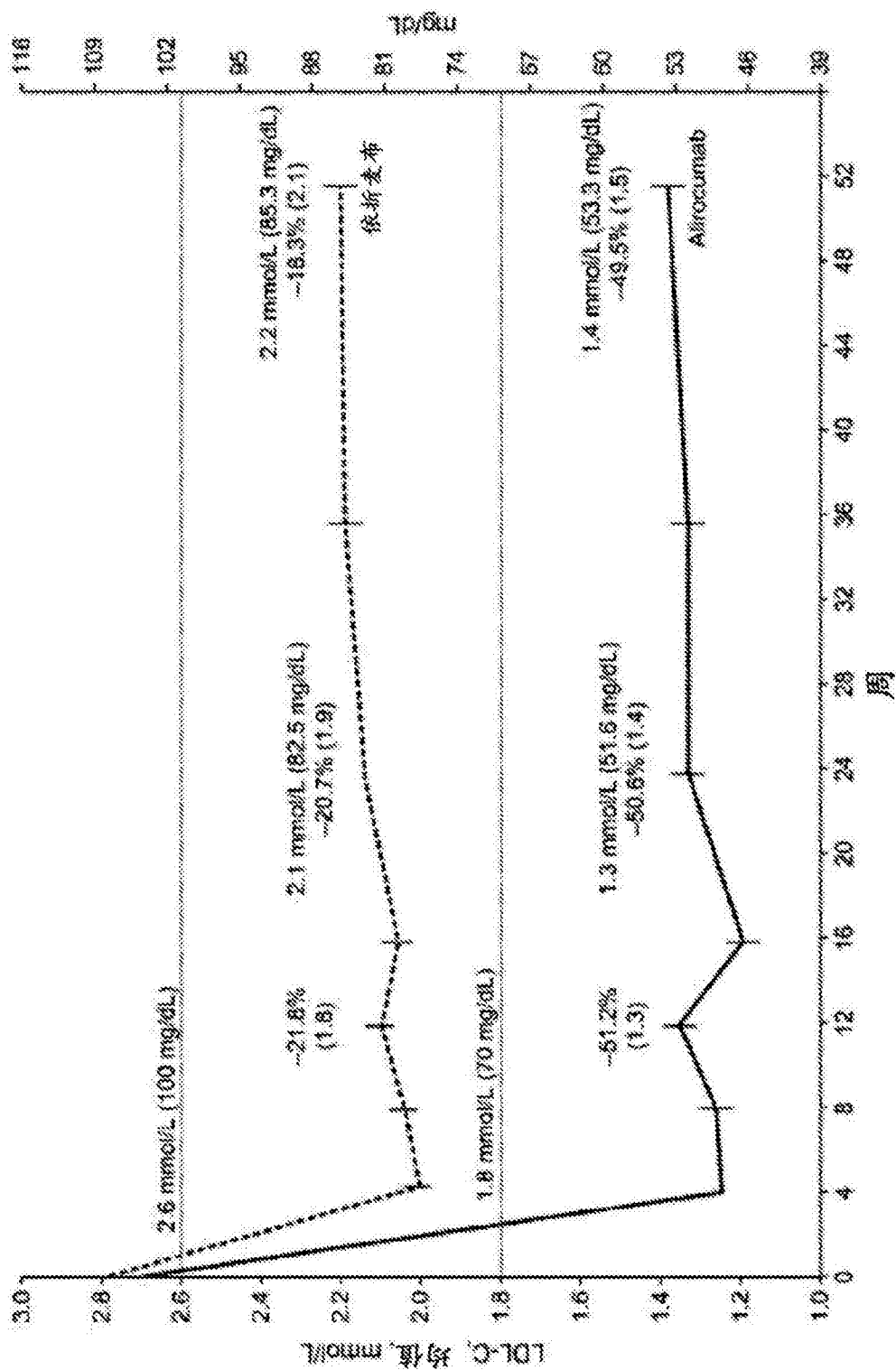


图6

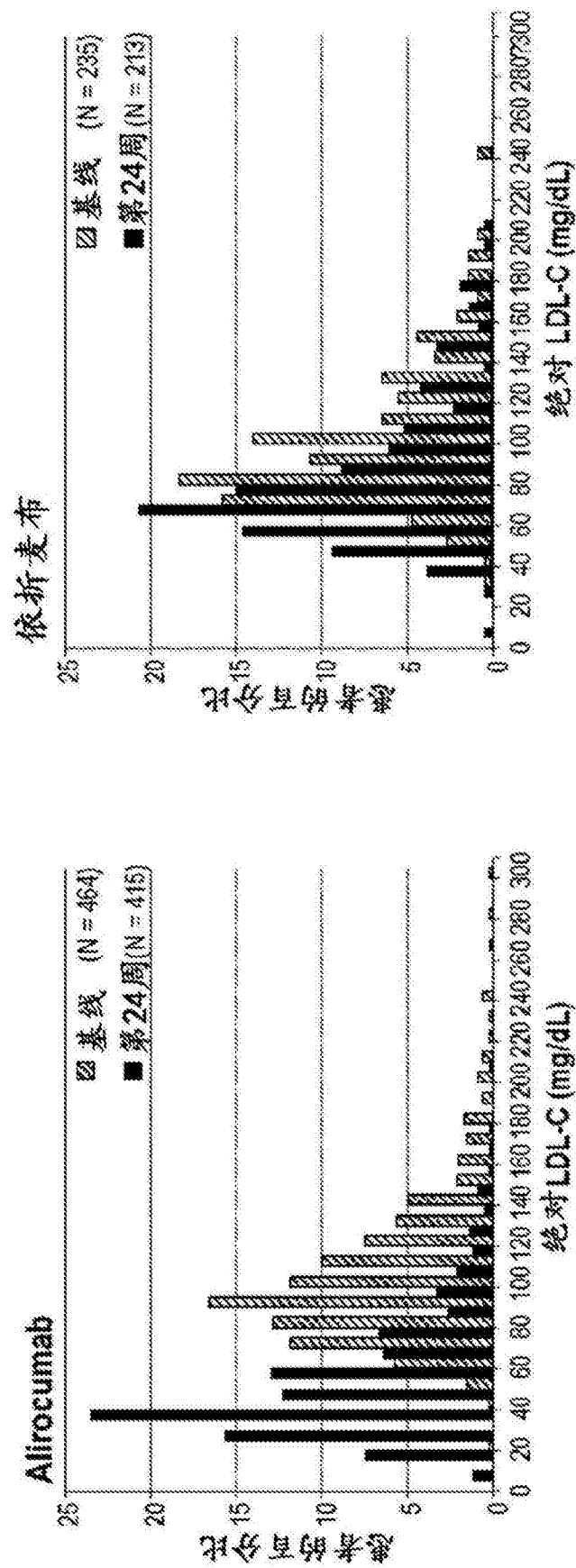


图7

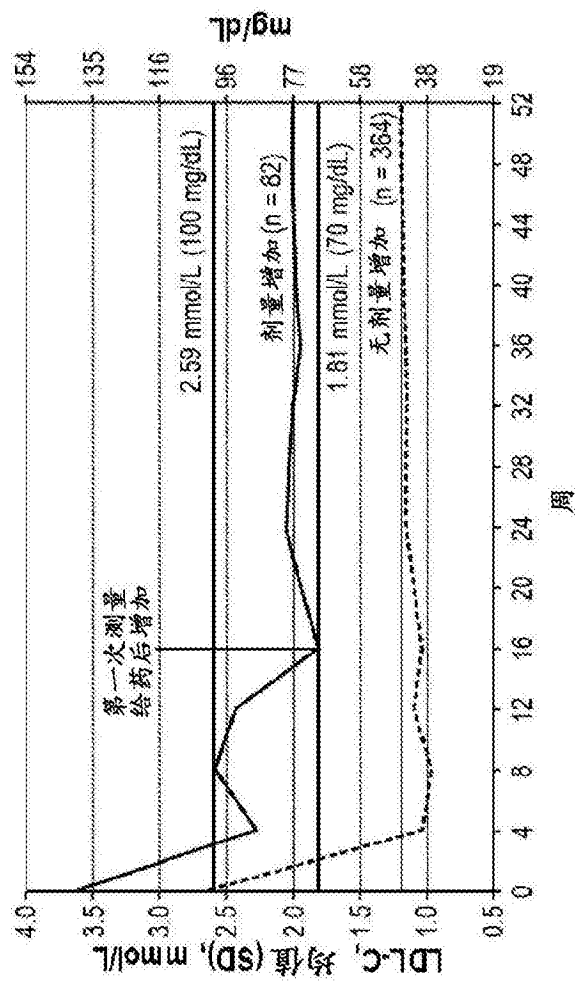


图8

剂量增加状态	基线	第12周	第24周	第52周
第12周时的剂量增加 (n = 82)				
均值 LDL-C (mg/dL)	140.4 (47.4)	95.1 (44.2)	79.5 (47.2)	77.6 (57.6)
自基线的均值 (SD) 变化		-46.5 (48.6)	-63.5 (51.9)	-62.4 (62.8)
自基线的均值 (SD) 百分比变化		-30.1 (33.5)	-42.5 (33.7)	-42.5 (42.7)
第12周时无剂量增加 (n = 364)				
均值 LDL-C (mg/dL)	101.1 (29.7)	41.9 (21.6)	44.3 (23.5)	46.1 (28.0)
自基线的均值 (SD) 变化		-59.2 (29.0)	-56.9 (31.9)	-55.4 (32.2)
自基线的均值 (SD) 百分比变化		-57.6 (19.9)	-54.7 (24.3)	-53.9 (27.2)

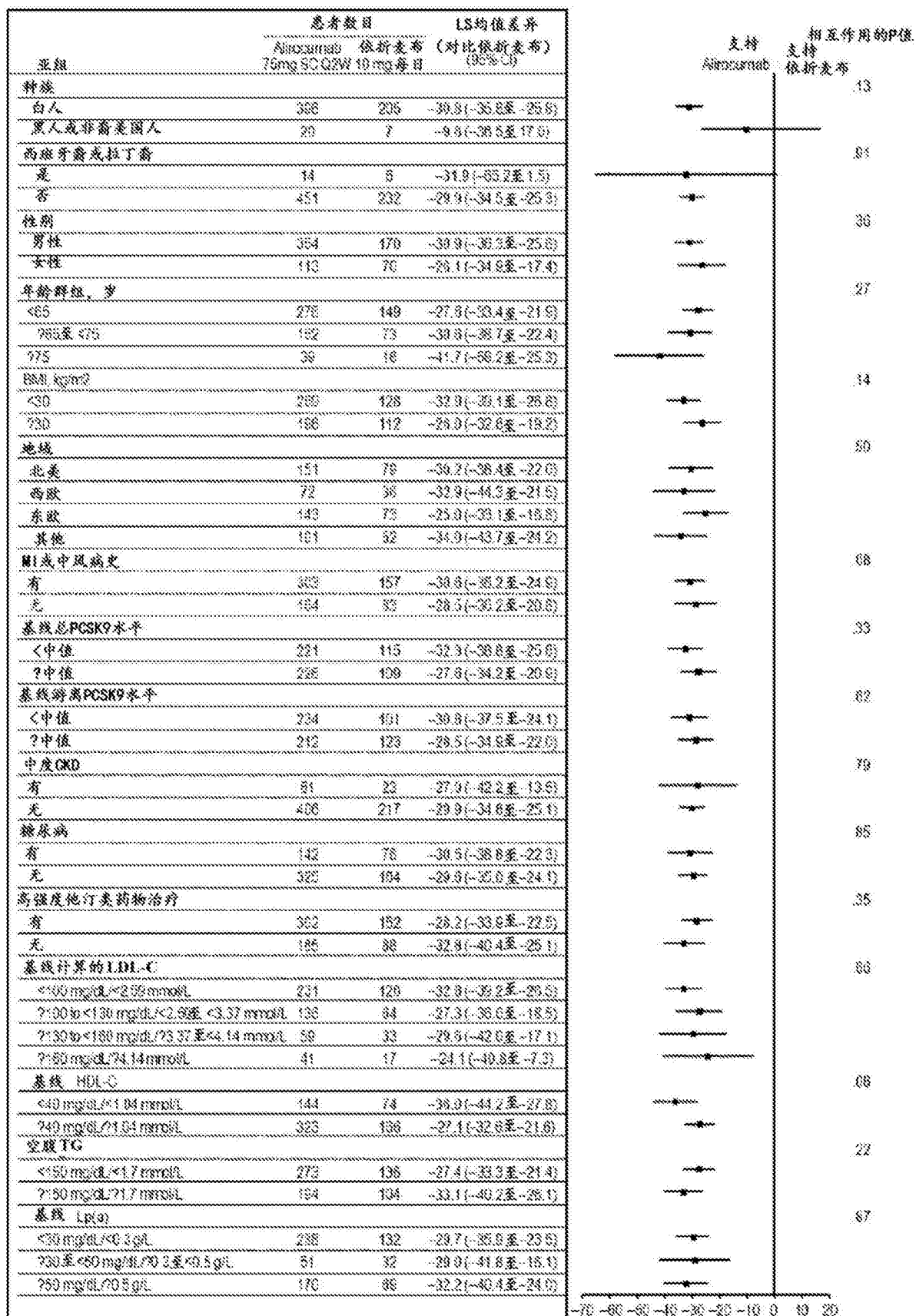
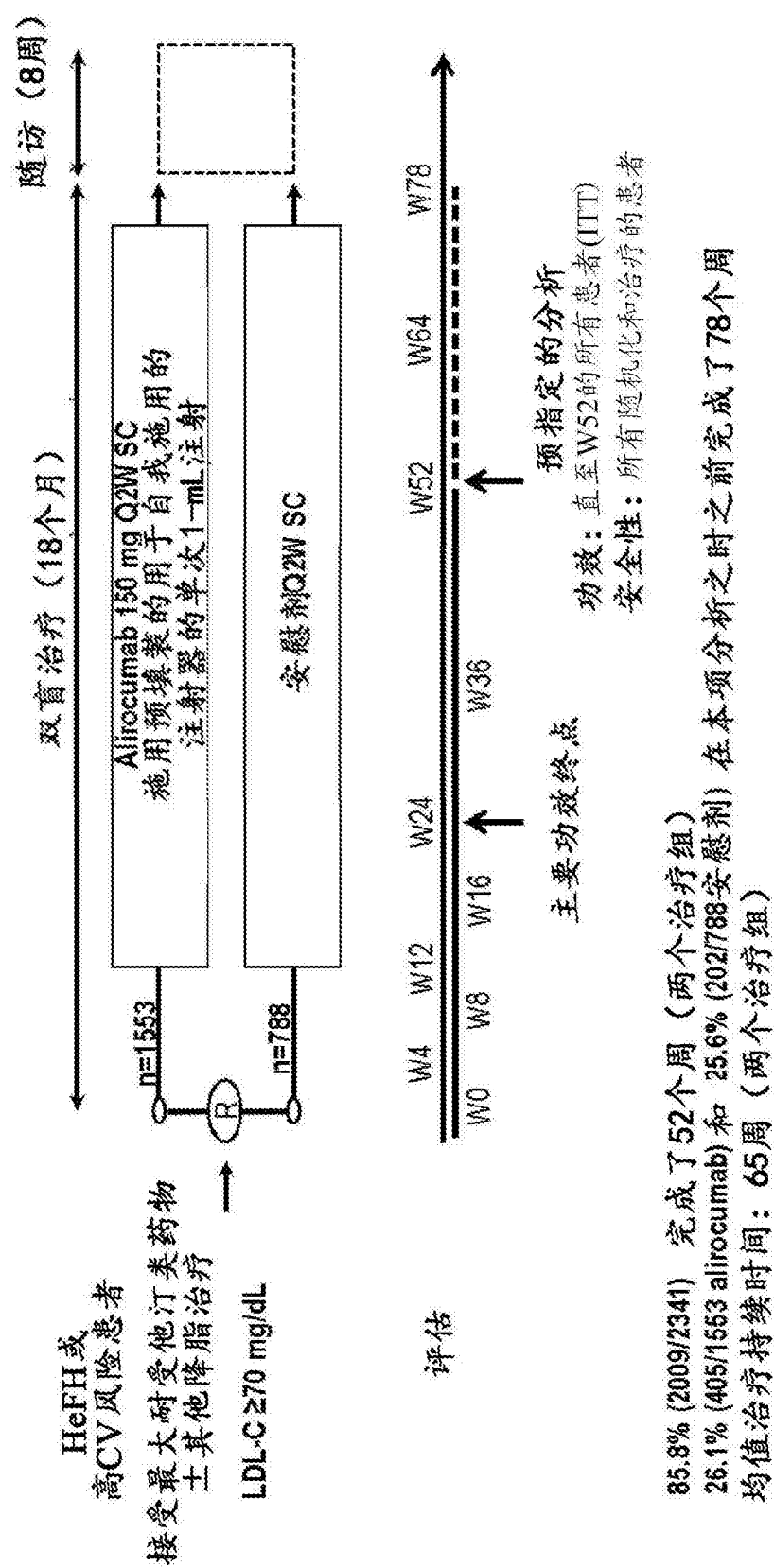


图9



临床试验网站 (clinicaltrials.gov) 识别号: NCT01507831.

图10

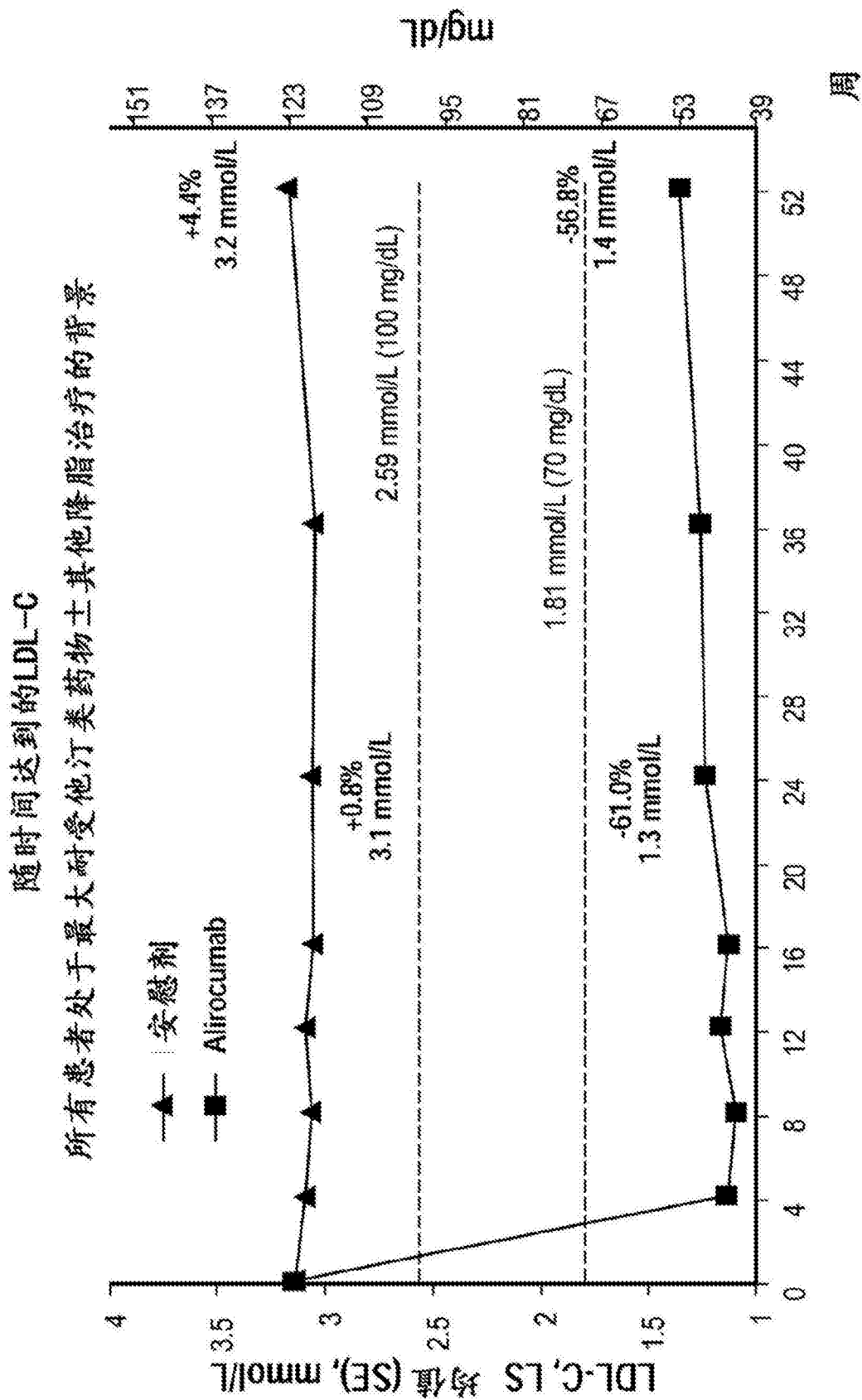


图11

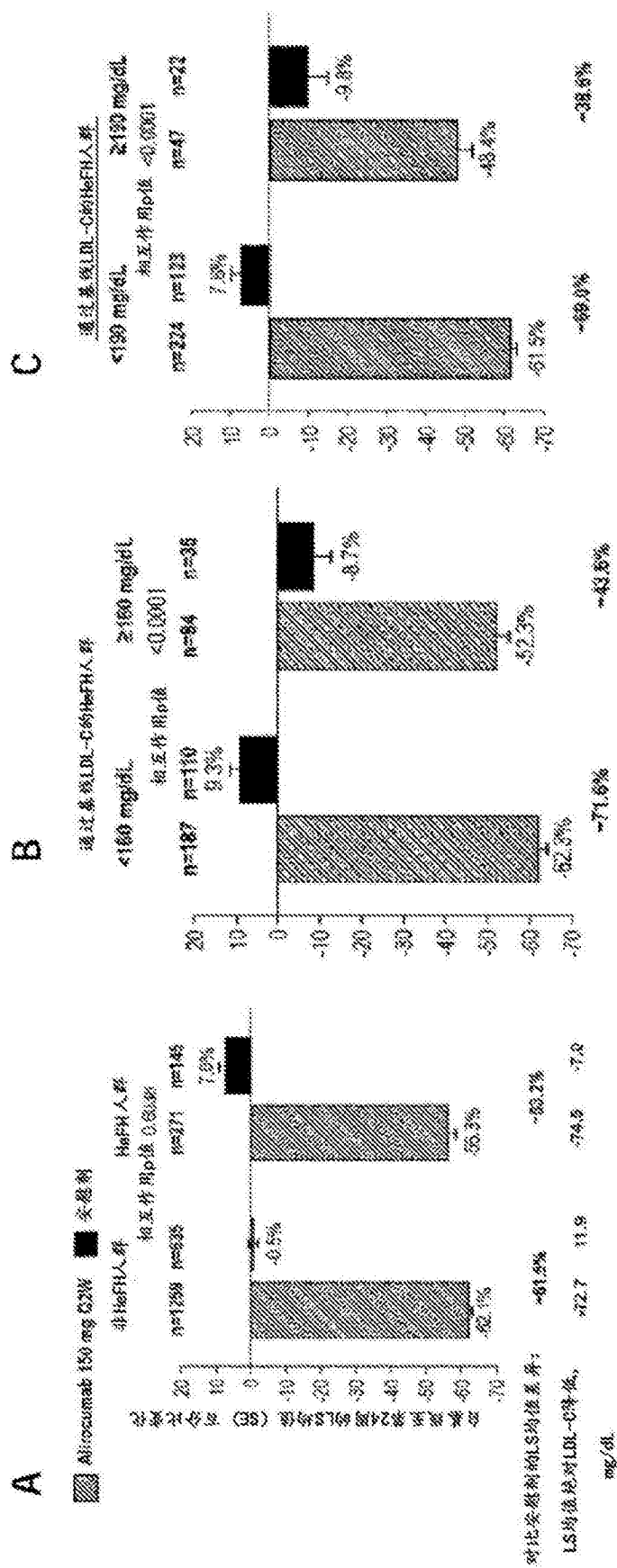


图12

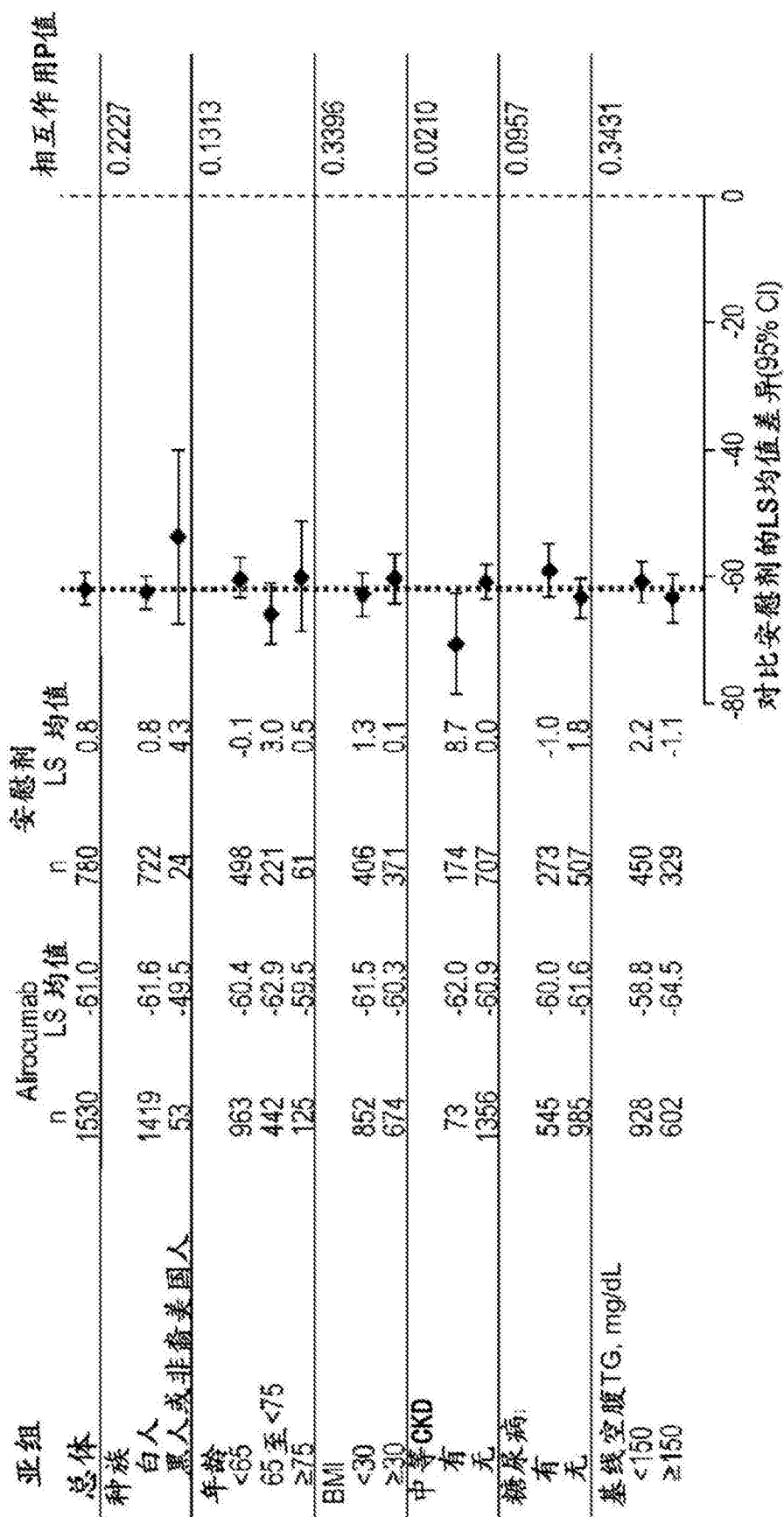


图13

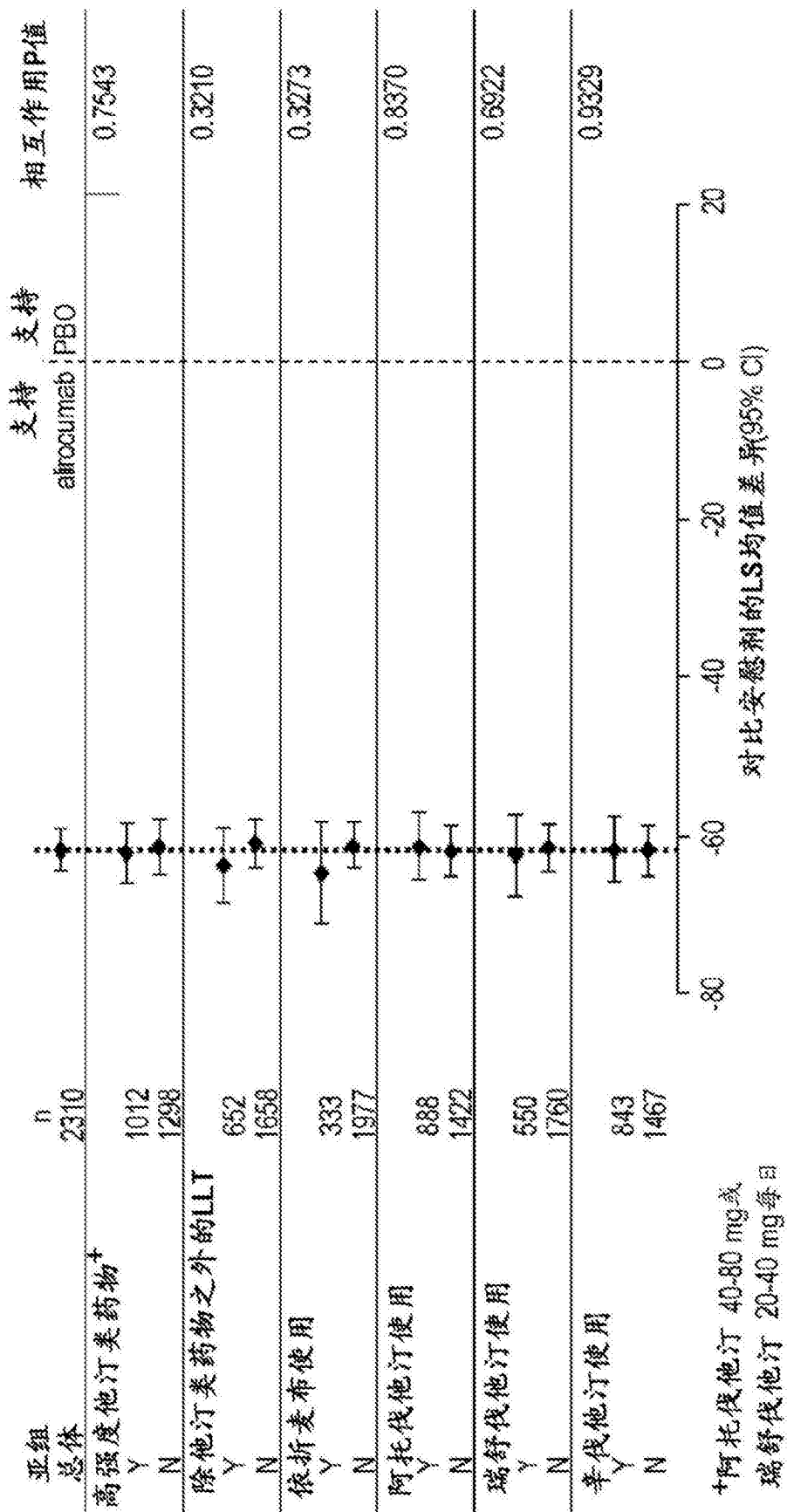


图14

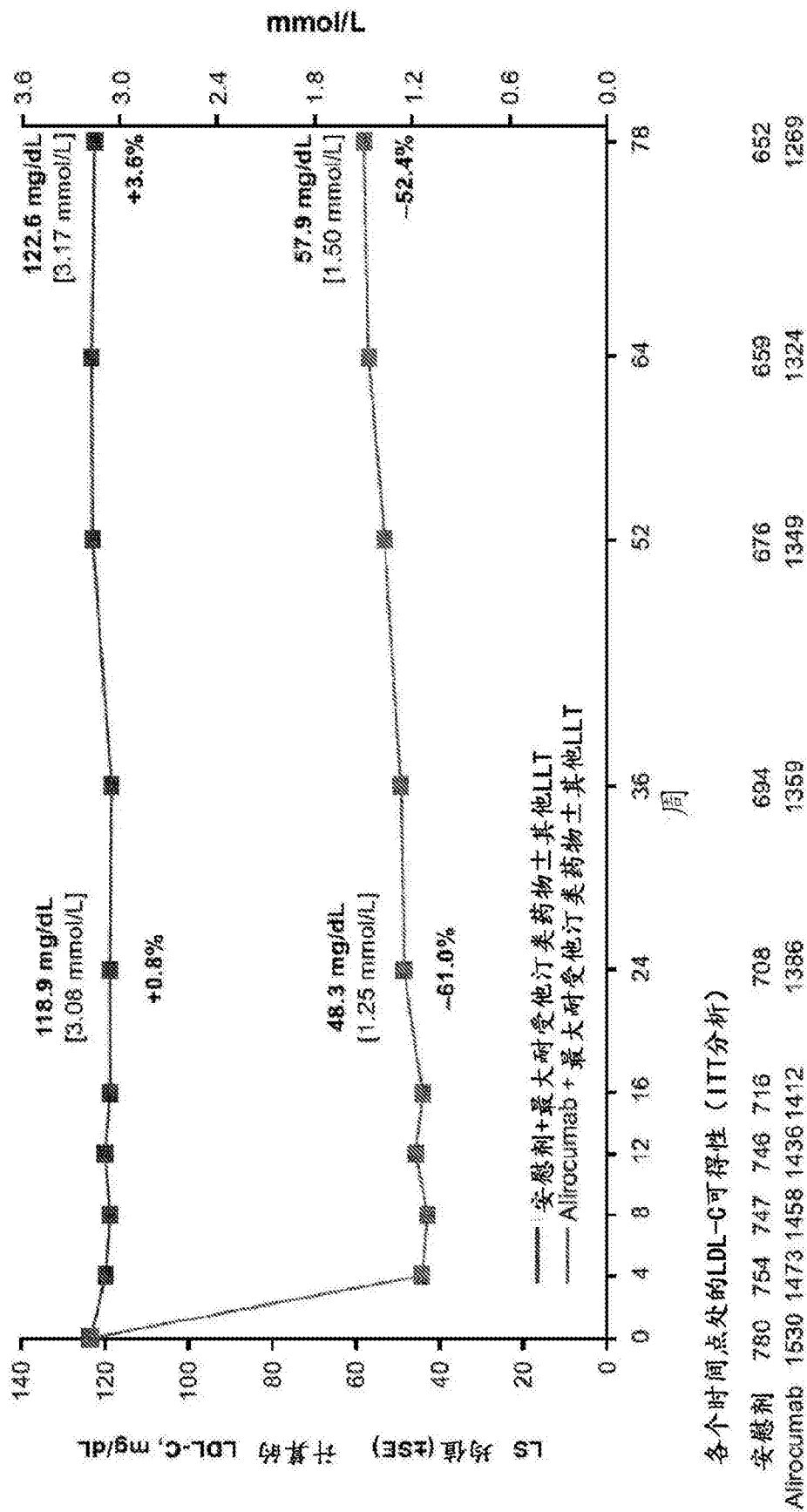


图15