



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 39/00 (2020.08); A61K 39/395 (2020.08); A61P 9/10 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2017104800, 16.07.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.07.2015

Дата регистрации:
03.11.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

16.07.2014 US 62/025,362;

28.08.2014 US 62/043,144;

17.11.2014 US 62/080,717;

23.03.2015 EP 15305419.2

(43) Дата публикации заявки: 16.08.2018 Бюл. № 23

(45) Опубликовано: 03.11.2020 Бюл. № 31

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 16.02.2017

(86) Заявка РСТ:
US 2015/040754 (16.07.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/011256 (21.01.2016)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

БАККАРА-ДИНЕ Мари (FR),

АНОТЭН Коринн (FR),

БЕССАК Лоранс (FR),

ЧАУДХАРИ Умеш (US),

ПОРДИ Роберт (US),

САСИЕЛА Уилльям (US),

ШВЕММЕР ГАЙП Дэниэл А. (US)

(73) Патентообладатель(и):

САНОФИ БАЙОТЕКНОЛОДЖИ (FR),

РИДЖЕНЕРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,

ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2013039969 A1, 21.03.2013. RU
2011129316 A, 20.01.2013. EP 2706070 A1,
12.03.2014.

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ
ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ (heFH)

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к лечению гиперхолестеринемии. Способ лечения включает отбор пациента с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (heFH), неадекватно контролируемой максимально переносимой терапией статинами; введение пациенту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которое специфически связывает PCSK9 человека,

где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат аминокислотные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей, имеющие SEQ ID NO: 2, 3, 4, 7, 8 и 10, где введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента включает: (i) введение двух или более начальных доз, составляющих 75 мг, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с

частотой каждые две недели; и (ii) введение одной или более дополнительных доз, составляющих 75 мг, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с частотой каждые две недели, если уровень LDL-C у пациента после стадии (i) < 70 мг/дл, или введение субъекту одной или более доз, составляющих 150 мг, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента каждые две

недели, если уровень LDL-C у пациента после стадии (i) \geq 70 мг/дл. Также раскрыт другой вариант лечения гиперхолестеринемии у пациента. Группа изобретений обеспечивает лечение гиперхолестеринемии, которая резистентна к терапии статинами. 2 н. и 11 з.п. ф-лы, 37 табл., 5 пр., 14 ил.

R U 2 7 3 5 5 2 1 C 2

R U 2 7 3 5 5 2 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 39/00 (2006.01)*A61K 39/395* (2006.01)*A61P 9/10* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 39/00 (2020.08); A61K 39/395 (2020.08); A61P 9/10 (2020.08)(21)(22) Application: **2017104800, 16.07.2015**(24) Effective date for property rights:
16.07.2015Registration date:
03.11.2020

Priority:

(30) Convention priority:
16.07.2014 US 62/025,362;
28.08.2014 US 62/043,144;
17.11.2014 US 62/080,717;
23.03.2015 EP 15305419.2(43) Application published: **16.08.2018 Bull. № 23**(45) Date of publication: **03.11.2020 Bull. № 31**(85) Commencement of national phase: **16.02.2017**(86) PCT application:
US 2015/040754 (16.07.2015)(87) PCT publication:
WO 2016/011256 (21.01.2016)Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

BACCARA-DINET, Marie (FR),
HANOTIN, Corinne (FR),
BESSAC, Laurence (FR),
CHAUDHARI, Umesh (US),
PORDY, Robert (US),
SASIELA, William (US),
SCHWEMMER GIPE, Daniel, A. (US)

(73) Proprietor(s):

Sanofi Biotechnology (FR),
Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (US)**(54) METHODS OF TREATING PATIENTS WITH HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA (HEFH)**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to the treatment of hypercholesterolemia. Method of treating involves selecting a patient with heterozygous familial hypercholesterolemia (heFH) are not adequately controlled by to the maximally tolerable statin therapy; administering to a patient an antibody or antigen-binding fragment thereof, which specifically binds human PCSK9, wherein the antibody or its antigen-binding fragment comprises the heavy and light chain

CDR amino acid sequences having SEQ ID NO: 2, 3, 4, 7, 8 and 10, where introduction of the antibody or its antigen-binding fragment includes: (i) administering two or more initial doses of 75 mg, an antibody or an antigen-binding fragment thereof every two weeks; and (ii) administering one or more additional doses of 75 mg, an antibody or an antigen-binding fragment thereof every two weeks if the patient's LDL-C level after step (i) <70 mg/dl, or administering to a subject one or more doses of 150 mg, an antibody or an

antigen-binding fragment thereof every two weeks if the LDL-C level in the patient after step (i) ≥ 70 mg/dL. Also disclosed is another version of treating hypercholesterolemia in a patient.

EFFECT: group of inventions provides treating hypercholesterolaemia, which is resistant to statin therapy.
13 cl, 37 tbl, 5 ex, 14 dwg

R U 2 7 3 5 5 2 1 C 2

R U 2 7 3 5 5 2 1 C 2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к области терапевтических воздействий на заболевания и нарушения, которые связаны с повышенными уровнями липидов и липопротеинов. Более конкретно, настоящее изобретение относится к применению ингибиторов PCSK9 для лечения пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, которые неадекватно контролируются терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (heFH) представляет собой наследственное нарушение липидного метаболизма, которое делает пораженных индивидуумов предрасположенными к сердечно-сосудистому (CV) заболеванию. Пациенты с heFH, как правило, имеют очень высокие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (LDLC), зачастую >190 мг/дл на момент постановки диагноза, которые связаны с высоким риском возникновения раннего CV-заболевания. Из полученных в результате наблюдательного исследования сведений видно, что риск возникновения коронарного заболевания сердца (CHD) снижается у пациентов с heFH, получающих терапию статинами; однако, даже с лечением, риск возникновения CHD все еще выше у пациентов с heFH, нежели у населения в целом. Несмотря на полезность липид-корректирующей терапии (LLT), примерно 80% пациентов с heFH не достигают рекомендуемых уровней LDL-C. Принимая во внимание повышенный CV-риск в популяции с heFH, остается необходимость предоставить пациентам более усиленную гипохолестеринемическую терапию.

Современные лекарственные препараты, снижающие уровень LDL-C, включают статины, ингибиторы всасывания холестерина (например, эзетимб [EZE]), фибраты, ниацин и секвестранты желчных кислот. Статины назначают чаще всего, поскольку они показали более высокую способность к снижению уровня LDL-C и уменьшению частоту возникновения явлений CHD. Однако многие пациенты с риском возникновения сердечно-сосудистого заболевания (CVD) имеют плохо контролируемый уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C), несмотря на терапию статинами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены способы лечения гиперхолестеринемии. В частности, способы по настоящему изобретению применимы для лечения пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, которые неадекватно контролируются терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее.

Согласно одному аспекту способы по настоящему изобретению предусматривают введение одной или нескольких доз ингибитора PCSK9 пациенту с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, который неадекватно контролируется терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее (т. е. гиперхолестеринемией, которая неадекватно контролируется терапией посредством максимально переносимой дозы статинов в отсутствие ингибитора PCSK9 с другой липид-нормализующей терапией или без нее). Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения ингибитор PCSK9 вводят пациенту с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в качестве дополнительной терапии к применяемой для пациента терапии статинами с другой липид-корректирующей терапией или без нее.

Согласно другому аспекту способы по настоящему изобретению предусматривают

выбор пациента с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, который неадекватно контролируется терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее (к примеру, к терапии посредством максимально переносимой дозы статинов), и введение пациенту одной или нескольких доз ингибитора PCSK9 совместно с (т. е. "наряду с") терапией статинами.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ лечения пациента с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (heFH), который неадекватно контролируется терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее, путем введения пациенту одной или нескольких доз ингибитора пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9), где у пациента проявляется неадекватный контроль гиперхолестеринемии, несмотря на лечение при помощи терапии посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее в отсутствие ингибитора PCSK9.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) у пациента с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (heFH), который неадекватно контролируется терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее, путем введения пациенту одной или нескольких доз ингибитора пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9), где у пациента проявляется неадекватный контроль гиперхолестеринемии, несмотря на лечение при помощи терапии посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее в отсутствие ингибитора PCSK9.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ лечения гиперхолестеринемии у пациента с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (heFH), который неадекватно контролируется терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее, путем введения пациенту одной или нескольких доз ингибитора пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9), где у пациента проявляется неадекватный контроль гиперхолестеринемии, несмотря на лечение при помощи терапии посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее в отсутствие ингибитора PCSK9.

Другой аспект настоящего изобретения предусматривает способ нормализации уровня в сыворотке крови одного или нескольких липидных компонентов у пациента с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (heFH), который неадекватно контролируется терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее, путем введения пациенту одной или нескольких доз ингибитора пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9), где у пациента проявляется неадекватный контроль уровня липидного компонента, несмотря на лечение при помощи терапии посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее в отсутствие ингибитора PCSK9. В определенных аспектах настоящее изобретение обеспечивает снижение уровня в сыворотке крови липидного компонента, выбранного из группы, состоящей из LDL-C, Apo B, не-HDL-C, общего холестерина, Lp(a) и триглицеридов. В определенных аспектах настоящее изобретение обеспечивает повышение уровня в сыворотке крови липидного компонента, выбранного из группы, состоящей из HDL-C и Apo A1.

В определенных аспектах настоящего изобретения диагноз heFH ставят либо на

основании генотипирования, либо по клиническим критериям. В некоторых аспектах клиническими критериями являются либо диагностические критерии регистра Саймона Брума для гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, либо критерии WHO/ Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений с показателем >8.

5 В определенных аспектах настоящего изобретения ингибитор PCSK9 представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают PCSK9.

В определенных аспектах настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат определяющие комплементарность участки (CDR) тяжелой и легкой цепей из пары аминокислотных последовательностей 10 вариабельного участка тяжелой цепи/вариабельного участка легкой цепи (HCVR/LCVR), выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1/6 и 11/15. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат аминокислотные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей, имеющие SEQ ID NO:12, 13, 14, 16, 15 17 и 18. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR с аминокислотной последовательностью, изложенной под SEQ ID NO:11, и LCVR с аминокислотной последовательностью, изложенной под SEQ ID NO:15. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат аминокислотные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей, имеющие SEQ ID NO:2, 3, 4, 7, 8 и 10. 20 В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR с аминокислотной последовательностью, изложенной под SEQ ID NO:1, и LCVR с аминокислотной последовательностью, изложенной под SEQ ID NO:6.

В определенных аспектах настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с тем же эпитопом на PCSK9, что и 25 антитело, содержащее аминокислотные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей, имеющие SEQ ID NO:12, 13, 14, 16, 17 и 18 или SEQ ID NO: 2, 3, 4, 7, 8 и 10.

В определенных аспектах настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент конкурируют за связывание с PCSK9 с антителом, содержащим аминокислотные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей, 30 имеющие SEQ ID NO:12, 13, 14, 16, 17 и 18 или SEQ ID NO: 2, 3, 4, 7, 8 и 10.

В определенных аспектах настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают PCSK9, вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 75 мг, с частотой один раз каждые две 35 недели. В некоторых аспектах дозу, составляющую приблизительно 75 мг, продолжают вводить, если уровень LDL-C у пациента, измеренный после пяти или более доз составляет <70 мг/дл. В некоторых аспектах введение дозы, составляющей приблизительно 75 мг, прекращают, если уровень LDL-C у пациента, измеренный после пяти или более доз остается на уровне ≥ 70 мг/дл, и при этом антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают PCSK9, впоследствии 40 вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 150 мг, с частотой один раз каждые две недели. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают PCSK9, вводят пациенту в дозе, составляющей приблизительно 150 мг, с частотой один раз каждые две недели.

В определенных аспектах настоящего изобретения ингибитор PCSK9 вводят пациенту 45 совместно с терапией посредством максимально переносимой дозы статинов. В некоторых аспектах терапия посредством максимально переносимой дозы статинов предусматривает аторвастатин в ежедневной дозе, составляющей от приблизительно 40 мг до приблизительно 80 мг. В некоторых аспектах терапия посредством максимально

переносимой дозы статинов предусматривает розувастатин в ежедневной дозе, составляющей от приблизительно 20 мг до приблизительно 40 мг. В некоторых аспектах терапия посредством максимально переносимой дозы статинов предусматривает симvastатин в ежедневной дозе, составляющей приблизительно 80 мг.

5 В определенных аспектах настоящего изобретения ингибитор PCSK9 вводят пациенту совместно с другой липид-корректирующей терапией.

В определенных аспектах настоящего изобретения способ обеспечивает улучшение по меньшей мере одного ассоциированного с гиперхолестеринемией параметра, выбранное из группы, состоящей из: (a) снижения уровня холестерина липопротеинов

10 низкой плотности (LDL-C) у пациента по меньшей мере на 40%; (b) снижения уровня аполипопротеина В (АpoB) у пациента по меньшей мере на 30%; (c) снижения уровня холестерина, не относящегося к холестерину липопротеинов высокой плотности (не-HDL-C), у пациента по меньшей мере на 40%; (d) снижения уровня общего холестерина у пациента по меньшей мере на 20%; (e) повышения уровня холестерина липопротеинов

15 высокой плотности (HDL-C) у пациента по меньшей мере на 3%; (f) снижения уровня триглицеридов у пациента по меньшей мере на 5%; (g) снижения уровня липопротеина а (Lp(a)) у пациента по меньшей мере на 20% и (h) повышения уровня аполипопротеина А1 у пациента по меньшей мере на 1%.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения будут очевидны из обзора

20 последующего подробного описания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фигура 1 представляет собой графическое отображение плана исследования для ODYSSEY FH I (пример 2).

Фигура 2 представляет собой график, демонстрирующий процентное изменение

25 среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня в зависимости от времени для обработки алирокумабом или плацебо в популяции ИТТ в исследовании ODYSSEY FH I (пример 2). Средние значения, определенные методом наименьших квадратов, и стандартные

ошибки (SD) получены с помощью анализа на основе MMRM (модели со смешанными

30 эффектами для повторных измерений).

Фигура 3 представляет собой графическое отображение плана исследования для ODYSSEY FH II (пример 3).

Фигура 4 представляет собой график, демонстрирующий процентное изменение

35 среднего значения, определенного методом наименьших квадратов (+/- SE), уровня LDL-C от исходного уровня в зависимости от времени для популяции ИТТ в исследовании ODYSSEY FH II (пример 3). Средние значения, определенные методом наименьших

квадратов, и стандартные ошибки (SE) получены с помощью анализа на основе MMRM (модели со смешанными эффектами для повторных измерений).

Фигура 5 представляет собой график, демонстрирующий процентное изменение

40 среднего значения, определенного методом наименьших квадратов (+/- SE), уровня LDL-C от исходного уровня в ходе периода лечения для оценки эффективности в зависимости от времени для популяции mITT в исследовании ODYSSEY FH II (пример 3).

Фигура 6 представляет собой графическое отображение плана исследования для

45 ODYSSEY HIGH FH (пример 4). Отметки в плане исследования являются следующими: FU: последующее наблюдение; HeFH, гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия; LLT, липид-корректирующая терапия; OLE, открытое расширенное.

Фигура 7 представляет собой график, демонстрирующий процентное изменение

среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня в зависимости от времени для обработки алирокумабом или плацебо в популяции ITT в исследовании ODYSSEY HIGH FH (пример 4). Средние значения, определенные методом наименьших квадратов, и стандартные ошибки (SE) получены с помощью анализа на основе MMRM (модели со смешанными эффектами для повторных измерений).

Фигура 8 представляет собой график, демонстрирующий средние значения, определенные методом наименьших квадратов (SE), рассчитанного уровня LDL-C против времени для исследований ODYSSEY FH I и FH II. Значения, представленные на графике представляют собой % изменение среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, от исходного уровня до 24 недели и 52 недели.

Фигура 9 представляет собой график, демонстрирующий средние значения, определенные методом наименьших квадратов (SE), рассчитанного уровня LDL-C против времени для исследований ODYSSEY FH I и FH II. Значения, представленные ниже графика представляют собой количества пациентов, проанализированных в различные моменты времени.

Фигура 10 представляет собой график, демонстрирующий уровни LDL-C в зависимости от времени для пациентов, принимавших алирокумаб, в соответствии с тем, повышали ли дозу до 150 мг Q2W или продолжали вводить на уровне 75 мг Q2W (анализ ITT).

На **фигуре 11** изображены списки, в которых показан анализ снижений уровней LDL-C от исходного уровня к 24 неделе по подгруппам (алирокумаб против плацебо) в соответствии с демографическими и исходными характеристиками (A), применением статина/LLT (B) и исходными уровнями липидов (C) (анализ ITT; объединенные данные от FH I и FH II). Умеренное хроническое заболевание почек (CKD) определяли как оцененную скорость клубочковой фильтрации, составляющую от ≥ 30 до ≤ 60 мл/мин./1,73 м². В FH I 20/323 и 9/163 пациентов в группах алирокумаба и плацебо имели умеренное CKD на исходном уровне. Соответствующими значениями в FH II были 2/167 и 1/82. "Высокоинтенсивная" доза статина относится к дозе аторвастатина, составляющей 40-80 мг, или дозе розувастатина, составляющей 20-40 мг.

Фигура 12 представляет собой графическое отображение распределения пациентов в исследовании ODYSSEY HIGH FH.

Фигура 13 представляет собой график, демонстрирующий процентное изменение от исходного уровня до 24 недели в уровнях LDL-C у отдельных пациентов в исследовании ODYSSEY HIGH FH. Все пациенты получали фоновое лечение статином (на максимально переносимом уровне). Подгруппа пациентов также получала дополнительную липид-корректирующую терапию.

На **фигуре 14** изображены графики, демонстрирующие средние значения, определенные методом наименьших квадратов (SE), рассчитанного уровня LDL-C против времени для исследования ODYSSEY HIGH FH. В A части значения, указанные на графике, представляют собой средние определенные методом наименьших квадратов % значения (в мг/дл) на 24 неделе и 52 неделе. В B части значения, указанные на графике, представляют собой средние определенные методом наименьших квадратов % значения (в мг/дл) на 24 неделе и 78 неделе. Все пациенты получали фоновое лечение статином (на максимально переносимом уровне). Подгруппа пациентов также получала дополнительную липид-корректирующую терапию.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Перед описанием настоящего изобретения необходимо понимать, что настоящее изобретение не ограничивается описанными конкретными способами и условиями

экспериментов, поскольку такие способы и условия могут варьировать. Также необходимо понимать, что терминология, используемая в данном документе, предназначена лишь для целей описания конкретных вариантов осуществления и не предполагает ограничительный характер, поскольку объем настоящего изобретения

будет ограничиваться лишь прилагаемой формулой изобретения.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой принадлежит настоящее изобретение. Используемый в данном документе термин "приблизительно", при использовании со ссылкой на конкретное описываемое числовое значение, означает, что значение может отличаться от описываемого значения не более чем на 1%. Например, используемое в данном документе выражение "приблизительно 100" включает 99 и 101 и все значения между ними (например, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4 и т. д.).

Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, можно использовать при осуществлении настоящего изобретения на практике, ниже описаны предпочтительные способы и материалы. Все публикации, упомянутые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, неадекватно контролируемая терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее

Настоящее изобретение в целом относится к способам и композициям для лечения пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, которые неадекватно контролируются терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее, т. е. с гиперхолестеринемией, неадекватно контролируемой схемой лечения, предусматривающей ежедневную максимально переносимую дозу статина. Используемое в данном документе выражение "неадекватно контролируемый" в отношении гиперхолестеринемии означает, что концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C), концентрация общего холестерина и/или концентрация триглицеридов в сыворотке крови пациента не снижаются до признанного нормами, допустимого с медицинской точки зрения уровня (с учетом относительного риска возникновения у пациента коронарного заболевания сердца) после по меньшей мере 4 недель схемы лечения, предусматривающей стабильную ежедневную дозу статина. Например, выражение "пациент с гиперхолестеринемией, которая неадекватно контролируется статином" включает пациентов с концентрацией LDL-C в сыворотке крови, составляющей более чем приблизительно 70 мг/дл, 100 мг/дл, 130 мг/дл, 140 мг/дл или более (в зависимости от исходного риска возникновения у пациента заболевания сердца), после того, как пациент получал лечение по схеме со стабильной ежедневной дозой статинов в течение по меньшей мере 4 недель.

Согласно определенным вариантам осуществления пациенты с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, которые неадекватно контролируются терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее, которых подвергали лечению посредством способов по настоящему изобретению, имеют гиперхолестеринемию (к примеру, концентрация LDL-C в сыворотке крови, составляющая более чем или равная 70 мг/дл, у пациентов с задокументированным в анамнезе сердечно-сосудистым заболеванием или уровень LDL-C в сыворотке крови ≥ 100 мг/дл у пациентов без задокументированного в анамнезе

сердечно-сосудистого заболевания), несмотря на то, что они получали стабильную ежедневную дозу статина (с другой липид-нормализующей терапией или без нее) в течение по меньшей мере 4 недель, 5 недель, 6 недель или более. В определенных вариантах осуществления гиперхолестеринемия у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией неадекватно контролируется терапией посредством максимально переносимой дозы статинов (также называемой в данном документе "схемой лечения ежедневной максимально переносимой дозой статинов").

Используемое в данном документе выражение "терапия посредством максимально переносимой дозой статинов" означает схему лечения, предусматривающую введение ежедневной дозы статина, которая является максимально переносимой дозой для конкретного пациента. "Максимально переносимая доза" означает самую высокую дозу статина, которую можно вводить пациенту, не приводящую к недопустимым неблагоприятными побочным эффектам у пациента. Терапия посредством максимально переносимой дозы статинов включает без ограничения, например, 40-80 мг аторвастатина ежедневно, 20-40 мг розувастатина ежедневно или 80 мг симвастатина (если пациент уже принимает эту дозу на протяжении >1 года). Однако пациенты, не способные переносить приведенные выше дозы статинов, могли получать ежедневно более низкую дозу аторвастатина, розувастатина или симвастатина, при условии, что была приемлемая причина для отказа от применения более высоких доз. Некоторые примеры допустимых причин для пациента, принимающего более низкую дозу статинов, включают: неблагоприятные эффекты при высоких дозах, пожилой возраст, низкий индекс массы тела (BMI), региональные практики, местный листок-вкладыш, сопутствующие лекарственные препараты и сопутствующие состояния, такие как нарушенная толерантность к глюкозе/нарушенный уровень глюкозы натощак.

Настоящее изобретение также включает способы лечения пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, которые неадекватно контролируются терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее, предусматривающей ежедневное введение других статинов, таких как церивастатин, питавастатин, флувастатин, ловастатин и правастатин.

Выбор пациентов

Настоящее изобретение включает способы и композиции, пригодные для лечения пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, которые неадекватно контролируются терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее.

Диагноз heFH должен быть поставлен либо на основании генотипирования, либо по клиническим критериям. Для тех пациентов, которых не генотипировали, клинический диагноз мог быть основан либо на критериях Саймона Брума с критерием для определенной FH, либо на критериях WHO/Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений с показателем > 8 пунктов.

Согласно диагностическим критериям регистра Саймона Брума для гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, определенная семейная гиперхолестеринемия характеризуется 1) уровнями общего-С >6,7 ммоль/л (260 мг/дл) или холестерина LDL выше 4,0 ммоль/л (155 мг/дл) у ребенка <16 лет или уровнями общего-С >7,5 ммоль/л (290 мг/дл) или холестерина LDL выше 4,9 ммоль/л (190 мг/дл) у взрослого, (уровни либо перед проведением лечения, либо наивысшие во время проведения лечения); плюс либо А) наличие сухожильных ксантом у пациента, или у ближайшего родственника (родителя, родных брата или сестры, ребенка), или у родственника 2-й степени (дедушки или бабушки, дяди, тети), либо В) основанное на ДНК доказательство мутации рецептора

LDL или присутствие семейного дефективного apo B-100.

Согласно диагностическим критериям регистра Саймона Брума для гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, возможная семейная гиперхолестеринемия характеризуется 1) уровнями общего-С >6,7 ммоль/л (260 мг/дл) или холестерина LDL выше 4,0 ммоль/л (155 мг/дл) у ребенка <16 лет или уровнями общего-С >7,5 ммоль/л (290 мг/дл) или холестерина LDL выше 4,9 ммоль/л (190 мг/дл) у взрослого, (уровни либо перед проведением лечения, либо наивысшие во время проведения лечения); и по меньшей мере одно из следующего: А) MI в возрасте до 50 лет у родственника 2-й степени или в возрасте до 60 лет у ближайшего родственника в семейном анамнезе и В) повышенных уровней холестерина >7,5 ммоль/л (290 мг/дл) у взрослого ближайшего родственника или родственника 2-й степени или >6,7 ммоль/л (260 мг/дл) у ребенка или родных брата или сестры в возрасте до 16 лет в семейном анамнезе.

Критерии WHO (Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений) для постановки диагноза гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (heFH) изложены в примерах, как, например, в таблице 2.

Согласно определенным вариантам осуществления пациент с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией может быть выбран на основании наличия одного или нескольких дополнительных факторов риска, выбранных из группы, состоящей из возраста (к примеру, старше 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 или 80 лет), расовой принадлежности, национального происхождения, пола (мужчина или женщина), особенностей физических нагрузок (к примеру, регулярно занимается физическими упражнениями, не занимается физическими упражнениями), других предшествующих нарушений (например, сахарного диабета II типа, высокого кровяного давления, инфаркта миокарда, ишемического инсульта и т. д.) и текущего статуса приема лекарственных препаратов (к примеру, текущего приема бета-блокаторов, ниацина, эзетимиба, фибратов, омега-3 жирных кислот, секвестрантов желчных кислот и т. д.).

Согласно настоящему изобретению пациенты с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией могут быть выбраны на основании комбинации одного или нескольких из вышеупомянутых критериев выбора или терапевтических характеристик.

Введение ингибитора PCSK9 в качестве дополнительной терапии к терапии посредством максимально переносимой дозы статинов

Настоящее изобретение включает способы, где пациенту с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, который неадекватно контролируется терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее в отсутствие ингибитора PCSK9, вводят ингибитор PCSK9 согласно определенным дозированному количеству и частоте, и где ингибитор PCSK9 вводят в качестве дополнения к схеме лечения пациента статинами. Например, согласно определенным вариантам осуществления если пациент с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, который неадекватно контролируется терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее, предусматривающей, к примеру, 40-80 мг аторвастатина, то пациенту с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией можно вводить ингибитор PCSK9 в определенном количестве и при определенном интервале введения доз, в то время как пациент продолжает его или ее схему лечения стабильной ежедневной дозой статинов.

Способы по настоящему изобретению предусматривают дополнительные схемы лечения, где ингибитор PCSK9 вводят в качестве дополнительной терапии к той же схеме лечения стабильной ежедневной максимально переносимой дозой статинов (т. е. к тому же дозированному количеству статинов), которую получал пациент с риском

возникновения гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии до получения ингибитора PCSK9. В других вариантах осуществления ингибитор PCSK9 вводят в качестве дополнительной терапии к схеме лечения ежедневной максимально переносимой дозой статинов, предусматривающей статин в количестве, которое больше или меньше дозы статина, которую пациент получал до получения ингибитора PCSK9. Например, после начала схемы лечения, предусматривающей ингибитор PCSK9, вводимый с определенной частотой введения доз и в определенном дозированном количестве, ежедневная доза статина, вводимая или назначаемая пациенту, может (а) оставаться такой же, (b) повышаться или (с) снижаться (например, дозу повышают или дозу снижают) по сравнению с ежедневной дозой статинов, которую пациент с высоким сердечно-сосудистым риском принимал до начала схемы лечения ингибитором PCSK9, в зависимости от терапевтических потребностей пациента.

Терапевтическая эффективность

Способы по настоящему изобретению приведут в результате к улучшению в отношении уровня в сыворотке крови одного или нескольких липидных компонентов, выбранных из группы, состоящей из LDL-C, ApoB, не-HDL-C, общего холестерина, HDL-C, триглицеридов, Apo A-1 и Lp(a). Например, согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения введение фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PCSK9, пациенту с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, который неадекватно контролируется схемой лечения стабильной ежедневной максимально переносимой дозой статинов (к примеру, введение ингибитора PCSK9 наряду с терапией пациента посредством максимально переносимой дозы статинов) приведет в результате к среднему процентному снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) от исходного уровня в сыворотке крови, составляющему по меньшей мере приблизительно 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55% или более; среднему процентному снижению уровня ApoB от исходного уровня, составляющему по меньшей мере приблизительно 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45% или более; среднему процентному снижению уровня не-HDL-C от исходного уровня, составляющему по меньшей мере приблизительно 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55% или более; среднему процентному снижению уровня общего холестерина от исходного уровня, составляющему по меньшей мере приблизительно 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35% или более; среднему процентному повышению уровня HDL-C от исходного уровня, составляющему по меньшей мере приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15% или более; среднему процентному снижению уровня триглицеридов от исходного уровня, составляющему по меньшей мере приблизительно 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15% или более; среднему процентному повышению уровня ApoA-1 от исходного уровня, составляющему по меньшей мере приблизительно 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10% или более и/или среднему процентному снижению уровня Lp(a) от исходного уровня, составляющему по меньшей мере приблизительно 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35% или более.

Ингибиторы PCSK9

Способы по настоящему изобретению предусматривают введение пациенту с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, который неадекватно контролируется терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее, терапевтической композиции, содержащей

ингибитор PCSK9. Используемый в данном документе "ингибитор PCSK9" является любым средством, которое связывается с или взаимодействует с PCSK9 человека и ингибирует нормальную биологическую функцию PCSK9 *in vitro* или *in vivo*.

Неограничивающие примеры категорий ингибиторов PCSK9 включают

- 5 низкомолекулярные антагонисты PCSK9, пептидные антагонисты PCSK9 (например, молекулы "пептид-ассоциированных антител"), а также антитела или антигенсвязывающие фрагменты антител, которые специфически связываются с PCSK9 человека.

- 10 Термин "пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексинового типа 9 человека", или "PCSK9 человека", или "hPCSK9", используемый в данном документе, относится к PCSK9 с последовательностью нуклеиновой кислоты, представленной под SEQ ID NO:197, и аминокислотной последовательностью, изложенной под SEQ ID NO:198, или ее биологически активному фрагменту.

- 15 Термин "антитело", используемый в данном документе, предназначен для обозначения молекул иммуноглобулинов, содержащих четыре полипептидные цепи, две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные между собой дисульфидными связями, а также их мультимеров (например, IgM). Каждая тяжелая цепь содержит вариабельный участок тяжелой цепи (в данном документе обозначен аббревиатурой HCVR или VH) и константный участок тяжелой цепи. Константный участок тяжелой цепи содержит 20 три домена: CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая цепь содержит вариабельный участок легкой цепи (в данном документе обозначен аббревиатурой LCVR или VL) и константный участок легкой цепи. Константный участок легкой цепи содержит один домен (CL1). Участки VH и VL могут быть дополнительно подразделены на участки гипервариабельности, называемые определяющими комплементарность участками 25 (CDR), чередующиеся с участками, которые более консервативны, называемыми каркасными участками (FR). Каждый VH и VL состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от amino-конца к карбокси-концу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения FR антитела к PCSK9 (или его антигенсвязывающей части) могут быть 30 идентичными последовательностям зародышевой линии человека или могут быть изменены естественным или искусственным путем. Аминокислотная консенсусная последовательность может быть определена на основании анализа "бок-о-бок" двух или более CDR.

- Термин "антитело", используемый в данном документе, также включает 35 антигенсвязывающие фрагменты целых молекул антител. Термины "антигенсвязывающая часть" антитела, "антигенсвязывающий фрагмент" антитела и им подобные, используемые в данном документе, включают любой встречающийся в природе, получаемый ферментативным путем, синтетический или полученный с помощью методик генной инженерии полипептид или гликопротеин, который 40 специфически связывает антиген с образованием комплекса. Антигенсвязывающие фрагменты антитела могут быть получены, к примеру, из целых молекул антител с помощью любых подходящих общепринятых методик, таких как протеолитическое расщепление или рекомбинантные технологии генной инженерии, включающие манипуляцию с ДНК, кодирующей вариабельные и необязательно константные домены 45 антител, и ее экспрессию. Такая ДНК известна и/или легко доступна, например, из коммерческих источников, библиотек ДНК (в том числе, например, библиотек "фаг-антитело") или ее можно синтезировать. ДНК можно секвенировать и с ней можно проводить химические манипуляции или манипуляции при помощи методик

молекулярной биологии, например, для расположения одного или нескольких переменных и/или константных доменов в подходящей конфигурации или для введения кодонов, создания цистеиновых остатков, модификации, добавления или удаления аминокислот и т. д.

5 Неограничивающие примеры антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) Fab-фрагменты; (ii) F(ab')₂-фрагменты; (iii) Fd-фрагменты; (iv) Fv-фрагменты; (v) одноцепочечные молекулы Fv (scFv); (vi) dAb-фрагменты и (vii) минимальные распознающие единицы, состоящие из аминокислотных остатков, имитирующих гиперпеременный участок антитела (например, выделенный участок, определяющий комплементарность (CDR), такой как пептид CDR3), или пептид с ограниченной конформационной свободой FR3-CDR3-FR4. Другие сконструированные молекулы, такие как домен-специфические антитела, однодоменные антитела, антитела с удаленным доменом, химерные антитела, CDR-привитые антитела, диатела, триатела, тетратела, минитела, нанотела (например, моновалентные нанотела, бивалентные нанотела и т. д.), иммунопрепараты на основе модульного белка с малым размером молекул (SMIP) и переменные домены IgNAR акулы, также включены в выражение "антигенсвязывающий фрагмент", используемое в данном документе.

Антигенсвязывающий фрагмент антитела, как правило, будет содержать по меньшей мере один переменный домен. Переменный домен может быть любого размера или аминокислотного состава и будет, как правило, содержать по меньшей мере один CDR, который прилегает к или находится в рамке считывания с одной или несколькими каркасными последовательностями. В антигенсвязывающих фрагментах, имеющих домен VH, связанный с доменом VL, домены VH и VL могут располагаться относительно друг друга в любом подходящем порядке. Например, переменный участок может быть димерным и содержать димеры VH-VH, VH-VL или VL-VL. Альтернативно, антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать мономерный домен VH или VL.

В определенных вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать по меньшей мере один переменный домен, ковалентно связанный по меньшей мере с одним константным доменом. Неограничивающие иллюстративные конфигурации переменных и константных доменов, которые можно обнаружить в антигенсвязывающем фрагменте антитела по настоящему изобретению, включают: (i) VH-CH1; (ii) VH-CH2; (iii) VH-CH3; (iv) VH-CH1-CH2; (v) VH-CH1-CH2-CH3; (vi) VH-CH2-CH3; (vii) VH-CL; (viii) VL-CH1; (ix) VL-CH2; (x) VL-CH3; (xi) VL-CH1-CH2; (xii) VL-CH1-CH2-CH3; (xiii) VL-CH2-CH3 и (xiv) VL-CL. В любой конфигурации переменных и константных доменов, в том числе любых иллюстративных конфигурациях, перечисленных выше, переменные и константные домены могут быть либо непосредственно связаны друг с другом, либо могут быть связаны при помощи целого или неполного шарнирного или линкерного участка. Шарнирный участок может состоять по меньшей мере из 2 (например, 5, 10, 15, 20, 40, 60 или более) аминокислот, которые приводят к образованию гибкой или полугибкой связи между прилегающими переменными и/или константными доменами в одной молекуле полипептида. Кроме того, антигенсвязывающий фрагмент антитела по настоящему изобретению может содержать гомодимер или гетеродимер (или другой мультимер) из любых конфигураций переменных и константных доменов, перечисленных выше, в нековалентной ассоциации друг с другом и/или с одним или несколькими мономерными доменами VH или VL (к примеру, при помощи дисульфидной(дисульфидных) связи(связей)).

Как и в случае с целыми молекулами антител антигенсвязывающие фрагменты могут

быть моноспецифическими или мультиспецифическими (например, биспецифическими). Мультиспецифический антигенсвязывающий фрагмент антитела будет, как правило, содержать по меньшей мере два различных переменных домена, где каждый переменный домен способен специфически связываться с отдельным антигеном или с другим эпитопом того же самого антигена. Любой формат мультиспецифических антител, в том числе форматы иллюстративных биспецифических антител, раскрытых в данном документе, могут быть адаптированы для применения в контексте антигенсвязывающего фрагмента антитела по настоящему изобретению при помощи стандартных методик, доступных в уровне техники.

Константный участок антитела важен с точки зрения способности антитела прикреплять комплемент и опосредовать клеточнозависимую цитотоксичность. Таким образом, изотип антитела может быть выбран на основании того, требуется ли антителу опосредовать цитотоксичность.

Термин "человеческое антитело", используемый в данном документе, предназначен для включения антител, имеющих переменные и константные участки, полученные из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Человеческие антитела по настоящему изобретению при этом могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулинов зародышевой линии человека (например, мутации, вводимые случайным или сайт-специфичным мутагенезом *in vitro* или соматической мутацией *in vivo*), например в CDR, и в частности CDR3. Однако термин "человеческое антитело", используемый в данном документе, не предназначен для включения антител, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии другого вида млекопитающего, такого как мышь, привиты на каркасные последовательности человека.

Термин "рекомбинантное человеческое антитело", используемый в данном документе, предназначен для включения всех человеческих антител, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными способами, таких как антитела, экспрессируемые с помощью рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-хозяина (описанные подробнее далее), антитела, выделенные из комбинаторной библиотеки рекомбинантных человеческих антител (описанные подробнее далее), антитела, выделенные из животного (например, мыши), которое является трансгенным по генам иммуноглобулинов человека (см., например, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295), или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любыми другими способами, которые включают соединение последовательностей генов человеческих иммуноглобулинов с другими последовательностями ДНК. Такие рекомбинантные человеческие антитела имеют переменные и константные участки, полученные из последовательностей иммуноглобулинов зародышевой линии человека. Однако в определенных вариантах осуществления такие рекомбинантные человеческие антитела подвергают мутагенезу *in vitro* (или, в случае использования животного, трансгенного по последовательностям человеческого Ig, соматическому мутагенезу *in vivo*), и таким образом аминокислотные последовательности участков VH и VL рекомбинантных антител представляют собой последовательности, которые, будучи полученными из последовательностей VH и VL зародышевой линии человека и родственными этим последовательностям, могут не встречаться в природе в репертуаре антител зародышевой линии человека *in vivo*.

Человеческие антитела могут встречаться в двух формах, что связано с гетерогенностью шарнирных участков. В одной форме молекула иммуноглобулина содержит стабильную четырехцепочечную конструкцию массой примерно 150-160 кДа,

в которой димеры удерживаются вместе посредством дисульфидной связи, которая связывает тяжелые цепи. Во второй форме димеры не соединены дисульфидными связями, связывающими цепи, и образуется молекула массой приблизительно 75-80 кДа, состоящая из ковалентно связанных легкой и тяжелой цепей (полуантитело). Эти

формы крайне сложно разделить даже после аффинной очистки. Частота появления второй формы в различных изоформах интактных IgG обусловлена, без ограничения, структурными различиями, связанными с изоформой шарнирного участка антитела. Единственная аминокислотная замена в шарнирном участке шарнира человеческого IgG4 может значительно снизить появление второй формы (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105) до уровней, обычно наблюдаемых при использовании шарнира человеческого IgG1. Настоящее изобретение охватывает антитела с одной или несколькими мутациями в шарнирном участке, участке CH2 или CH3, которые могут быть необходимы, например при получении, для повышения выхода предпочтительной формы антитела.

Термин "выделенное антитело", используемый в данном документе, означает антитело, которое было идентифицировано и отделено и/или извлечено по меньшей мере от/из одного компонента своего естественного окружения. Например, антитело, которое было отделено или извлечено по меньшей мере от/из одного компонента организма или от/из ткани или клетки, в которых антитело изначально присутствует или продуцируется естественным путем, представляет собой "выделенное антитело" для целей настоящего изобретения. Выделенное антитело также включает антитело *in situ* в рекомбинантной клетке. Выделенные антитела представляют собой антитела, которые были подвергнуты по меньшей мере одной стадии очистки или выделения. Согласно определенным вариантам осуществления выделенное антитело может практически не содержать другого клеточного материала и/или других химических соединений.

Термин "специфически связывает" и т. п. означает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент образуют комплекс с антигеном, который является сравнительно устойчивым в физиологических условиях. Способы определения наличия специфического связывания антитела с антигеном хорошо известны в уровне техники и включают, например, равновесный диализ, поверхностный плазмонный резонанс и т. п. Например, антитело, которое "специфически связывает" PCSK9, как используется в контексте настоящего изобретения, включает антитела, которые связывают PCSK9 или его часть с KD, составляющей менее приблизительно 1000 нМ, менее приблизительно 500 нМ, менее приблизительно 300 нМ, менее приблизительно 200 нМ, менее приблизительно 100 нМ, менее приблизительно 90 нМ, менее приблизительно 80 нМ, менее приблизительно 70 нМ, менее приблизительно 60 нМ, менее приблизительно 50 нМ, менее приблизительно 40 нМ, менее приблизительно 30 нМ, менее приблизительно 20 нМ, менее приблизительно 10 нМ, менее приблизительно 5 нМ, менее приблизительно 4 нМ, менее приблизительно 3 нМ, менее приблизительно 2 нМ, менее приблизительно 1 нМ или менее приблизительно 0,5 нМ, измеренной в анализе поверхностного плазмонного резонанса. Однако выделенное антитело, которое специфически связывает PCSK9 человека, характеризуется перекрестной реактивностью к другим антигенам, таким как молекулы PCSK9 от других (не относящихся к человеку) видов.

Антитела к PCSK9, применимые для способов по настоящему изобретению, могут содержать одну или несколько аминокислотных замен, вставок и/или делеций в каркасных участках и/или участках CDR переменных доменов тяжелой и легкой цепей по сравнению с соответствующими последовательностями зародышевой линии, из

которых были получены антитела. Такие мутации можно легко определить сравнением аминокислотных последовательностей, раскрытых в данном документе, с последовательностями зародышевой линии, доступными, например, из публичных баз данных последовательностей антител. Настоящее изобретение включает способы,

5 предусматривающие применение антител и их антигенсвязывающих фрагментов, которые получены из любых аминокислотных последовательностей, раскрытых в данном документе, где одна или несколько аминокислот в одном или нескольких

10 каркасных участках и/или участках CDR мутированы по отношению к соответствующему(соответствующим) остатку(остаткам) последовательности зародышевой линии, из которой антитело получено, или в соответствующий

(соответствующие) остаток(остатки) последовательности другой зародышевой линии, или по отношению к консервативной аминокислотной замене соответствующего

15 (соответствующих) остатка(остатков) зародышевой линии (такие изменения последовательностей называются в данном документе собирательно как "мутации зародышевой линии"). Специалист в данной области, исходя из последовательностей

20 переменных участков тяжелой и легкой цепей, раскрытых в данном документе, может легко получить множество антител и антигенсвязывающих фрагментов, которые содержат одну или несколько отдельных мутаций зародышевой линии или их

комбинации. В определенных вариантах осуществления все из остатков каркасных

25 участков и/или CDR в доменах VH и/или VL обратно мутированы в остатки, встречающиеся в исходной последовательности зародышевой линии, из которой антитело получено. В других вариантах осуществления лишь определенные остатки

30 обратно мутированы в исходную последовательность зародышевой линии, к примеру лишь мутированные остатки, обнаруженные в первых 8 аминокислотах FR1 или в

35 последних 8 аминокислотах FR4, или лишь мутированные остатки, обнаруженные в CDR1, CDR2 или CDR3. В других вариантах осуществления один или несколько остатков каркасных участков и/или CDR мутированы в соответствующий(соответствующие)

40 остаток(остатки) последовательности другой зародышевой линии (т. е. последовательности зародышевой линии, которая отличается от последовательности зародышевой линии, из которой изначально произошло антитело). Кроме того, антитела

по настоящему изобретению могут содержать любую комбинацию из двух или более мутаций зародышевой линии в пределах каркасных участков и/или участков CDR,

например, где определенные отдельные остатки мутированы по отношению к

45 соответствующему остатку последовательности конкретной зародышевой линии, в то время как определенные другие остатки, которые отличаются от последовательности

исходной зародышевой линии, сохраняются или мутированы в соответствующий остаток последовательности другой зародышевой линии. Сразу после получения антитела и

антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат одну или несколько мутаций зародышевой линии, могут быть легко протестированы в отношении одного или

50 нескольких требуемых свойств, таких как улучшенная специфичность связывания, повышенная аффинность связывания, улучшенные или усиленные биологические

антагонистические или агонистические свойства (в случае необходимости), сниженная иммуногенность и т. п. Применение антител и антигенсвязывающих фрагментов,

полученных при помощи этого общего способа, охвачено настоящим изобретением.

Настоящее изобретение также включает способы, предусматривающие применение антител к PCSK9, содержащих варианты любых из аминокислотных последовательностей HCVR, LCVR и/или CDR, раскрытых в данном документе, с одной или несколькими консервативными заменами. Например, настоящее изобретение включает применение

антител к PCSK9 с аминокислотными последовательностями HCVR, LCVR и/или CDR с, например 10 или менее, 8 или менее, 6 или менее, 4 или менее и т. д., консервативными аминокислотными заменами относительно любой из аминокислотных последовательностей HCVR, LCVR и/или CDR, раскрытых в данном документе.

5 Термин "поверхностный плазмонный резонанс", используемый в данном документе, относится к оптическому феномену, который обеспечивает возможность анализа взаимодействий в реальном времени посредством выявления изменений концентраций белков в биосенсорной матрице, например при помощи системы BIAcore™ (отдел Biacore Life Sciences в GE Healthcare, Пискатауэй, Нью-Джерси).

10 Предполагается, что термин "KD", используемый в данном документе, относится к равновесной константе диссоциации взаимодействия определенных антитела и антигена.

Термин "эпитоп" относится к антигенной детерминанте, которая взаимодействует со специфическим антигенсвязывающим сайтом в вариабельном участке молекулы антитела, известном как паратоп. Один антиген может иметь более одного эпитопа.

15 Таким образом, различные антитела могут связываться с различными областями на антигене и могут иметь различные биологические эффекты. Эпитопы могут быть конформационными или линейными. Конформационный эпитоп образован пространственно сближенными аминокислотами из различных сегментов линейной полипептидной цепи. Линейный эпитоп образован смежными аминокислотными
20 остатками в полипептидной цепи. При определенных условиях эпитоп может включать фрагменты сахаридов, фосфорильных групп или сульфонильных групп антигена.

Согласно определенным вариантам осуществления антитело к PCSK9, используемое в способах по настоящему изобретению, является антителом с pH-зависимыми характеристиками связывания. Используемое в данном документе выражение "pH-
25 зависимое связывание" означает, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент проявляют "сниженное связывание с PCSK9 при кислом pH по сравнению с нейтральным pH" (для целей настоящего раскрытия оба выражения могут использоваться взаимозаменяемо). Например, антитела "с pH-зависимыми характеристиками связывания" включают антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, которые
30 связывают PCSK9 с более высокой аффинностью при нейтральном pH, чем при кислом pH. В определенных вариантах осуществления антитела и антигенсвязывающие фрагменты по настоящему изобретению связывают PCSK9 по меньшей мере в 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 раз или более высокой аффинностью при нейтральном pH, чем при кислом pH.

35 Согласно данному аспекту настоящего изобретения антитела к PCSK9 с pH-зависимыми характеристиками связывания могут характеризоваться одной или несколькими аминокислотными вариациями относительно исходного антитела к PCSK9. Например, антитело к PCSK9 с pH-зависимыми характеристиками связывания может содержать одну или несколько замен на гистидин или вставок из гистина, например в
40 одном или нескольких CDR исходного антитела к PCSK9. Таким образом, согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения представлены способы, предусматривающие введение антитела к PCSK9, которое содержит аминокислотные последовательности CDR (к примеру, CDR тяжелой и легкой цепи), которые идентичны аминокислотным последовательностям CDR исходного антитела
45 к PCSK9, за исключением замены одной или нескольких аминокислот в одном или нескольких CDR исходного антитела на остаток гистидина. Антитела к PCSK9 с pH-зависимым связыванием могут характеризоваться, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более заменами на гистидин, либо в пределах одного CDR исходного антитела, либо

распределенными в нескольких (например, 2, 3, 4, 5 или 6) CDR исходного антитела к PCSK9. Например, настоящее изобретение включает применение антител к PCSK9 с рН-зависимым связыванием, содержащих одну или несколько замен на гистидин в HCDR1, одну или несколько замен на гистидин в HCDR2, одну или несколько замен на гистидин в LCDR1, одну или несколько замен на гистидин в LCDR2 и/или одну или несколько замен на гистидин в LCDR3 исходного антитела к PCSK9.

Используемое в данном документе выражение "кислый рН" означает рН, составляющий 6,0 или менее (например, менее приблизительно 6,0, менее приблизительно 5,5, менее приблизительно 5,0 и т. д.). Выражение "кислый рН" включает значения рН, составляющие приблизительно 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 или меньше. Используемое в данном документе выражение "нейтральный рН" означает рН, составляющий от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4. Выражение "нейтральный рН" включает значения рН, составляющие приблизительно 7,0, 7,05, 7,1, 7,15, 7,2, 7,25, 7,3, 7,35 и 7,4.

Получение человеческих антител

В уровне техники известны способы получения человеческих антител в трансгенных мышах. Любые такие известные способы можно применять в контексте настоящего изобретения для создания человеческих антител, которые специфически связываются с PCSK9 человека.

При помощи технологии VELOCIMMUNE® (см., например, US 6596541, Regeneron Pharmaceuticals) или любого другого известного способа получения моноклональных антител изначально выделяют высокоаффинные химерные антитела к PCSK9 с человеческим вариабельным участком и мышинным константным участком. Технология VELOCIMMUNE® включает получение трансгенной мыши с геномом, содержащим вариабельные участки человеческих тяжелой и легкой цепей, функционально связанные с эндогенными мышинными локусами константного участка так, что мышь продуцирует антитело, содержащее человеческий вариабельный участок и мышинный константный участок в ответ на антигенную стимуляцию. ДНК, кодирующую вариабельные участки тяжелой и легкой цепей антитела, выделяют и функционально связывают с ДНК, кодирующей константные участки человеческих тяжелой и легкой цепей. Затем ДНК экспрессируют в клетке, способной экспрессировать полностью человеческое антитело.

Как правило, на мышь, полученную при помощи VELOCIMMUNE®, воздействуют антигеном, представляющим интерес, и из мышей, которые экспрессируют антитела, извлекают лимфатические клетки (такие как В-клетки). Лимфатические клетки можно сливать с линией клеток миеломы с получением иммортализованных линий клеток гибридомы, и такие линии клеток гибридомы подвергают скринингу и отбирают для идентификации линий клеток гибридомы, которые продуцируют антитела, специфические к антигену, представляющему интерес. ДНК, кодирующую вариабельные участки тяжелой цепи и легкой цепи, можно выделить и связать с константными участками требуемых изотипов тяжелой цепи и легкой цепи. Такой белок-антитело можно получать в клетке, такой как клетка СНО. Альтернативно, ДНК, кодирующую антиген-специфические химерные антитела или вариабельные домены легкой и тяжелой цепей, можно выделить непосредственно из антиген-специфических лимфоцитов.

Изначально выделяют высокоаффинные химерные антитела с человеческим вариабельным участком и мышинным константным участком. Антитела характеризуют и выбирают по требуемым характеристикам, в том числе по аффинности, селективности, эпитопу и т. д., при помощи общепринятых процедур, известных специалистам в данной

области. Мышиные константные участки заменяют требуемым человеческим константным участком с получением полностью человеческого антитела по настоящему изобретению, например IgG1 или IgG4 дикого типа или модифицированного IgG1 или IgG4. В то время как выбранный константный участок может варьировать в зависимости от конкретного применения, у варибельного участка сохраняются характеристики высокоаффинного связывания с антигеном и специфичности к мишеням.

Как правило, антитела, которые можно применять в способах по настоящему изобретению, характеризуются высокой аффинностью, как описано выше, при измерении связывания с антигеном либо иммобилизованным на твердой фазе, либо находящимся в жидкой фазе. Мышиные константные участки заменяют требуемыми человеческими константными участками с получением полностью человеческих антител по настоящему изобретению. В то время как выбранный константный участок может варьировать в зависимости от конкретного применения, у варибельного участка сохраняются характеристики высокоаффинного связывания с антигеном и специфичности к мишеням.

Конкретные примеры человеческих антител или антигенсвязывающих фрагментов антител, специфически связывающих PCSK9, которые можно применять в контексте способов по настоящему изобретению, включают любое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые содержат три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в варибельном участке тяжелой цепи (HCVR) с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1 и 11 или в значительной степени подобной им последовательности по меньшей мере с 90%, по меньшей мере с 95%, по меньшей мере с 98% или по меньшей мере с 99% идентичностью последовательности. Альтернативно, конкретные примеры человеческих антител или антигенсвязывающих фрагментов антител, специфически связывающих PCSK9, которые можно применять в контексте способов по настоящему изобретению, включают в себя любое антитело или антигенсвязывающий фрагмент, которые содержат три CDR тяжелой цепи (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в варибельном участке тяжелой цепи (HCVR) с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 37, 45, 53, 61, 69, 77, 85, 93, 101, 109, 117, 125, 133, 141, 149, 157, 165, 173, 181 и 189 или в значительной степени подобной им последовательности по меньшей мере с 90%, по меньшей мере с 95%, по меньшей мере с 98% или по меньшей мере с 99% идентичностью последовательности. Антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут содержать три CDR легкой цепи (LCVR1, LCVR2, LCVR3), содержащиеся в варибельном участке легкой цепи (LCVR) с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 6 и 15 или в значительной степени подобной им последовательности по меньшей мере с 90%, по меньшей мере с 95%, по меньшей мере с 98% или по меньшей мере с 99% идентичностью последовательности. Альтернативно, антитело или антигенсвязывающий фрагмент могут содержать три CDR легкой цепи (LCVR1, LCVR2 и LCVR3), содержащиеся в варибельном участке легкой цепи (LCVR) с аминокислотной последовательностью, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 41, 49, 57, 65, 73, 81, 89, 97, 105, 113, 121, 129, 137, 145, 153, 161, 169, 177, 185 и 193 или в значительной степени подобной им последовательности по меньшей мере с 90%, по меньшей мере с 95%, по меньшей мере с 98% или по меньшей мере с 99% идентичностью последовательности.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат шесть CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3) из пар аминокислотных последовательностей варибельных участков тяжелой и легкой цепей (HCVR/LCVR), выбранных из группы, состоящей из

SEQ ID NO:1/6 и 11/15. Альтернативно, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий белок содержат шесть CDR (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3) из пар аминокислотных последовательностей варьируемых участков тяжелой и легкой цепей (HCVR/LCVR),
 5 выбранных из группы, состоящей из 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 и 189/193.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения антитело к PCSK9 или его антигенсвязывающий фрагмент, которые можно применять в способах по
 10 настоящему изобретению, имеют аминокислотные последовательности HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3, выбранные из SEQ ID NO: 2/3/4/7/8/10 (mAb316P) и 12/13/14/16/17/18 (mAb300N) (см. публикацию заявки на выдачу патента США № 2010/0166768).

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или
 15 его антигенсвязывающий фрагмент содержат пары аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1/6 и 11/15. Альтернативно, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения антитело или антигенсвязывающий белок содержат пары аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO:37/
 20 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 и 189/193.

Фармацевтические композиции и способы введения

Настоящее изобретение включает способы, которые предусматривают введение ингибитора PCSK9 пациенту с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, который
 25 неадекватно контролируется терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее, где ингибитор PCSK9 содержится в фармацевтической композиции. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению составляют с подходящими носителями, наполнителями и другими средствами, которые обеспечивают надлежащий перенос, доставку,
 30 переносимость и т. п. Множество подходящих составов можно найти в справочнике, известном всем химикам-фармацевтам: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания. Эти составы включают, например, порошки, пасты, мази, желе, воски, масла, липиды, везикулы, содержащие (катионные или анионные) липиды (такие как LIPOFECTIN™), конъюгаты ДНК, безводные абсорбционные пасты,
 35 эмульсии типа "масло в воде" и "вода в масле", эмульсии карбовакс (полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой), полужидкие гели и полужидкие смеси, содержащие карбовакс. См. также Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

Известны различные системы доставки и их можно использовать для введения
 40 фармацевтической композиции по настоящему изобретению, к примеру инкапсулирование в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, рекомбинантные клетки, способные экспрессировать мутантные вирусы, опосредованный рецепторами эндоцитоз (см., например, Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Способы введения включают без ограничения внутривенный, внутримышечный, интраперитонеальный,
 45 внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный и пероральный пути. Композицию можно вводить любым удобным способом, например инфузией или болюсной инъекцией, абсорбцией через эпителиальные или кожно-слизистые покровы (например, слизистую ротовой полости, слизистую прямой кишки и кишечника и др.),

и можно вводить совместно с другими биологически активными средствами.

Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно доставлять подкожно или внутривенно при помощи стандартной иглы и шприца. Кроме того, что касается подкожной доставки, при доставке фармацевтической композиции по настоящему изобретению широко используется устройство для доставки в виде шприца-ручки. Такое устройство для доставки в виде шприца-ручки может быть многоразового и одноразового использования. В устройстве для доставки в виде шприца-ручки многоразового использования, как правило, используется заменяемый картридж, который содержит фармацевтическую композицию. После введения всей фармацевтической композиции из картриджа и опустошения картриджа пустой картридж можно легко утилизировать и заменить новым картриджем, который содержит фармацевтическую композицию. Затем устройство для доставки в виде шприца-ручки можно использовать повторно. В устройстве для доставки в виде шприца-ручки одноразового использования заменяемый картридж отсутствует. Вместо этого устройство для доставки в виде шприца-ручки одноразового использования выпускают предварительно наполненным фармацевтической композицией, содержащейся в резервуаре устройства. После того как резервуар опустошается от фармацевтической композиции, устройство целиком утилизируют.

Многочисленные устройства для доставки в виде шприца-ручки или автоинжектора многоразового использования используются при подкожной доставке фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Примеры включают без ограничения AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Вудсток, Великобритания), шприц-ручку DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Бургдорф, Швейцария), шприц-ручку HUMALOG MIX 75/25™, шприц-ручку HUMALOG™, шприц-ручку HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Индианаполис, Индиана), NOVOPEN™ I, II и III (Novo Nordisk, Копенгаген, Дания), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Копенгаген, Дания), шприц-ручку BD™ (Becton Dickinson, Франклин-Лэйкс, Нью-Джерси), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ и OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Франкфурт, Германия), при этом упомянуты лишь несколько из них. Примеры устройств для доставки в виде шприца-ручки многоразового использования, используемых при подкожном введении фармацевтической композиции по настоящему изобретению, включают без ограничения шприц-ручку SOLOSTAR™ (Sanofi-Aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) и KWIKPEN™ (Eli Lilly), автоинжектор SURECLICK™ (Amgen, Таузанд-Окс, Калифорния), PENLET™ (Haselmeier, Штутгарт, Германия), EPIPEN (Dey, L.P.) и шприц-ручку HUMIRA™ (Abbott Labs, Эббот-Парк, Иллинойс), при этом упомянуты лишь несколько из них.

В определенных ситуациях фармацевтическую композицию можно доставлять в системе с контролируемым высвобождением. В одном варианте осуществления можно использовать насос (см. Langer, выше; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). В другом варианте осуществления можно использовать полимерные материалы; см. Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida. Еще в одном варианте осуществления систему с контролируемым высвобождением можно поместить вблизи от мишени, на которую направлена композиция, при этом требуется намного меньшее количество, чем системная доза (см., например, Goodson, 1984, в Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138). Другие системы с контролируемым высвобождением описаны в обзоре Langer, 1990, Science 249:1527-1533.

Инъекционные препараты могут включать лекарственные формы для внутривенных, подкожных, внутрикожных и внутримышечных инъекций, капельных инфузий и т. п.

Эти инъекционные препараты можно получать при помощи известных способов.

Например, инъекционные препараты можно получать, например, растворением, суспендированием или эмульгированием антитела или его соли, описанных выше, в стерильной водной среде или масляной среде, обычно используемых для инъекций.

- 5 Водной средой для инъекций является, например, физиологический солевой раствор, изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие вспомогательные средства и т. п., которые можно использовать совместно с подходящим солюбилизующим средством, таким как спирт (например, этанол), многоатомный спирт (например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль), неионогенное поверхностно-активное вещество
- 10 [например, полисорбат 80, НСО-50 (полиоксиэтиленовый (50 моль) аддукт гидрогенизированного касторового масла)] и т. п. В качестве масляной среды используют, например, кунжутное масло, соевое масло и т. п., которые можно использовать совместно с солюбилизующим средством, таким как бензилбензоат, бензиловый спирт и т. п. Полученным таким способом инъекционным составом
- 15 предпочтительно наполняют подходящую ампулу.

- Преимущественно, фармацевтические композиции для перорального или парентерального применения, описанные выше, получают в лекарственных формах в стандартной дозе, подходящей для подбора дозы активных ингредиентов. Такие лекарственные формы в стандартной дозе включают, например, таблетки, пилюли,
- 20 капсулы, инъекции (ампулы), суппозитории и т. п.

Доза

- Количество ингибитора PCSK9 (к примеру, антитела к PCSK9), вводимое пациенту с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, который неадекватно контролируется терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-
- 25 корректирующей терапией или без нее, согласно способам по настоящему изобретению, как правило, представляет собой терапевтически эффективное количество. Используемая в данном документе фраза "терапевтически эффективное количество" означает дозу ингибитора PCSK9, которая в результате приводит к выявляемому улучшению (по меньшей мере на приблизительно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%,
- 30 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или более от исходного уровня) одного или нескольких параметров, выбранных из группы, состоящей из уровней LDL-C, ApoB, не-HDL-C, общего холестерина, HDL-C, триглицеридов, Apo A-1 и Lp(a).

- В случае антитела к PCSK9 терапевтически эффективное количество может составлять от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 600 мг, например приблизительно 0,05
- 35 мг, приблизительно 0,1 мг, приблизительно 1,0 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 2,0 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 90 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 110 мг, приблизительно 120 мг,
- 40 приблизительно 130 мг, приблизительно 140 мг, приблизительно 150 мг, приблизительно 160 мг, приблизительно 170 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 210 мг, приблизительно 220 мг, приблизительно 230 мг, приблизительно 240 мг, приблизительно 250 мг, приблизительно 260 мг, приблизительно 270 мг, приблизительно 280 мг, приблизительно 290 мг, приблизительно
- 45 300 мг, приблизительно 310 мг, приблизительно 320 мг, приблизительно 330 мг, приблизительно 340 мг, приблизительно 350 мг, приблизительно 360 мг, приблизительно 370 мг, приблизительно 380 мг, приблизительно 390 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 410 мг, приблизительно 420 мг, приблизительно 430 мг, приблизительно

440 мг, приблизительно 450 мг, приблизительно 460 мг, приблизительно 470 мг, приблизительно 480 мг, приблизительно 490 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 510 мг, приблизительно 520 мг, приблизительно 530 мг, приблизительно 540 мг, приблизительно 550 мг, приблизительно 560 мг, приблизительно 570 мг, приблизительно 580 мг, приблизительно 590 мг или приблизительно 600 мг антитела к PCSK9.

Количество антитела к PCSK9, содержащееся в отдельных дозах, можно выражать в миллиграммах антитела на килограмм массы тела пациента (т. е. мг/кг). Например, антитело к PCSK9 можно вводить пациенту в дозе, составляющей от приблизительно 0,0001 до приблизительно 10 мг/кг массы тела пациента.

Виды комбинированной терапии

Как описано в других частях данного документа, способы по настоящему изобретению могут предусматривать введение ингибитора PCSK9 пациентам с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией совместно с ранее назначенной пациенту схемой терапии со стабильной ежедневной максимально переносимой дозой статинов.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения дополнительные лекарственные средства, помимо статина, можно вводить пациенту совместно с ингибитором PCSK9. Примеры таких дополнительных лекарственных средств включают, к примеру, (1) средство, которое ингибирует всасывание холестерина и/или реабсорбцию желчных кислот (к примеру, эзетимиб); (2) средство, которое повышает катаболизм липопротеинов (такое как ниацин); и/или (3) активаторы фактора транскрипции LXR, который играет роль в выведении холестерина, такого как 22-гидроксихолестерин.

Схемы введения

Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения субъекту в течение определенного периода времени (например, наряду со схемой лечения ежедневным введением статина) можно вводить несколько доз ингибитора PCSK9 (т. е. фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PCSK9). Способы согласно данному аспекту настоящего изобретения предусматривают последовательное введение пациенту с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, который неадекватно контролируется терапией посредством максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее, множества доз ингибитора PCSK9. Используемое в данном документе "последовательное введение" означает, что каждую дозу ингибитора PCSK9 вводят субъекту в разные моменты времени, к примеру в разные дни, разделенные предварительно определенным интервалом (к примеру, часами, днями, неделями или месяцами). Настоящее изобретение включает способы, которые предусматривают последовательное введение пациенту с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией одной начальной дозы ингибитора PCSK9, затем одной или нескольких вторичных доз ингибитора PCSK9, а затем необязательно одной или нескольких третичных доз ингибитора PCSK9.

Термины "начальная доза", "вторичные дозы" и "третичные дозы" относятся к временной последовательности введения отдельных доз фармацевтической композиции, содержащей ингибитор PCSK9. Таким образом, "начальная доза" представляет собой дозу, которую вводят в начале лечебной схемы (также обозначается как "исходная доза"); "вторичные дозы" представляют собой дозы, которые вводят после начальной дозы; и "третичные дозы" представляют собой дозы, которые вводят после вторичных доз. Все из начальной, вторичных и третичных доз могут содержать одинаковое количество ингибитора PCSK9, но, как правило, они могут отличаться друг от друга по частоте введения. Однако в определенных вариантах осуществления количества

ингибитора PCSK9, содержащегося в начальной, вторичных и/или третичных дозах, отличаются друг от друга (например, корректируются в сторону повышения или понижения при необходимости) в ходе курса лечения. В определенных вариантах осуществления две или больше (например, 2, 3, 4 или 5) доз вводят в начале лечебной

5 схемы в виде "ударных доз", затем последующие дозы вводят с меньшей частотой (например, "поддерживающие дозы").

Согласно иллюстративным вариантам осуществления настоящего изобретения каждую вторичную и/или третичную дозу вводят через 1-26 (например, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15,

10 15½, 16, 16½, 17, 17½, 18, 18½, 19, 19½, 20, 20½, 21, 21½, 22, 22½, 23, 23½, 24, 24½, 25, 25½, 26, 26½ или более) недель после непосредственно предшествующей дозы. Фраза "непосредственно предшествующая доза", используемая в данном документе, означает дозу антигенсвязывающей молекулы в последовательности из нескольких введений, которую вводят пациенту перед введением ближайшей следующей дозы в

15 последовательности, без промежуточных доз.

Способы согласно данному аспекту настоящего изобретения могут предусматривать введение пациенту с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией любого количества вторичных и/или третичных доз ингибитора PCSK9. Например, в определенных вариантах осуществления пациенту вводят только одну вторичную дозу. В других

20 вариантах осуществления пациенту вводят две или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более) вторичных доз. Аналогично, в определенных вариантах осуществления пациенту вводят только одну третичную дозу. В других вариантах осуществления пациенту вводят две или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более) третичных доз.

В вариантах осуществления, включающих несколько вторичных доз, каждую

25 вторичную дозу можно вводить с той же самой частотой, что и другие вторичные дозы. Например, каждую вторичную дозу можно вводить пациенту с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией через 1-2, 4, 6, 8 или более недель после непосредственно предшествующей дозы. Аналогично, в вариантах осуществления, включающих несколько третичных доз, каждую третичную дозу можно вводить с той же частотой,

30 что и остальные третичные дозы. Например, каждую третичную дозу можно вводить пациенту через 1-2, 4, 6, 8 или более недель после непосредственно предшествующей дозы. Альтернативно, частота, с которой вторичные и/или третичные дозы вводят пациенту, может варьировать на протяжении лечебной схемы. Частота введения может корректироваться врачом на протяжении курса лечения в зависимости от потребностей

35 отдельного пациента после клинического обследования.

Настоящее изобретение включает схемы введения, предусматривающие вариант с повышением (также обозначается в данном документе как "изменение дозы"). Используемое в данном документе, выражение "вариант с повышением дозы" означает, что после получения определенного числа доз ингибитора PCSK9 в случае, если пациент

40 не достиг определенного снижения одного или нескольких определенных терапевтических параметров, впоследствии дозу ингибитора PCSK9 повышают. Например, в случае применения схемы лечения, предусматривающей введение доз антитела к PCSK9, составляющих 75 мг, пациенту с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, который неадекватно контролируется терапией посредством

45 максимально переносимой дозы статинов с другой липид-корректирующей терапией или без нее, с частотой один раз в две недели, если через 8 недель (т. е. после 5 доз, вводимых на 0 неделе, 2 неделе и 4 неделе, 6 неделе и 8 неделе) пациент не достиг концентрации LDL-C в сыворотке крови меньше 70 мг/дл, то дозу антитела к PCSK9

повышают, к примеру до 150 мг, которую вводят впоследствии один раз в две недели (к примеру, начиная с 12 недели).

В определенных вариантах осуществления антитело к PCSK9 вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 75 мг, каждые две недели, например, в количестве по меньшей мере шести доз.

В некоторых вариантах осуществления антитело вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 75 мг, каждые две недели в течение 12 недель и дозу продолжают вводить на уровне 75 мг каждые две недели в случае, если на 8 неделе значение уровня LDL-C у субъекта составляет меньше 70 мг/дл.

В других вариантах осуществления антитело вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 75 мг, каждые две недели в течение 12 недель, и дозу повышают до приблизительно 150 мг каждые две недели в случае, если на 8 неделе значение уровня LDL-C у субъекта было больше или равнялось 70 мг/дл.

В определенных вариантах осуществления антитело к PCSK9 вводят субъекту в дозе, составляющей приблизительно 150 мг, каждые две недели, например в количестве по меньшей мере шести доз.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры изложены для того, чтобы обеспечить обычных специалистов в данной области полным раскрытием и описанием того, как осуществлять и применять способы и получать и применять композиции по настоящему изобретению, и они не предполагают ограничение объема того, что авторы настоящего изобретения рассматривают в качестве своего изобретения. Были приложены усилия для обеспечения точности в отношении используемых чисел (например, количеств, температуры и т. п.), однако, необходимо учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, то части являются частями по массе, молекулярная масса является средней молекулярной массой, температура представлена в градусах Цельсия, а давление является атмосферным или близким к атмосферному.

Пример 1. Получение человеческих антител к PCSK9 человека

Человеческие антитела к PCSK9 получали, как описано выше в патенте США № 8062640. Иллюстративный ингибитор PCSK9, используемый в следующих примерах, представляет собой человеческое антитело к PCSK9, обозначаемое "mAb316P", также известное как "алирокумаб". mAb316P имеет следующие характеристики аминокислотной последовательности: вариабельный участок тяжелой цепи (HCVR), содержащий SEQ ID NO:1, вариабельный домен легкой цепи (LCVR), содержащий SEQ ID NO:6; определяющий комплементарность участок 1 тяжелой цепи (HCDR1), содержащий SEQ ID NO:2, HCDR2, содержащий SEQ ID NO:3, HCDR3, содержащий SEQ ID NO:4, определяющий комплементарность участок 1 легкой цепи (LCDR1), содержащий SEQ ID NO:7, LCDR2, содержащий SEQ ID NO:8, и LCDR3, содержащий SEQ ID NO:10.

Пример 2. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельно-групповое исследование для

оценки эффективности и безопасности приема алирокумаба у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, неадекватно контролируемой их липид-нормализующей терапией.

Введение

Данное исследование включает пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (heFH) с документально подтвержденным в анамнезе инфарктом миокарда (MI) или ишемическим инсультом или без него.

Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность приема

алирокумаба у пациентов с heFH и у тех, кому необходим дополнительный фармакологический контроль, поскольку их текущая липид-нормализующая терапия (LMT) не позволяет достичь целевого уровня LDL-C в ходе лечения.

Данное исследование (фигура 1) было предпринято, чтобы продемонстрировать, что у пациентов с heFH, которые не достигали целевого уровня LDL-C, применение алирокумаба в дозе, составляющей 75 мг Q2W или 75 мг Q2W/150 мг Q2W, в качестве дополнительной терапии к статину ± другой LMT вызывает статистически значимое и клинически значимое снижение уровня LDL-C. Данная популяция не достигшая целевого уровня LDL-C при оптимизированной LMT представляет группу с наивысшим риском с хорошо идентифицируемой нереализованной медицинской потребностью, которую можно решить путем добавления алирокумаба к их видам терапии, снижающим уровень LDL-C.

Цели исследования

Первичной целью данного исследования было продемонстрировать снижение уровня LDL-C с помощью алирокумаба в качестве дополнительной терапии к стабильной максимально переносимой ежедневной терапии статинами с другой LMT или без нее по сравнению с плацебо через 24 недели лечения у пациентов с heFH.

Вторичными целями настоящего исследования были: 1) оценить эффект алирокумаба в дозе, составляющей 75 мг, по сравнению с плацебо, в отношении уровня LDL-C через 12 недель лечения; 2) оценить эффект алирокумаба в отношении других липидных параметров (т. е. уровней Apo B, не-HDL-C, общего-C, Lp (a), HDL-C, TG и уровней Apo A-1); 3) оценить долговременный эффект алирокумаба в отношении уровня LDL-C; 4) оценить безопасность и переносимость алирокумаба; 5) оценить появление антител к алирокумабу; и 6) оценить РК алирокумаба.

План исследования

Это было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельно-групповое несбалансированное (2:1, алирокумаб:плацебо) многоцентровое многонациональное исследование для оценки эффективности и безопасности приема алирокумаба у пациентов с heFH, неадекватно контролируемой их LMT (т. е. к стабильной максимально переносимой ежедневной терапии статинами ± другой LMT). Неадекватный контроль определяли как уровень LDL-C ≥ 70 мг/дл (1,81 ммоль/л) при скрининговом визите (неделя-3) у пациентов с документально подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием или LDL-C ≥ 100 мг/дл (2,59 ммоль/л) при скрининговом визите (неделя-3) у пациентов без документально подтвержденного сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе. При рандомизации проводили стратификацию в соответствии с предшествующим MI или ишемическим инсультом в анамнезе [да/нет], лечением статинами (аторвастатин в дозе, составляющей 40-80 мг, ежедневно или розувастатин в дозе, составляющей 20-40 мг, ежедневно в сравнении с симвастатином в любой ежедневной дозе, аторвастатином в дозе, составляющей ниже 40 мг, ежедневно или розувастатином в дозе, составляющей ниже 20 мг, ежедневно) и географическим регионом. После рандомизации пациенты получали лечение в ходе двойного слепого исследования (или алирокумаб, или плацебо) Q2W в течение периода в 18 месяцев (78 недель) наряду со стабильной максимально переносимой ежедневной терапией статинами ± другой LMT. Для пациентов, рандомизированных по алирокумабу, можно осуществлять повышение дозы на 12 неделе на основании уровней LDL-C на 8 неделе. После завершения 18-месячного периода двойного слепого лечения все пациенты, кто успешно завершили исследование, получали возможность принимать участие в открытом расширенном исследовании. Соответственно, все пациенты получали алирокумаб на

момент включения в открытое расширенное исследование, независимо от исследуемого вида лечения, которое они получали в течение 18-месячного периода двойного слепого лечения.

Исследование состояло из 3 периодов: скрининга, двойного слепого лечения и последующего наблюдения.

Период скрининга длился до 3 недель, включая промежуточный визит, во время которого пациента (или другое обозначенное лицо, такое как супруг, родственник и т. д.) обучали самостоятельному инъекционному/инъекционному с использованием плацебо вместо алирокумаба. Оценки пригодности проводили, чтобы обеспечить основание для рандомизации пациентов в исследование.

Период двойного слепого лечения (DBTP) представлял собой период лечения в ходе рандомизированного двойного слепого исследования длительностью 18 месяцев. Первую инъекцию во время двойного слепого периода осуществляли в исследовательском центре в день рандомизации (0 неделя [D1] - V3). Последующие инъекции осуществлялись пациентом (самостоятельная инъекция) или другим обозначенным лицом (таким как супруг, родственник и т. д.) в предпочитаемом пациентом местонахождении (дома и т. п.). Пациенты, рандомизированные по алирокумабу, получали дозу, составляющую 75 мг, исследуемого медицинского продукта (IMP) от рандомизации (V3) до 12 недели (V6) (т. е. в 0, 2, 4, 6, 8 и 10 недели). Во время визита на 12 неделе (V6) таким пациентам слепым способом определяли либо: 1) продолжение приема алирокумаба в дозе, составляющей 75 мг, Q2W, начиная с 12 недели до последней инъекции на 76 неделе, если уровень LDL-C на 8 неделе составлял <70 мг/дл (1,81 ммоль/л); или 2) повышение дозы до дозы алирокумаба, составляющей 150 мг, Q2W, начиная с 12 недели до последней инъекции на 76 неделе, если уровень LDL-C на 8 неделе составлял ≥ 70 мг/дл (1,81 ммоль/л).

Для пациентов, не давших согласие на участие в открытом расширенном исследовании или преждевременно прекративших исследуемый вид лечения, период последующего наблюдения (при определенных условиях) составлял 8 недель после окончания DBTP.

Лабораторные измерения липидных параметров осуществляли в центральной лаборатории в ходе исследования.

За пациентами, которые достигали 2 последовательных рассчитанных уровней LDL-C < 25 мг/дл (0,65 ммоль/л) в ходе исследования, продолжали наблюдение и продолжали их лечение.

Статиновая и другая LMT (при определенных условиях) должна была быть стабильной (в том числе доза) на протяжении первых 24 недель DBTP кроме исключительных обстоятельств, при которых особая озабоченность оправдывает такие изменения. Начиная с 24 недели фоновую LMT можно было модифицировать только при определенных условиях, которые описаны ниже.

Пациентам следует придерживаться постоянной диеты (диеты для терапевтического изменения образа жизни в соответствии с NCEP-АТРИИ [TLC] или эквивалентной) на протяжении всего срока исследования от проведения скрининга. В таблице 1 представлен обзор TLC-диеты в случае высоких уровней холестерина.

Таблица 1

Общее содержание жиров 25% - 35% общего количества калорий*

Насыщенные жиры* < 7% общего количества калорий

Полиненасыщенные жиры до 10% общего количества калорий

Мононенасыщенные жиры до 20% общего количества калорий

Углеводы† 50% - 60% общего количества калорий*

Белок ~15% общего количества калорий

Холестерин < 200 мг/день (5,172 ммоль/день)

Растительные стеролы 2 г

Растворимые волокна, такие как псиллиум 10 г - 25 г

* АТР III допускает повышение общего содержания жиров до 35 процентов общего количества калорий и снижение углеводов до 50 процентов для лиц с метаболическим синдромом. Любое повышение потребления жиров должно производиться в форме либо полиненасыщенного, либо мононенасыщенного жира. Транс-жирные кислоты представляют собой другой тип жиров, которые повышают уровень LDL, их потребление следует поддерживать на низком уровне.

† Углеводы должны происходить преимущественно из пищи, богатой сложными углеводами, в том числе злаков - в первую очередь, цельных злаков - фруктов и овощей.

Срок исследования включал до 3 недель скринингового периода, 78-недельный DBTP для оценки эффективности и безопасности, и после лечения 8-недельный период последующего наблюдения после последнего визита при DBTP для пациентов, не давших согласие на участие в открытом расширенном исследовании или преждевременно прекративших исследуемый вид лечения. Таким образом, максимальный период исследования для пациента составлял около 89 недель (т. е., 20 месяцев) (до 3 недель скрининга+78 недель двойного слепого исследования+8 недель последующего наблюдения). Концом исследования для пациента был последний запланированный протоколом визит или нормализация/стабилизация всех SAE и AESI, в зависимости от того, что наступило последним.

Отбор пациентов

Критериями для включения были следующие: 1) пациенты с heFH*, которые неадекватно контролировались максимально переносимой ежедневной дозой статина** с другой LMT или без нее, при стабильной дозе до скринингового визита (неделя-3).

* Диагноз heFH должен быть поставлен либо на основании генотипирования, либо по клиническим критериям. Для тех пациентов, которых не генотипировали, клинический диагноз мог быть основан либо на критериях Саймона Брума с критерием для определенной FH, либо на критериях WHO/Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений с показателем > 8 пунктов.

Согласно диагностическим критериям регистра Саймона Брума для гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, определенная семейная гиперхолестеринемия характеризуется 1) уровнями общего-С >6,7 ммоль/л (260 мг/дл) или холестерина LDL выше 4,0 ммоль/л (155 мг/дл) у ребенка <16 лет или уровнями общего-С >7,5 ммоль/л (290 мг/дл) или холестерина LDL выше 4,9 ммоль/л (190 мг/дл) у взрослого, (Уровни либо перед проведением лечения, либо наивысшие во время проведения лечения) плюс либо А) наличие сухожильных ксантом у пациента или у ближайшего родственника (родителя, родных брата или сестры, ребенка), или у родственника 2-й степени (дедушки или бабушки, дяди, тети), либо В) основанное на ДНК доказательство мутации рецептора LDL или присутствие семейного дефективного Apo В.

Согласно диагностическим критериям регистра Саймона Брума для гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, возможная семейная гиперхолестеринемия характеризуется 1) уровнями общего-С >6,7 ммоль/л (260 мг/дл) или холестерина LDL выше 4,0 ммоль/л (155 мг/дл) у ребенка <16 лет или уровнями общего-С >7,5 ммоль/л (290 мг/дл) или холестерина LDL выше 4,9 ммоль/л (190 мг/дл) у взрослого, (уровни либо перед проведением лечения, либо наивысшие во время проведения лечения); и по меньшей мере одно из следующего: А) MI в возрасте до 50 лет у родственника 2-й степени или в возрасте до 60 лет у ближайшего родственника в семейном анамнезе и

В) повышенных уровней холестерина $>7,5$ ммоль/л (290 мг/дл) у взрослого ближайшего родственника или родственника 2-й степени или $>6,7$ ммоль/л (260 мг/дл) у ребенка или родных брата или сестры в возрасте до 16 лет в семейном анамнезе.

Критерии WHO (Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений) для постановки диагноза гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (heFH) изложены в таблице 2.

Таблица 2

Диагностическое оценивание для гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии			
10	Семейный анамнез		
	а Ближайший родственник с известным ранним развитием (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) коронарного и сосудистого заболеваний.		1
	б Ближайший родственник с известным уровнем холестерина LDL >95-го перцентиля согласно возрасту и полу.		
15	и/или		
	а Ближайший родственник с сухожильными ксантомами и/или дугой роговицы.		2
	б Дети младше 18 лет в сочетании с уровнем холестерина LDL >95-го перцентиля согласно возрасту и полу.		
20			
	Клинический анамнез		
	а Пациент с ранним развитием (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) заболевания коронарных артерий		2
	б Пациент с ранним развитием (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) заболевания сосудов головного мозга или периферических сосудов.		1
25	Физический осмотр		
	а Сухожильные ксантомы		6
	б Дуга роговицы в возрасте до 45 лет.		4
	Лабораторный анализ		
30		ммоль/л	мг/дл
	а Уровень холестерина LDL- >8,5		>330
	б Уровень холестерина LDL 6,5-8,4		250-329
	с Уровень холестерина LDL 5,0-6,4		190-249
	д Уровень холестерина LDL 4,0-4,9		155-189
	(Уровень холестерина HDL и триглицеридов в норме)		
35	Анализ ДНК		
	а Наличие функциональной мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности		8
	Диагноз heFH		
	Однозначный при		>8 баллах
35	Вероятный при		6-8 баллах
	Возможный при		3-5 баллах

** Определение максимально переносимой дозы (любое из следующего было допустимо): 1) розувастатин, 20 мг или 40 мг ежедневно; 2) аторвастатин, 40 мг или 80 мг ежедневно; 3) симвастатин, 80 мг ежедневно (если уже принимает эту дозу на протяжении >1 года); 4) пациентов, не способных переносить ни одну из вышеперечисленных доз статинов, следует лечить ежедневной дозой аторвастатина, розувастатина или симвастатина, которая считается подходящей для пациента, исходя из решения или опасений исследователя. Некоторые примеры допустимых причин для пациента, принимающего более низкие дозы статинов включали без ограничения побочные эффекты при более высоких дозах, преклонный возраст, низкий индекс массы тела, региональная врачебная практика, местный листок вкладыш, сопутствующие лекарственные препараты, сопутствующие состояния, такие как нарушенная толерантность к глюкозе/нарушенный уровень глюкозы в крови натощак.

Пациентов, которые соответствовали всем вышеперечисленным критериями включения, исследовали в отношении перечисленных ниже критериев исключения, которые разделены и пронумерованы на 3 следующих группы: критерии исключения, относящиеся к методологии исследования, критерии исключения, которые относятся к активным препаратам сравнения и/или видам обязательной фоновой терапии, и критерии исключения, относящиеся к алирокумабу.

Критериями исключения, относящимися к методологии исследования, были следующими: 1) отсутствие диагноза heFH у пациента, подтвержденное либо генотипированием, либо клиническими критериями; 2) LDL-C <70 мг/дл (<1,81 ммоль/л) при скрининговом визите (неделя-3) и пациент с документально подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе. Сердечно-сосудистое заболевание определяли как коронарное заболевание сердца, ишемический инсульт или заболевание периферических артерий; 3) LDL-C <100 мг/дл (<2,59 ммоль/л) при скрининговом визите (неделя-3) и пациент без документально подтвержденного сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе; 4) отсутствие приема постоянной дозы LMT (включая статины) на протяжении по меньшей мере 4 недель и/или фенофибрата на протяжении по меньшей мере 6 недель, с учетом конкретных обстоятельств, перед скрининговым визитом (неделя -3) и от момента скрининга до рандомизации; 5) текущий прием статина, отличного от симвастатина, аторвастатина или розувастатина; 6) симвастатин, аторвастатин или розувастатин не принимается ежедневно или принимается не в указанной дозе; 7) ежедневные дозы превышают 80 мг аторвастатина, 40 мг розувастатина или 40 мг симвастатина (за исключением пациентов, принимающих 80 мг симвастатина на протяжении более одного года, которые способны его переносить); 8) применение фибратов, отличных от фенофибрата, в течение 6 недель до скринингового визита (неделя -3) или между скрининговым визитом и визитом рандомизации; 9) применение нутрицевтических продуктов или безрецептурных терапевтических средств, которые могут воздействовать на уровни липидов, не вводимых в стабильной дозе/стабильном количестве на протяжении по меньшей мере 4 недель до скринингового визита (неделя-3) или между скрининговым визитом и визитом рандомизации; 10) применение продуктов на основе красного ферментированного риса в пределах 4 недель от скринингового визита (неделя-3) или между скрининговым визитом и визитом рандомизации; 11) пациент, который проходил плазмаферез в течение 2 месяцев до скринингового визита (неделя -2), или собирается пройти его в ходе исследования; 12) недавние (в течение 3 месяцев до скринингового визита (неделя-3) или между скрининговым визитом и визитом рандомизации) MI, нестабильная стенокардия, приведшая к госпитализации, чрескожная коронарная ангиопластика (PCI), шунтирование коронарных артерий (CABG), неконтролируемая сердечная аритмия, инсульт, транзиторная ишемическая атака (TIA), каротидная реваскуляризация, эндоваскулярная процедура или хирургическое вмешательство при заболевании периферических сосудов; 13) предусмотрено проведение запланированных PCI, CABG, реваскуляризации сонной артерии или реваскуляризации периферических сосудов во время исследования; 14) систолическое ВР >160 мм рт. ст. или диастолическое ВР >100 мм рт. ст. при скрининговом визите или визите рандомизации; 15) сердечная недостаточность III или IV класса согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association) (NYHA) в анамнезе в течение последних 12 месяцев; 16) известный случай геморрагического инсульта в анамнезе; 17) возраст < 18 лет или совершеннолетие при скрининговом визите (неделя-3), в зависимости от того, что является большим; 18) пациенты, которых предварительно не проинструктировали в отношении гипохолестеринемической диеты до скринингового

визита (неделя-3); 19) впервые диагностированный (в течение 3 месяцев до визита рандомизации [неделя 0]) или плохо контролируемый (гликированный гемоглобин A1c [HbA_{1c}] >9% при скрининговом визите [неделя-3] диабет); 20) наличие каких-либо клинически значимых неконтролируемых эндокринных заболеваний, которые, как известно, влияют на уровни липидов и липопротеинов в сыворотке крови. Следует отметить, что пациенты, получающие заместительную терапию гормонами щитовидной железы, могут быть включены в том случае, если доза была стабильной в течение по меньшей мере 12 недель до скрининга и между скрининговым визитом и визитом рандомизации, и уровень TSH находится в нормальном диапазоне центральной лаборатории при скрининговом визите; 21) наличие в анамнезе случая бариатрической хирургии в течение 12 месяцев до скринингового визита (неделя-3); 22) нестабильная масса, определенная по изменению >5 кг в пределах 2 месяцев до скринингового визита (неделя-3); 23) известные случаи гомозиготной FH в анамнезе; 24) известные случаи потери функции PCSK9 (т. е. генетическая мутация или вариация последовательности) в анамнезе; 25) применение системных кортикостероидов, если только не применяемых в качестве заместительной терапии при заболевании гипофиза/надпочечников с постоянным режимом в течение по меньшей мере 6 недель до визита рандомизации (неделя 0). Следует отметить, что стероидные терапевтические препараты для местного, внутрисуставного, назального, ингаляционного и офтальмического применения не рассматриваются в качестве "системных" и разрешены; 26) применение непрерывной заместительной гормональной терапии эстрогеном и тестостероном, если только режим не был постоянным последние 6 недель до скринингового визита (неделя -3) и не планируется менять режим во время исследования; 27) рак в анамнезе в течение последних 5 лет, за исключением излеченного до той меры, до которой это возможно, базально-клеточного рака кожи, плоскоклеточного рака кожи или рака шейки матки in situ; 28) известный положительный результат анализа на HIV в анамнезе; 29) пациент, который получал любые экспериментальные лекарственные средства, отличные от подготовительных плацебо-наборов для алирокумаба в течение 1 месяца или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, который является большим; 30) пациент, который прежде проходил лечение по меньшей мере с помощью одной дозы алирокумаба или любого другого моноклонального антитела к PCSK9 в других клинических исследованиях; 31) пациент, который отзывает согласие во время периода скрининга (пациент, который не желает продолжать или не в состоянии вернуться); 32) состояния/ситуации, такие как: а) любое клинически значимое отклонение, идентифицированное во время скрининга, которое по мнению исследователя или любого соисследователя сделало бы невозможным безопасное завершение исследования или ограничило бы оценку конечных точек, такое как хронические системные заболевания, пациенты с короткой ожидаемой продолжительностью жизни, или б) пациенты, которые, как считает исследователь или любой соисследователь, не подходят для данного исследования по какой-либо причине, например: пациенты, которые, как считается, неспособны соответствовать определенным требованиям протокола, таким как запланированные визиты; пациенты, которые, как считается, неспособны вводить или неспособны переносить долговременные инъекции по мнению пациента или исследователя; исследователь или любой соисследователь, фармацевт, координатор исследования, другой персонал исследования или связанные с ними, непосредственно участвующие в проведении протокола и т. п.; наличие каких-либо других условий (например, географических, социальных и т. п.), фактических или предполагаемых, которые, как считает исследователь, сдерживали бы или ограничивали бы участие пациента в течение

всего срока исследования; или 33) лабораторные показатели в течение периода скрининга (не включая оценки рандомизации в лабораторных условиях на 0 неделе):

положительный результат исследования на поверхностный антиген вируса гепатита В или антитело к вирусу гепатита С; положительный тест на бета-hCG в сыворотке крови или тест мочи на наличие беременности (включая 0 неделю) у женщин детородного возраста (WOCBP); уровень триглицеридов >400 мг/дл (>4,52 ммоль/л) (допускается 1 повторное оценивание); оцененная скорость клубочковой фильтрации (eGFR) <30 мл/мин./1,73 м² в соответствии с уравнением модификации диеты при заболеваниях почек MDRD с 4 переменными (рассчитано центральной лабораторией); уровень аланинаминотрансферазы (ALT) или аспартатаминотрансферазы (AST) >3 x верхняя граница нормы (ULN) (допускается 1 повторное лабораторное оценивание); СРК >3 x ULN допускается 1 повторное лабораторное оценивание); TSH < нижней границы нормы (LLN) или > ULN (допускается 1 повторное лабораторное оценивание).

Критериями исключения, которые относятся к активным препаратам сравнения и/или видам обязательной фоновой терапии, были 1) все противопоказания по отношению к видам фоновой терапии или предупреждения/меры предосторожности по применению (при необходимости), представленные в соответствующей национальной маркировке продукта.

Критерии исключения, относящиеся к алирокумабу, были следующими: 1) известная гиперчувствительность к моноклональному антителу или любому компоненту лекарственного продукта; 2) беременные или кормящие грудью женщины; или 3) женщины детородного возраста, не защищенные высокоэффективным способом (способами) контроля рождаемости (как определено в форме проинформированного согласия и/или в приложении местного протокола) и/или не желающие или не способные пройти тест на наличие беременности. Следует отметить, что женщины детородного возраста должны иметь подтвержденный отрицательный результат теста на наличие беременности при скрининговом визите и визите рандомизации. Они должны применять эффективный способ контрацепции в течение всего срока исследуемого вида лечения и на протяжении 10 недель после последнего потребления IMP, и согласиться на повторный тест на наличие беременности во время предусмотренных визитов. У женщин постклимактерического возраста менструации должны отсутствовать на протяжении по меньшей мере 12 месяцев.

Коронарное заболевание сердца, ишемический инсульт и заболевание периферических артерий, как определено в критерии исключения номер 2, относящемся к методологии исследования, были следующими. Документально подтвержденное CHD в анамнезе (в том числе одно или несколько из следующего): острый инфаркт миокарда (MI); бессимптомный инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; процедура реваскуляризации коронарных сосудов (например, чрескожная коронарная ангиопластика [PCI] или шунтирование коронарных артерий [CABG]); клинически значимое CHD, диагностированное при помощи инвазивных или неинвазивных обследований (таких как коронарография, электрокардиограмма с нагрузкой на беговой дорожке, стресс-эхокардиография или радионуклидная визуализация).

Документально подтвержденный ишемический инсульт включает ишемический инсульт с очаговым ишемическим неврологическим дефицитом, который продолжался более 24 часов, как считается, имеющий атеротромботическое происхождение. СТ или MRI должны проводить для исключения кровотечения или неишемического неврологического заболевания.

Документально подтвержденное заболевание периферических артерий (должен

удовлетворяться один из следующих критериев): 1) текущая перемежающаяся хромота (мышечный дискомфорт в нижней конечности, который является как повторяющимся, так и проявляющимся при физических нагрузках и облегчаемым при покое в течение 10 минут) предполагаемого атеросклеротического происхождения вместе с лодыжечно-брахиальным индексом $< 0,90$ в любой ноге в состоянии покоя или 2) перемежающаяся хромота в анамнезе (мышечный дискомфорт в нижней конечности, который является как повторяющимся, так и проявляющимся при физических нагрузках и облегчаемым при покое в течение 10 минут) вместе с эндоваскулярной процедурой или хирургическим вмешательством по отношению к одной или обеим ногам по причине атеросклеротического заболевания или 3) критическая ишемия конечностей в анамнезе вместе с тромбозом, эндоваскулярной процедурой или хирургическим вмешательством по отношению к одной или обеим ногам по причине атеросклеротического заболевания.

Исследуемые виды лечения

Стерильный лекарственный продукт алирокумаба предоставляли в концентрации 75 мг/мл и 150 мг/мл, обе в виде объема 1 мл, в автоинъекторе. Лекарственное вещество составляли в гистидине, pH 6,0, полисорбате 20 и сахарозе.

Стерильное плацебо для алирокумаба готовили в том же составе, что и алирокумаб, без добавления белка, в объеме 1 мл в автоинъекторе.

На протяжении периода двойного слепого лечения вводили алирокумаб или плацебо подкожно Q2W, начиная с 0 недели, продолжая вплоть до последней инъекции (неделя 76), которая проводилась за 2 недели до окончания периода двойного слепого лечения (DBTP). Если инъекцию назначали на ту же дату, что и визит в исследовательский центр, то тогда IMP вводили после завершения забора образцов крови.

Исследуемый медицинский продукт (IMP) в идеальном случае следовало вводить Q2W подкожно, примерно в одинаковое время дня; однако, было допустимо проводить ее в периоде интервала, составляющего ± 3 дня. Время дня выбирали исходя из предпочтения пациентов.

Следующие классы лекарственных средств идентифицировали как NIMP, поскольку данный лекарственный препарат представлял собой либо фоновую терапию, либо возможную неотложную терапию: статины (розувастатин, аторвастатин, симвастатин); ингибиторы абсорбции холестерина (эзетимиб); секвестранты, связывающие желчные кислоты (например, холестирамин, колестипол, колесевелам); никотиновая кислота; фенофибрат; и омега-3 жирные кислоты (≥ 1000 мг ежедневно).

Пациентов рандомизировали, чтобы вводить либо плацебо, либо алирокумаб во время периода лечения с двойным слепым исследованием с соотношением 1:2, с применением блочной рандомизации. При рандомизации проводили стратификацию в соответствии с предшествующим МИ или ишемическим инсультом в анамнезе [да/нет], лечением статинами (аторвастатин в дозе, составляющей 40-80 мг, ежедневно или розувастатин в дозе, составляющей 20-40 мг, ежедневно в сравнении с симвастатином в любой ежедневной дозе, аторвастатином в дозе, составляющей ниже 40 мг, ежедневно или розувастатином в дозе, составляющей ниже 20 мг, ежедневно) и географическим регионом.

Сопутствующий лекарственный препарат представлял собой любое лечение, получаемое пациентом одновременно с исследованием (до визита последующего наблюдения). В течение исследования прием сопутствующих лекарственных препаратов должен быть сведен к минимуму. Однако, при необходимости для благополучия пациента и при малой вероятности нарушения действия посредством IMP, их можно

давать на усмотрение исследователя, в постоянной дозе (по возможности). Кроме конкретной информации, относящейся к сопутствующим лекарственным препаратам, предоставленной в данном разделе, будет(будут) разрешен(разрешены) любой(любые) другой(другие) сопутствующий(сопутствующие) лекарственный(лекарственные) препарат(препараты). Если пациент имел уровень $LDL-C \geq 160$ мг/дл (4,14 ммоль/л) при скрининговом визите (неделя -3) и проходил лечение только статином, т. е. без дополнительной LMT, то исследователю необходимо сообщить о причине, по которой пациент не проходил вторую LMT. При фоновой LMT, в том числе статинами, исследовательские центры должны следовать национальной маркировке продукта для мониторинга безопасности и контроля пациентов.

Нутрицевтические продукты или безрецептурные терапевтические средства, которые могут оказывать влияние на уровни липидов, разрешали лишь в том случае, если их применяли в стабильной дозе в течение по меньшей мере 4 недель до скринингового визита, во время периода скрининга и продолжали принимать в ходе первых 24 недель периода двойного слепого лечения. После визита на 24 неделе изменение данных нутрицевтических продуктов или безрецептурных терапевтических средств разрешали, но в целом ее следует избегать. Примеры таких нутрицевтических продуктов или безрецептурных терапевтических средств включают омега-3-ненасыщенные жирные кислоты в дозах <1000 мг, растительные станола, такие как встречающиеся в бенеколе, льняном масле и подорожнике.

Пациенты должны получать стабильные максимально переносимые ежедневно регистрируемые дозы статинов с другой LMT или без нее в течение по меньшей мере 4 недель (6 недель для фенофибрата) до скринингового визита. На протяжении исследования пациенты должны неизменно получать такие стабильные максимально переносимые ежедневно регистрируемые дозы статинов с другой LMT или без нее. Начиная от скринингового визита (неделя-3) и вплоть до 24 недели периода двойного слепого лечения, не следует менять фоновую LMT. На протяжении этого времени не должны происходить коррекция дозы, прекращение или начало получения других статинов или другой LMT, кроме исключительных обстоятельств, при которых особая озабоченность (включая без ограничений опасные уровни триглицеридов, переданные центральной лабораторией) оправдывает такие изменения, на усмотрение исследователя.

При экстренной регистрации уровня $LDL-C$ на 24-недельном визите и позже, т.е. повышении уровня $LDL-C >25\%$ по сравнению с уровнем $LDL-C$ во время визита рандомизации в двух случаях подряд, исследователь должен убедиться, что не существовало никаких разумных объяснений недостаточного контроля уровня $LDL-C$ (таких как альтернативная медицинская причина, подобная применению кортикостероидов и т. п.) и, в частности, что: соблюдение диеты было соответствующим; соблюдение фоновой LMT было соответствующим; и исследуемый вид лечения происходил по плану. Если что-то из вышеперечисленного может разумно объяснить недостаточный контроль над уровнем $LDL-C$, исследователь должен предпринять соответствующую меру, т. е. придать особое значение абсолютной необходимости соблюдения лечения, если необходимо организовать специальное собеседование с квалифицированным специалистом по питанию, и обратить внимание на абсолютную необходимость соблюдения диеты, и вслепую выполнить оценку уровня $LDL-C$ в течение 1-2 месяцев. Если не была обнаружена ни одна из указанных выше причин, или если соответствующим действием не удалось снизить уровень $LDL-C$ ниже опасного значения, может быть введена неотложная терапия.

Если причины для повышения уровня $LDL-C$ выше порогового значения не найдены,

или если соответствующие меры не в состоянии снизить уровень LDL-C ниже порогового значения, может быть введена неотложная терапия. Оценка эффективности любых таких изменений будет основана на отсутствии критического порога при слепом исследовании липидов в следующем регулярно назначаемом лабораторном исследовании образца крови. Пациенты в соответствии с протоколом уже получили максимально переносимую дозу статина, так что вариант с повышением дозы статина или переходом не был возможным. Для дальнейшего понижения уровня LDL-C исследователь может рассмотреть вопрос о добавлении: ингибитора всасывания холестерина (эзетимиба) или секвестранта, связывающего желчные кислоты (смолы холестирамина и колестипола или колесевелама, невсасывающийся полимер). Также могут быть рассмотрены следующие виды липид-корректирующих средств: фибрат (Примечание: следует проявлять осторожность при комбинировании фибратов с другими, снижающими уровень холестерина лекарственными препаратами, такими как статины, из-за риска развития миопатии. При комбинировании фибратов со статином, фенофибрат является фибратом выбора, поскольку он не влияет на глюкуронидацию статина. Фибратом, разрешенным в соответствии с протоколом являлся фенофибрат); никотиновая кислота (ниацин) (Примечание: ниацин повышает уровень глюкозы в крови, но была показана его эффективность при модификации липидных нарушений у людей, страдающих диабетом, в случае поддержания контроля уровня глюкозы).

Таким образом, фоновая LMT не должна быть модифицирована от момента скрининга до визита последующего наблюдения. Тем не менее, до 24 недели, если достигаются подтвержденные опасные уровни TG, или если наблюдается превышение клинического порога (по усмотрению исследователя), в таком случае разрешается модификация фоновой LMT. Начиная с 24 недели, если достигаются подтвержденные опасные уровни TG, или если был достигнут критический порог LDL-C (и никакое другое разумное объяснение не существует), или если наблюдается превышение клинического порога (по усмотрению исследователя), в таком случае разрешается модификация фоновой LMT.

Женщины детородного возраста должны применять эффективный способ контрацепции в течение всего срока исследуемого вида лечения и на протяжении 10 недель после последней инъекции IMP (например, визит последующего наблюдения).

Запрещенные сопутствующие лекарственные препараты от первоначального скринингового визита до визита последующего наблюдения включали следующие: отличные от симвастатина, аторвастатина и розувастатина статины; фибраты, отличные от фенофибрата; и продукты на основе красного ферментированного риса.

Конечные точки исследования

Первичная конечная точка эффективности представляла собой процентное изменение рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 24 недели, которое определяли следующим образом: $100 \times (\text{рассчитанное значение LDL-C на 24 неделе} - \text{рассчитанное значение LDL-C на исходном уровне}) / \text{рассчитанное значение LDL-C на исходном уровне}$. Исходное рассчитанное значение уровня LDL-C представляло собой последний уровень LDL-C, полученный до первой инъекции IMP в двойном слепом исследовании. Рассчитанный уровень LDL-C на 24 неделе представлял собой уровень LDL-C, полученный во время интервала анализа на 24 неделе и во время основного периода оценки эффективности. Основной период оценки эффективности определяли как время от первой инъекции IMP в двойном слепом исследовании до 21 дня после последней инъекции IMP в двойном слепом исследовании или до верхней границы периода анализа на 24 неделе, в зависимости от того, что наступило раньше. Все рассчитанные значения

уровня LDL-C (плановые или внеплановые, натошак или не натошак) можно использовать для получения значения для первичной конечной точки эффективности, при необходимости, согласно вышеупомянутому определению.

Ключевыми вторичными конечными точками были: 1) процентное изменение рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 12 недели: подобные определение и правила как для первичной конечной точки эффективности, за исключением того, что рассчитанный уровень LDL-C на 12 неделе представлял собой уровень LDL-C, полученный в периоде анализа на 12 неделе и во время 12-недельного периода оценки эффективности. 12-недельный период оценки эффективности определяли как время от первой инъекции IMP в двойном слепом исследовании до 6 визита с дополнительным звонком в IVRS или до 21 дня после последней инъекции IMP в двойном слепом исследовании, в зависимости от того, что наступило раньше. Образцы крови, собранные в день 6 визита с дополнительным звонком в IVRS, считали образцами до повышения дозы; 2) процентное изменение уровня Apo B от исходного уровня к 24 неделе, с применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 3) процентное изменение уровня не-HDL-C от исходного уровня к 24 неделе, с применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 4) процентное изменение уровня общего-C от исходного уровня к 24 неделе, с применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 5) процентное изменение уровня Apo B от исходного уровня к 12 неделе, с применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня к 12 неделе; 6) процентное изменение уровня не-HDL-C от исходного уровня к 12 неделе, с применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня к 12 неделе; 7) процентное изменение уровня общего-C от исходного уровня к 12 неделе, с применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня к 12 неделе; 8) процентное изменение рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня к 52 неделе, с применением определений и правил, которые были подобны таковым для первичной конечной точки с замещением 24 недели 52 недель. Следует отметить, что 52-недельный период эффективности определяли как время от первой инъекции IMP в двойном слепом исследовании до 21 дня после последней инъекции IMP в двойном слепом исследовании или до верхней границы периода анализа на 52 неделе, в зависимости от того, что наступило раньше; 9) долю пациентов, достигающих целевого уровня LDL-C на 24 неделе, т.е. LDL C <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) в случае предшествующего CVD или <100 мг/дл (2,59 ммоль/л) для пациентов без случая CVD, определяли как: (число пациентов, рассчитанное значение LDL-C у которых на 24 неделе достигает целевого уровня LDL-C/число пациентов в ([выборке mITT] - с изменениями назначенного лечения)*100, при этом используют определение и правила, применяемые для первичной конечной точки; 10) доля пациентов, достигающих уровня LDL-C <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) на 24 неделе; 11) процентное изменение уровня Lp(a) от исходного уровня к 24 неделе, с применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 12) процентное изменение уровня HDL-C от исходного уровня к 24 неделе, с применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 13) процентное изменение уровня HDL-C от исходного уровня к 12 неделе, с применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня к 12 неделе; 14) процентное изменение уровня Lp(a) от исходного уровня к 12 неделе, с применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного

уровня к 12 неделе; 15) процентное изменение уровня TG натошак от исходного уровня к неделе 24, с применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 16) процентное изменение уровня TG натошак от исходного уровня к 12 неделе, с применением подобных определений и правил как для процентного изменения

5 рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня к 12 неделе; 17) процентное изменение уровня Apo A-1 от исходного уровня к 24 неделе, с применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; и 18) процентное изменение уровня Apo A-1 от исходного уровня к 12 неделе, с применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня к

10 12 неделе.

Другими вторичными конечными точками были: 1) процентное изменение рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня к 78 неделе, с применением определений и правил, которые были подобны таковым для первичной конечной точки с замещением 24 недели 78 недель. 78-недельный период эффективности определяли

15 как время от первой инъекции IMP в двойном слепом исследовании до 21 дня после последней инъекции IMP в двойном слепом исследовании или до верхней границы периода анализа на 78 неделе, в зависимости от того, что наступило раньше; 2) доля пациентов, достигающих целевого уровня LDL-C на 12, 52 и 78 неделе, т.е. LDL C <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) в случае предшествующего CVD или <100 мг/дл (2,59 ммоль/л) для

20 пациентов без случая CVD; 3) доля пациентов, достигающих уровня LDL-C <100 мг/дл (2,59 ммоль/л) на 24 неделе; 4) доля пациентов, достигающих уровня LDL-C <100 мг/дл (2,59 ммоль/л) на 12 неделе; 5) доля пациентов, достигающих уровня LDL-C <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) на 12 неделе; 6) абсолютное изменение рассчитанного уровня LDL-C (мг/дл и ммоль/л) от исходного уровня к 12, 24, 52 и 78 неделям; 7) процентное изменение

25 уровня Apo B, не-HDL-C, общего-C, Lp (a), HDL-C, уровня TG натошак и Apo A-1 от исходного уровня к 52 и 78 неделям; 8) изменение уровня Apo B/Apo A-1 от исходного уровня к 12, 24, 52 и 78 неделям; 9) доля пациентов с уровнем Apo B <80 мг/дл (0,8 г/л) к 12, 24, 52 и 78 неделям; 10) доля пациентов с уровнем не-HDL-C <100 мг/дл к 12, 24, 52 и 78 неделям; и 11) доля пациентов с рассчитанным уровнем LDL-C <70 мг/дл (1,81

30 ммоль/л) и/или $\geq 50\%$ снижение в рассчитанном уровне LDL-C (если рассчитанный уровень LDL-C ≥ 70 мг/дл [1,81 ммоль/л]) к 12, 24, 52 и 78 неделям.

Другими конечными точками были: оценка уровня антител к алирокумабу, уровня высокочувствительного С-реактивного белка, уровня гликозилированного гемоглобина A1c, опросник EQ-5D, фармакогенетика и фармакокинетика. Оценка антител к

35 алирокумабу предусматривает оценку статуса антител (положительный/отрицательный) и титра антител. Образцы сыворотки крови для определения антител к алирокумабу собирали периодически на протяжении всего исследования. Первый запланированный забор образцов выполняли во время визита рандомизации до инъекции IMP (перед введением дозы). У пациентов, которые имеют титр антитела к алирокумабу,

40 составляющий 240 или выше, при визите последующего наблюдения, будут отбирать дополнительную пробу(ы) на антитела через 6-12 месяцев после последней дозы и впоследствии приблизительно каждые 3-6 месяцев до тех пор, пока титр не опустится ниже 240. Процентное изменение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) измеряли на исходном уровне и 24, 52 и 78 неделях. EQ-5D представляет собой

45 стандартизованную меру измерения состояния здоровья, разработанную группой EuroQoI для обеспечения простого общего измерения состояния здоровья для клинической и экономической оценки. EQ-5D как мера измерения качества жизни, связанного со здоровьем, определяет здоровье с точки зрения 5 показателей:

подвижность, самообслуживание, обычная деятельность, боль/дискомфорт и тревожность/депрессия. Каждый показатель может соответствовать одному из трех ответов (3 порядковых уровня серьезности): "отсутствие проблем" (1); "некоторые проблемы" (2); "тяжелые проблемы" (3); Общее состояние здоровья определяется как 5-значное число. Состояние здоровья, определяемое 5-мерной классификацией может быть преобразовано в соответствующий индекс оценивания, который количественно оценивает состояние здоровья, где 0 означает 'смерть' и 1 означает "прекрасное здоровье".

Процедуры исследования

Для всех визитов после дня 1/0 недели (визита рандомизации) был допустим временной интервал, состоящий из определенного количества дней. Период интервала для визитов в 12 и 24 недели составлял ± 3 дня, в 52 и 78 недели он составлял ± 5 дней, а для всех остальных визитов в исследовательский центр он составлял ± 7 дней в течение периода двойного слепого лечения и периода последующего наблюдения. Для визита рандомизации (день 1/неделя 0) был допустим период интервала, составляющий +3 дня, а для скринингового визита, во время которого проходило обучение проведению инъекций (неделя -1), он составлял ± 7 дней. Для всех визитов после дня 1/визита рандомизации, если дата одного визита изменена, то следующий визит должен происходить в соответствии с исходной схемой.

Безопасность

Случаи вызванных лечением нежелательных явлений (TEAE), сообщенные пациентом или отмеченные исследователем, серьезные нежелательные явления (SAE), TEAE, приводящие к прекращению лечения, АЕ представляющие особый интерес (локальные реакции в месте инъекции, аллергические явления, выбранные неврологические явления и сердечно-сосудистые явления с результатом экспертной оценки), случаи PCSA (потенциально клинически значимых отклонений) в параметрах лабораторных исследований, поисковый анализ для пациентов с 2 последовательно рассчитанными уровнями LDL-C < 25 мг/дл ($< 0,65$ ммоль/л) и в отношении изменений в контроле уровня глюкозы в крови, в том числе диабета.

Статистические методики

Определение размера выборки:

Общий размер выборки, составляющий 45 пациентов (30, принимающих алирокумаб, и 15, принимающих плацебо) имел 95% мощность для определения различий в среднем процентном изменении уровня LDL-C на 30% с 0,05 двусторонним уровнем значимости, и при этом предполагают общее стандартное отклонение 25%, и что все эти 45 пациентов имеют оцениваемую первичную конечную точку. Тем не менее, в соответствии с нормативными требованиями по всей программе, размер выборки был увеличен для оценки безопасности приема алирокумаба. Для того, чтобы получить 225 пациентов, принимающих алирокумаб на протяжении 12 месяцев данного исследования, и предполагая при этом отсев на уровне 10% по сравнению с первым 3-месячным периодом и отсев на уровне 20% в течение оставшегося 9-месячного периода, окончательный общий размер выборки был увеличен до 471 с рандомизационным соотношением 2:1 (алирокумаб 314: плацебо 157).

Временные рамки анализов

Анализ первой стадии включал конечные точки эффективности до 52 недели (окончательный анализ эффективности) и промежуточный анализ безопасности, который выполняли с использованием всех данных безопасности, полученных до общей даты завершения исследования (последний визит пациента на 52 неделе). Анализ данных по

липидам после 52 недели был описательным. Эти результаты представлены в данном документе.

Анализ второй стадии (окончательный анализ) будет проводиться в конце исследования и будет состоять из окончательного анализа конечных точек эффективности до 78 недели и окончательного анализа безопасности.

Популяции для анализа

Популяцией для анализа первичной эффективности была популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения (ITT), определенная как все рандомизированные пациенты, которые имели подлежащую оценке первичную конечную точку, другими словами, имеющие доступное значение рассчитанного исходного уровня LDL-C и по меньшей мере одно доступное значение рассчитанного уровня LDL-C в пределах одного из периодов анализа до 24 недели (включая все рассчитанные уровни LDL-C в ходе лечения и во время перерывов в лечении).

Популяцией для анализа вторичной эффективности была модифицированная популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения (mITT), определенная как все рандомизированные пациенты, которые принимали по меньшей мере одну дозу или часть дозы экспериментального медицинского продукта (IMP) двойного слепого исследования и которые имели доступное значение рассчитанного уровня LDL-C на исходном уровне и по меньшей мере одно значение в пределах одного из периодов анализа вплоть до 24 недели во время периода лечения для оценки эффективности. Период лечения для оценки эффективности определяли как время от момента первой инъекции IMP двойного слепого исследования до 21 дня после последней инъекции двойного слепого исследования.

Популяция для оценки безопасности включала всех рандомизированных пациентов, которые получали по меньшей мере одну дозу или часть дозы IMP двойного слепого исследования.

Анализ эффективности

Первичные анализы конечных точек эффективности проводили с применением подхода ITT (на основании популяции ITT, определенной выше), включая все данные по уровням липидов, независимо от того, продолжал ли пациент терапию или нет. Это соответствовало оцениваемым величинам ITT, определенным для первичных и ключевых вторичных конечных точек. Кроме того, анализы также проводили с применением подхода на основе пациентов, получающих лечение (на основании популяции mITT, определенной выше), включая данные по уровням липидов, собранным в течение периода лечения для оценки эффективности. Это соответствовало оцениваемым величинам анализа у пациентов, получающих лечение, для ключевых вторичных конечных точек.

С помощью подхода ITT анализировали всех пациентов, независимо от соблюдения ими схемы лечения; с помощью него оценивали пользу стратегии лечения, и он отражает максимально возможный эффект для популяции пациентов. С помощью подхода на основе пациентов, получающих лечение, анализировали эффект лечения, ограниченный периодом, в ходе которого пациенты фактически получали лечение. С помощью него оценивали пользу, которую позволило бы достичь лечение у пациентов, соблюдающих схему лечения до рассматриваемого момента времени.

Анализ эффективности выполняли в соответствии с лечением согласно рандомизации.

Все измерения, запланированные или незапланированные, натошак или не натошак, относили к периодам анализа с целью обеспечения оценки для моментов времени с 4

недели до 78 недели.

Принимая во внимание анализ первичной эффективности (подход ИТТ), процентное изменение рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 24 недели анализировали с применением подхода модели со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM). Применяли все данные, полученные после исходного уровня, доступные для периодов анализа с 4 недели до 52 недели, и недостающие данные учитывали при помощи MMRM. Модель включала фиксированные категориальные эффекты группы лечения (плацебо по сравнению с алирокумабом), типические группы рандомизации (как с помощью IVRS), момент времени (с 4 недели до 52 недели), взаимосвязь лечение-момент времени и взаимосвязь типическая группа-момент времени, а также непрерывные фиксированные ковариаты значения исходного уровня LDL-C и взаимосвязь значение исходного уровня-момент времени. Данная модель обеспечивала скорректированные относительно исходного уровня оценки средних значений, полученных методом наименьших квадратов (средние значения LS), на 24 неделе для обеих групп лечения с их соответствующими стандартными ошибками и 95% доверительными интервалами. Для сравнения группы алирокумаба с группой плацебо использовали соответствующее противопоставляющее утверждение для тестирования отличий данных оценок при 5% альфа-уровне значимости.

Определяли иерархическую процедуру для тестирования ключевых вторичных конечных точек при контроле множественных сравнений (с применением приведенного выше порядка ключевых вторичных конечных точек). Первая ключевая вторичная конечная точка представляла собой процентное изменение рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 24 недели с применением подхода на основе пациентов, получающих лечение.

Непрерывные вторичные переменные, предположительно имеющие нормальное распределение (т. е. уровни липидов, отличных от TG и Lp(a)), анализировали с применением такой же модели MMRM, как для первичной конечной точки. Непрерывные конечные точки, предположительно имеющие ненормальное распределение (т. е. уровни TG и Lp(a)), анализировали с применением подхода множественного восстановления для обработки пропущенных значений с последующим применением модели устойчивой регрессии с конечной точкой, представляющей интерес, в качестве переменной отклика с применением М-оценки (с применением процедуры SAS ROBUSTREG), с группой лечения, типическими группами рандомизации (согласно IVRS) и соответствующим значением(значениями) исходного уровня в качестве эффектов для сравнения эффектов лечения. Обеспечивали объединенную оценку среднего значения в обеих группах лечения, а также различия данных оценок с их соответствующими SE, 95% CI и р-значением (посредством процедуры SAS MIANALYZE).

Бинарные вторичные конечные точки эффективности анализировали с применением подхода множественного восстановления для обработки пропущенных значений с последующей стратифицированной логистической регрессией, с группой лечения в качестве основного эффекта и соответствующим(соответствующими) значением(значениями) исходного уровня в качестве ковариаты, при стратификации по факторам рандомизации (согласно IVRS). Обеспечивали объединенные оценки соотношения шансов в сравнении с плацебо, 95% CI и р-значение (посредством процедуры SAS MIANALYZE).

Анализ безопасности

Анализ безопасности были описательными, их проводили на популяции для оценки безопасности согласно фактически полученному лечению. Анализ безопасности был

сосредоточен на периоде появления ТЕАЕ, который определяли как время от первой дозы IMP двойного слепого исследования вплоть до 70 дней после последней инъекции двойного слепого исследования. ТЕАЕ, которое развилось, ухудшилось или становилось серьезным, или PCSA, возникшая после включения пациента в открытое расширенное исследование (LTS13643), не считались произошедшими в период появления ТЕАЕ. Период появления ТЕАЕ ограничивали общей датой завершения исследования.

Результаты

Исследуемые пациенты

Учет пациентов

Из 486 рандомизированных пациентов (323 пациента и 163 пациента в группах, принимающих алирокумаб и плацебо, соответственно), один пациент из группы, принимающей алирокумаб, не проходил лечение и, таким образом, не был включен в популяцию для оценки безопасности. Этот пациент также был исключен из популяции ITT (не было значения LDL-C в пределах одного из периодов анализа до 24 недели, поскольку пациент отозвал свое согласие в 1 день).

Два рандомизированных пациента из группы, принимающей алирокумаб, были исключены из популяции mITT (одного пациента исключили из популяции ITT, и у одного пациента отсутствовало значение LDL-C в пределах одного из периодов анализа до 24 недели, в течение периода лечения для оценки эффективности).

Таблица 3 популяции для анализа

	Плацебо	Алирокумаб 75 мг Q2W/повышение до 150 мг Q2W	Всего
Рандомизированная популяция	163 (100%)	323 (100%)	486 (100%)
Популяции для оценки эффективности			
Популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения (ITT)	163 (100%)	322 (99,7%)	485 (99,8%)
Модифицированная популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения (mITT)	163 (100%)	321 (99,4%)	484 (99,6%)
Популяция для оценки безопасности	163	322	485
Примечание: данные пациентов из популяции для оценки безопасности сведены в таблицу в соответствии с фактически полученным лечением (как получавшие лечение). Для остальных популяций данные пациентов сводили в таблицу в соответствии с их лечением, назначенным при рандомизации.			

В группе алирокумаба среди 311 пациентов, которые получили по меньшей мере одну инъекцию после 12 недели, 135 (43,4%) пациента получали автоматическое повышение дозы на 12 неделе от 75 мг алирокумаба Q2W до 150 мг Q2W слепым способом.

Распределение для исследования

Распределение для исследования, воздействие и анализы безопасности оценивали с использованием всех данных вплоть до общей даты завершения исследования (определенной как дата последнего визита пациента на 52 неделе). Следовательно, данный анализ первой стадии включает данные после 52 недели и до 78 недели или до визита последующего наблюдения для некоторых пациентов.

Всего было 7 (1,4%) рандомизированных пациентов, которые завершили 78-недельный период лечения с двойным слепым исследованием и 424 (87,2%) рандомизированных пациента, которые продолжали лечение во время даты завершения анализа первой стадии. Введение IMP двойного слепого исследования преждевременно прекратили до наступления 78 недели 18 (11,0%) рандомизированных пациента в группе плацебо и 36 (11,1%) рандомизированный пациент в группе алирокумаба. Основными причинами

для прекращения исследуемого вида лечения были нежелательные явления и другие причины.

Кроме того, среди этих пациентов, 34 (10,5%) рандомизированных пациентов преждевременно прекратили прием двойного слепого IMP до визита на 52 неделе в группе алирокумаба и 15 (9,2%) в группе плацебо.

В этом анализе первой стадии окончательные результаты доступны для первичной конечной точки эффективности в 24 неделю и ключевых вторичных конечных точек эффективности, оцениваемых в 12 неделю, 24 неделю и 52 неделю. Первичная конечная точка была пропущена для 46 пациентов при визите на 24 неделе по следующим причинам: 18 образцов не были собраны из-за преждевременного прекращения исследования, 14 образцов были собраны за пределами периодов анализа, 4 недостающих образцов были собраны во время визита на 24 неделе и 10 образцов были собраны, но измерения не могли быть осуществлены (липемия, недостаточное количество, уровень TG > 400 мг/дл [$> 4,52$ ммоль/л], утеря образца...).

Демографические, исходные и обобщенные характеристики популяции

Демографические характеристики, характеристики заболеваний и параметры уровней липидов на исходном уровне были похожи у группы алирокумаба при сравнении с группой плацебо (см. таблицу 4). 486 пациентов с heFH, диагностированным на основании генотипирования (39%) или WHO, или на основании критерия Саймона Брума (61%), рандомизировали (2:1) в отношении алирокумаба (дозу 75 мг Q2W потенциально повышали до 150 мг Q2W) или плацебо (323 против 163, соответственно). Половина участников рандомизированной популяции (51%) имела в анамнезе по меньшей мере один случай коронарного заболевания сердца (CHD) или несколько факторов риска CHD, которые определяли таких пациентов как пациентов с очень высоким риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Демографические характеристики, характеристики заболеваний и параметры уровней липидов на исходном уровне были похожи у группы алирокумаба при сравнении с группой плацебо. Всех пациентов лечили статином, 82% получали дозу, определяемую как высокая доза статина (от 40 до 80 мг аторвастатина ежедневно или от 20 до 40 мг розувастатина ежедневно) и 57% получали эзетимиб в дополнение к статину. Рассчитанное среднее значение (SD) уровня LDL-C на исходном уровне составляло 144,6 (49,7) мг/дл [3,75 (1,29) ммоль/л].

Период проведения инъекций был аналогичным для всех групп лечения со средним значением периода проведения, составлявшим 59 недель. В группе алирокумаба среди 311 пациентов, которые получали по меньшей мере одну инъекцию после 12 недели, 135 (43,4%) пациента получали автоматическое повышение дозы на 12 неделе с 75 мг алирокумаба Q2W до 150 мг Q2W слепым способом.

Таблица 4 - Исходные характеристики популяции пациентов с FHI

Характеристика	Алирокумаб (N=323)	Плацебо (N=163)
Диагноз heFH [†] , % (n)	39,9% (129)	38,0% (62)
Генотипирование	59,8% (193)	62,0% (101)
Клинические критерии		
Возраст, среднее значение (SD), лет	52,1 (12,9)	51,7 (12,3)
Мужской	55,7% (180)	57,7% (94)
Расовая принадлежность, белые	92,9% (300)	88,3% (144)
BMI, среднее значение (SD), кг/м ²	29,0 (4,6)	30,0 (5,4)
История CHD	45,5% (147)	47,9% (78)
Эквиваленты риска возникновения CHD [†]	16,7% (54)	15,3% (25)
Активный курильщик	12,1% (39)	18,4% (30)
Гипертензия	43,0% (139)	43,6% (71)

Сахарный диабет 2 типа	9,6% (31)	15,3% (25)
------------------------	-----------	------------

% (N) пациентов, если не указано Все пациенты, на фоне терапии с максимально переносимой дозой статинов ± другой липид-корректирующей терапией. [†] Диагноз heFH должен быть поставлен либо на основании генотипирования, либо по клиническим критериям. Для тех пациентов, которых не генотипировали, клинический диагноз мог быть основан либо на критериях Саймона Брума с критерием для определенной FH, либо на критериях WHO/Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений с показателем > 8 пунктов. В случае FH I, одного пациента относили к категории "вероятная" FH по клиническим критериям - результаты генотипирования для данного пациента находятся в стадии обработки.

Таблица 5 характеристики заболеваний и другие соответствующие данные на исходном уровне - рандомизированная популяция

	Плацебо (N=163)	Алирокумаб 75 мг Q2W/повышение до 150 мг Q2W (N=323)	Всего (N=486)
Тип гиперхолестеринемии			
Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (heFH)	163 (100%)	323 (100%)	486 (100%)
Гиперхолестеринемия несемейного происхождения (не-FH)	0	0	0
Время от постановки диагноза гиперхолестеринемия (лет)			
Число	163	323	486
Среднее значение (SD)	13,28 (11,38)	12,19 (11,38)	12,55 (11,38)
Медиана	9,43	8,82	9,03
Минимум: максимум	0,0: 42,6	0,0: 60,7	0,0: 60,7
Подтверждение диагноза на основе генотипирования	62 (38,0%)	129 (39,9%)	191 (39,3%)
с помощью критериев WHO/Саймона Брума ^a	101 (62,0%)	193 (59,8%)	294 (60,5%)

^a для диагноза heFH, не подтвержденного с помощью генотипирования.

Примечание: во время скрининга одного пациента исключили на основании клинических критериев с показателем 8 пунктов для критериев WHO. Поскольку клинические показатели характеризуют у пациента возможное наличие heFH, а не подтвержденное, генотипирование проводят для того, чтоб подтвердить статус heFH, но данные результаты все еще находятся в стадии обработки.

Таблица 6 сердечно-сосудистые нарушения в анамнезе и распределение факторов риска

Характеристика	Алирокумаб (N=323)	Плацебо (N=163)
История CHD	45,5% (147)	47,9% (78)
Острый MI	22,0% (71)	26,4% (43)
Бессимптомный MI	2,5% (8)	1,2% (2)
Нестабильная стенокардия	11,1% (36)	15,3% (25)
Коронарная реваск.	31,6% (102)	34,4% (56)
Другое клинически значимое CHD	26,9% (87)	29,4% (48)
Эквиваленты риска возникновения CHD	16,7% (54)	15,3% (25)
Ишемический инсульт	4,0% (13)	1,8% (3)
Заболевание периферических артерий	2,8% (9)	2,5% (4)
Умеренное CKD	6,2% (20)	5,5% (9)
Диабет+2 или более факторов риска	5,9% (19)	6,1% (10)

% (N) пациентов помимо указанных. Все пациенты на фоне терапии с максимально переносимой дозой статинов ± другой липид-корректирующей терапией.

Таблица 7 фоновая LMT при рандомизации - рандомизированная популяция

		Плацебо (N=163)	Алирокумаб 75 мг Q2W/повыше- ние до 150 мг Q2W (N=323)	Всего (N=486)
5	Любой статин	163 (100%)	323 (100%)	486 (100%)
	Прием статина в высоко-интенсивной дозе	135 (82,8%)	261 (80,8%)	396 (81,5%)
	Ежедневная доза аторвастатина (мг)	64 (39,3%)	113 (35,0%)	177 (36,4%)
	10	1 (0,6%)	3 (0,9%)	4 (0,8%)
	20	2 (1,2%)	7 (2,2%)	9 (1,9%)
10	40	23 (14,1%)	23 (7,1%)	46 (9,5%)
	80	38 (23,3%)	77 (23,8%)	115 (23,7%)
	Другие дозы	0	3 (0,9%)	3 (0,6%)
	Ежедневная доза розувастатина (мг)	81 (49,7%)	172 (53,3%)	253 (52,1%)
	5	4 (2,5%)	7 (2,2%)	11 (2,3%)
	10	2 (1,2%)	5 (1,5%)	7 (1,4%)
15	20	19 (11,7%)	44 (13,6%)	63 (13,0%)
	40	55 (33,7%)	116 (35,9%)	171 (35,2%)
	Другие дозы	1 (0,6%)	0	1 (0,2%)
	Ежедневная доза симвастатина (мг)	18 (11,0%)	38 (11,8%)	56 (11,5%)
	10	2 (1,2%)	2 (0,6%)	4 (0,8%)
	20	1 (0,6%)	5 (1,5%)	6 (1,2%)
20	40	10 (6,1%)	25 (7,7%)	35 (7,2%)
	80	3 (1,8%)	6 (1,9%)	9 (1,9%)
	Другие дозы	2 (1,2%)	0	2 (0,4%)
	Любая LMT, отличная от статинов ^a	107 (65,6%)	198 (61,3%)	305 (62,8%)
25	Любая LMT, отличная от нутрицевтических про- дуктов	105 (64,4%)	192 (59,4%)	297 (61,1%)
	Эзетимиб	97 (59,5%)	180 (55,7%)	277 (57,0%)
	Нутрицевтические продукты	8 (4,9%)	20 (6,2%)	28 (5,8%)
^a совместно со статинами или без них. Статин в высокой дозе соответствует аторвастатину в дозе, составляющей 40-80 мг, ежедневно или розувастатину в дозе, состав- ляющей 20-40 мг, ежедневно.				

30 **Таблица 8 параметры эффективности липидного обмена на исходном уровне -
обобщенные результаты количественной оценки в стандартных единицах -
рандомизированная популяция**

		Плацебо (N=163)	Алирокумаб 75 мг Q2W/повыше- ние до 150 мг Q2W (N=323)	Всего (N=486)
35	Рассчитанный уровень LDL-C (мг/дл)			
	Число	163	323	486
	Среднее значение (SD)	144,4 (46,8)	144,8 (51,1)	144,6 (49,7)
	Медиана	138,0	135,0	135,5
40	Q1: Q3	112,0: 166,0	112,0: 163,0	112,0: 165,0
	Минимум: максимум	66: 354	39: 384	39: 384
	Измеренный уровень LDL-C (мг/дл)			
	Число	140	272	412
	Среднее значение (SD)	140,0 (43,5)	140,2 (49,7)	140,1 (47,6)
	Медиана	135,0	130,5	132,0
45	Q1: Q3	111,0: 164,0	108,0: 159,5	108,5: 161,0
	Минимум: максимум	68: 356	37: 378	37: 378
	Уровень не-HDL-C (мг/дл)			
	Число	163	323	486

5	Среднее значение (SD)	169,6 (50,6)	170,3 (54,6)	170,1 (53,3)
	Медиана	161,0	158,0	160,0
	Q1: Q3	132,0: 195,0	134,0: 198,0	133,0: 196,0
	Минимум: максимум	78: 390	58: 426	58: 426
	Уровень общего-С (мг/дл)			
10	Число	163	323	486
	Среднее значение (SD)	217,6 (50,3)	221,1 (54,3)	219,9 (53,0)
	Медиана	210,0	212,0	211,0
	Q1: Q3	185,0: 240,0	184,0: 244,0	185,0: 243,0
	Минимум: максимум	137: 445	123: 482	123: 482
15	Уровень HDL-С (мг/дл)			
	Число	163	323	486
	Среднее значение (SD)	48,0 (14,4)	50,8 (15,7)	49,8 (15,3)
	Медиана	45,0	47,0	46,5
	Q1: Q3	36,0: 56,0	39,0: 59,0	38,0: 58,0
20	Минимум: максимум	24: 116	22: 115	22: 116
	Уровень TG натошак (мг/дл)			
	Число	163	323	486
	Среднее значение (SD)	126,5 (62,9)	128,4 (66,7)	127,8 (65,4)
	Медиана	111,0	113,0	112,0
25	Q1: Q3	85,0: 151,0	82,0: 153,0	83,0: 152,0
	Минимум: максимум	45: 431	35: 566	35: 566
	Уровень липопroteина-(а) (мг/дл)			
	Число	161	317	478
	Среднее значение (SD)	47,2 (51,6)	51,7 (50,2)	50,2 (50,7)
30	Медиана	23,0	34,0	28,0
	Q1: Q3	8,0: 72,0	12,0: 82,0	11,0: 80,0
	Минимум: максимум	2: 223	2: 229	2: 229
	Уровень Аро-В (мг/дл)			
	Число	161	317	478
35	Среднее значение (SD)	113,4 (28,5)	114,4 (30,8)	114,1 (30,0)
	Медиана	109,0	108,0	109,0
	Q1: Q3	94,0: 128,0	94,0: 130,0	94,0: 129,0
	Минимум: максимум	64: 249	45: 250	45: 250
	Уровень Аро-А1 (мг/дл)			
40	Число	161	317	478
	Среднее значение (SD)	137,6 (27,2)	142,8 (27,4)	141,1 (27,4)
	Медиана	134,0	138,0	137,0
	Q1: Q3	121,0: 151,0	124,0: 158,0	122,0: 155,0
	Минимум: максимум	84: 292	79: 278	79: 292
45	Уровень Аро-В/уровень Аро-А1 (соотношение)			
	Число	161	317	478
	Среднее значение (SD)	0,859 (0,292)	0,830 (0,269)	0,839 (0,277)
	Медиана	0,810	0,780	0,800
	Q1: Q3	0,640: 0,990	0,650: 0,960	0,650: 0,970
	Минимум: максимум	0,36: 2,42	0,26: 1,84	0,26: 2,42
	Уровень общего-С/уровень HDL-С (соотношение)			
	Число	163	323	486
	Среднее значение (SD)	4,907 (1,838)	4,707 (1,756)	4,774 (1,785)

Медиана	4,658	4,321	4,444
Q1: Q3	3,661: 5,658	3,537: 5,649	3,542: 5,649
Минимум: максимум	1,86: 13,64	1,73: 15,14	1,73: 15,14

Примечание: измеренный уровень LDL-C оценивали посредством способа количественного определения бета-липопротеинов.

Сбор данных по измеренным уровням LDL-C не планировали в начальном протоколе, и он был добавлен в измененной версии. Следовательно, значения измеренного уровня LDL-C доступны для меньшего количества пациентов по сравнению со значениями рассчитанного уровня LDL-C.

Дозировка и длительность

Период проведения инъекций был аналогичным для всех групп лечения со средним значением периода проведения, составлявшим 59 недель.

В группе алирокумаба среди 311 пациентов, которые получали по меньшей мере одну инъекцию после 12 недели, 135 (43,4%) пациентов получали автоматическое повышение дозы с 75 мг Q2W до 150 мг Q2W на 12 неделе слепым способом.

Эффективность

Первичная конечная точка эффективности

Анализ ITT включает все значения рассчитанного уровня LDL-C, полученные у пациентов, получающих лечение, и у пациентов, не получающих лечение, вплоть до 52 недели. Анализ первичной конечной точки (процентное изменение рассчитанных уровней LDL-C от исходного уровня до 24 недели) представлен на основе модели MMRM в отношении популяции ITT с использованием показателей средних значений, определенных методом наименьших квадратов, на 24 неделе. Для тридцати двух (9,9%) пациентов в группе алирокумаба и 14 (8,6%) пациентов в группе плацебо не были получены значения рассчитанных уровней LDL-C на 24 неделе. Эти недостающие значения учитывали при помощи модели MMRM.

Результаты анализа первичной конечной точки представлены в **таблице 9**, в ммоль/л и мг/дл.

Анализ первичной эффективности

Наблюдали статистически значимое снижение процентного изменения уровня LDL-C от исходного уровня до 24 недели в группе алирокумаба (среднее значение, определенное методом наименьших квадратов, в сравнении со значением исходного уровня - 48,8%) в сравнении с группой плацебо (среднее значение, определенное методом наименьших квадратов, по сравнению с исходным уровнем 9,1%) (различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, по сравнению с плацебо -57,9%, $p < 0,0001$). В группе алирокумаба снижение уровня LDL-C от исходного уровня наблюдали с 4 недели и на протяжении всего исследования до 78 недели (см. **Фигуру 2** и **Таблицу 10**).

Таблица 9 процентное изменение от исходного уровня у рассчитанных уровней LDL-C на 24 неделе: MMRM - анализ ITT - популяция ITT

Рассчитанные уровни холестерина LDL	Плацебо (N=163)	Алирокумаб 75 мг Q2W/повышение до 150 мг Q2W (N=322)
Исходный уровень (ммоль/л)		
Число	163	322
Среднее значение (SD)	3,739 (1,213)	3,748 (1,326)
Медиана	3,574	3,497
Минимум: максимум	1,71: 9,17	1,01: 9,95
Исходный уровень (мг/дл)		

	Число	163	322
	Среднее значение (SD)	144,4 (46,8)	144,7 (51,2)
	Медиана	138,0	135,0
	Минимум: максимум	66: 354	39: 384
5	Процентное изменение от исходного уровня на 24 неделе (%)		
	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов (SE)	9,1 (2,2)	-48,8 (1,6)
	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов (SE), в сравнении с плацебо		-57,9 (2,7)
	95% CI		(от -63,3 до -52,6)
10	p-значение в сравнении с плацебо		<0,0001*
15	Примечание: средние значения, определенные методом наименьших квадратов, стандартные ошибки (SE) и p-значение, полученные из анализа на основе MMRM (модели со смешанными эффектами для повторных измерений). Модель включает фиксированные категориальные эффекты группы лечения, типические группы рандомизации, согласно IVRS, момент времени, взаимосвязь лечение-момент времени и типическая группа-момент времени, а также непрерывные фиксированные ковариаты значения рассчитанного исходного уровня LDL-C и взаимосвязь значение рассчитанного исходного уровня LDL-C-момент времени. Модель MMRM и описание исходного уровня проводили в отношении пациентов со значением на исходном уровне и значением после исходного уровня по меньшей мере в одном из периодов анализа, используемых в модели. За p-значением следует *, если оно является статистически значимым согласно фиксированному иерархическому подходу, применяемому для обеспечения строгого контроля общего показателя ошибки I рода на уровне 0,05.		

Таблица 10 рассчитанные уровни LDL-C в зависимости от времени - анализ ИТТ - популяция ИТТ

20			Плацебо (N=163)			Алирокумаб 75 мг Q2W/повышение до 150 мг Q2W (N=322)	
	Рассчитанный уровень LDL-C	Значение	Изменение от исходного уровня	Процентное изменение от исходного уровня	Значение	Изменение от исходного уровня	Процентное изменение от исходного уровня
25	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов (SE), (ммоль/л)						
	Исходный уровень ^a	3,739 (0,095)	н.д.	н.д.	3,748 (0,074)	н.д.	н.д.
	4 неделя	3,819 (0,070)	0,074 (0,070)	4,3 (2,1)	1,996 (0,050)	-1,749 (0,050)	-46,7 (1,5)
	8 неделя	3,805 (0,073)	0,059 (0,073)	3,6 (1,8)	1,986 (0,052)	-1,759 (0,052)	-46,4 (1,3)
30	12 неделя	3,898 (0,074)	0,153 (0,074)	5,7 (2,0)	2,078 (0,053)	-1,668 (0,053)	-43,5 (1,4)
	16 неделя	3,892 (0,080)	0,147 (0,080)	5,6 (2,1)	1,763 (0,057)	-1,982 (0,057)	-51,7 (1,5)
	24 неделя	4,029 (0,084)	0,284 (0,084)	9,1 (2,2)	1,846 (0,060)	-1,899 (0,060)	-48,8 (1,6)
	36 неделя	3,965 (0,091)	0,220 (0,091)	8,5 (2,4)	1,997 (0,066)	-1,748 (0,066)	-45,1 (1,8)
	52 неделя	4,000 (0,092)	0,255 (0,092)	9,0 (2,6)	1,925 (0,066)	-1,821 (0,066)	-47,1 (1,9)
	64 неделя	3,947 (0,086)			1,962 (0,063)		
35	78 неделя	4,082 (0,101)			2,177 (0,073)		
	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов (SE), (мг/дл)						
40	Исходный уровень ^a	144,4 (3,7)	н.д.	н.д.	144,7 (2,9)	н.д.	н.д.
	4 неделя	147,5 (2,7)	2,9 (2,7)	4,3 (2,1)	77,1 (1,9)	-67,5 (1,9)	-46,7 (1,5)
	8 неделя	146,9 (2,8)	2,3 (2,8)	3,6 (1,8)	76,7 (2,0)	-67,9 (2,0)	-46,4 (1,3)
	12 неделя	150,5 (2,9)	5,9 (2,9)	5,7 (2,0)	80,2 (2,0)	-64,4 (2,0)	-43,5 (1,4)
	16 неделя	150,3 (3,1)	5,7 (3,1)	5,6 (2,1)	68,1 (2,2)	-76,5 (2,2)	-51,7 (1,5)
	24 неделя	155,6 (3,2)	11,0 (3,2)	9,1 (2,2)	71,3 (2,3)	-73,3 (2,3)	-48,8 (1,6)
45	36 неделя	153,1 (3,5)	8,5 (3,5)	8,5 (2,4)	77,1 (2,5)	-67,5 (2,5)	-45,1 (1,8)
	52 неделя	154,4 (3,5)	9,8 (3,5)	9,0 (2,6)	74,3 (2,6)	-70,3 (2,6)	-47,1 (1,9)
	64 неделя	152,4 (3,3)			75,8 (2,4)		
	78 неделя	157,6 (3,9)			84,0 (2,8)		
^a Исходный уровень описывается с использованием средних значений и стандартных ошибок. Примечание: средние значения, определенные методом наименьших квадратов, стандартные ошибки (SE) и p-значение, полу-							

ченные из анализа на основе MMRM (модели со смешанными эффектами для повторных измерений). Модель включает фиксированные категориальные эффекты группы лечения, типичские группы рандомизации согласно IVRS, момента времени, взаимосвязи лечение-момент времени, взаимосвязи страта-момент времени, а также непрерывные фиксированные ковариаты значения исходного уровня LDL-C и взаимосвязи исходный уровень LDL-C-момент времени. Модель MMRM и описание исходного уровня проводили в отношении пациентов со значением на исходном уровне и значением после исходного уровня по меньшей мере в одном из периодов анализа, используемых в модели.

5 **Ключевые вторичные конечные точки эффективности**

В таблице 11 обобщены результаты анализа ключевых вторичных конечных точек в иерархическом порядке. Все ключевые вторичные конечные точки эффективности являются статистически значимыми в соответствии с процедурой иерархического тестирования.

10 **Таблица 11**

Конечная точка	Анализ	Результаты	p-значение
15 Рассчитанный уровень LDL-C - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	Пациенты, получающие лечение	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее - 58,1%	<0,0001
15 Рассчитанный уровень LDL-C - процентное изменение от исходного уровня до 12 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее - 49,2%	<0,0001
20 Рассчитанный уровень LDL-C - процентное изменение от исходного уровня до 12 недели	Пациенты, получающие лечение	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее - 49,5%	<0,0001
20 Уровень Аро-В - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее - 45,8%	<0,0001
25 Уровень Аро-В - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	Пациенты, получающие лечение	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее - 45,9%	<0,0001
25 Уровень не-HDL-C - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее - 52,4%	<0,0001
30 Уровень не-HDL-C - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	Пациенты, получающие лечение	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее - 52,6%	<0,0001
30 Уровень общего-C - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее - 38,7%	<0,0001
35 Уровень Аро-В - процентное изменение от исходного уровня до 12 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее - 37,5%	<0,0001
35 Уровень не-HDL-C - процентное изменение от исходного уровня до 12 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее - 43,7%	<0,0001
40 Уровень общего-C - процентное изменение от исходного уровня до 12 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее - 32,5%	<0,0001
40 Рассчитанный уровень LDL-C - процентное изменение от исходного уровня до 52 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее - 56,2%	<0,0001
45 Доля пациентов с очень высоким CV-риском, достигающая рассчитанного уровня LDL-C < 70 мг/дл (1,81 ммоль/л), или пациентов с высоким CV-риском, достигающая рассчитанного уровня LDL-C < 100 мг/дл (2,59 ммоль/л) на 24 неделе	ITT	Объединенная оценка соотношения шансов в сравнении с плацебо, составляющая 155,1	<0,0001
45 Доля пациентов с очень высоким CV-риском, достигающая рассчитанного уровня LDL-C < 70 мг/дл (1,81 ммоль/л), или пациентов с высоким CV-риском, достигающая рассчитанного уровня LDL-C < 100 мг/дл (2,59 ммоль/л) на 24 неделе	Пациенты, получающие лечение	Объединенная оценка соотношения шансов в сравнении с плацебо, составляющая 149,1	<0,0001

	ким CV-риском, достигающая рассчитанного уровня LDL-C < 100 мг/дл (2,59 ммоль/л) на 24 неделе			
	Доля пациентов, достигающих рассчитанного уровня LDL-C < 70 мг/дл (1,81 ммоль/л) на 24 неделе	ITT	Объединенная оценка соотношения шансов в сравнении с плацебо, составляющая 237,1	<0,0001
5	Доля пациентов, достигающих рассчитанного уровня LDL-C < 70 мг/дл (1,81 ммоль/л) на 24 неделе	Пациенты, получающие лечение	Объединенная оценка соотношения шансов в сравнении с плацебо, составляющая 237,9	<0,0001
	Уровень Lp(a) - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	ITT	Объединенная оценка скорректированного различия для среднего значения в сравнении с плацебо, составляющая - 17,7%	<0,0001
10	Уровень HDL-C - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее 8%	<0,0001
	Уровень TG натощак - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	ITT	Объединенная оценка скорректированного различия для среднего значения в сравнении с плацебо, составляющая - 16,1%	<0,0001
15	Уровень аполипопротеина A1 - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее 4,7%	<0,05

Анализ процентного изменения уровня LDL-C от исходного уровня до 24 недели у пациентов, получающих лечение, показывает результаты, которые полностью согласуются с результатами анализа ITT, при этом различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо составило -58,1% в анализе в ходе лечения по сравнению с 57,9% в анализе ITT. Действительно, несколько пациентов имели значения уровня LDL-C, собранные после завершения лечения (т. е. более чем через 21 день после последней инъекции) на 24 неделе: 6 пациентов (3,7%) в группе плацебо и 2 пациентов (0,6%) в группе алирокумаба. Наблюдали статистически значимое снижение процентного изменения уровня LDL-C от исходного уровня до 12 недели (т. е. до возможного повышения дозы) в группе алирокумаба (среднее значение, определенное методом наименьших квадратов, по сравнению с исходным уровнем - 43,5%) в сравнении с группой плацебо (среднее значение, определенное методом наименьших квадратов, по сравнению с исходным уровнем +5,7%) (различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, по сравнению с плацебо, составляющее - 49,2%, $p < 0,0001$).

Ключевые вторичные конечные точки, в том числе уровни Apo B, не-HDL-C, общего C, Lp(a), HDL-C и TG в различные моменты времени, а также доля пациентов, достигающих их целевых уровней LDL-C и доля пациентов, достигающих рассчитанного уровня LDL-C < 70 мг/дл на 24 неделе, были статистически значимыми в соответствии с процедурой иерархического тестирования. Для группы алирокумаба исходное значение уровней (SD) LDL-C, не-LDL-C, ApoB и медианы (IQR) Lp(a) составляло 144,7 (51,3), 170,3 (54,6), 114,3 (30,8) и 34 (12;82) мг/дл, соответственно. Для группы плацебо исходное значение уровней (SD) LDL-C, не-LDL-C, ApoB и медианы (IQR) Lp(a) составляло 144,4 (46,8), 169,6 (50,6), 113,4 (28;5) и 23 (8,72) мг/дл, соответственно. После 24 недель процентное изменение среднего значения, определенного методом наименьших квадратов (SE), от исходного уровня к 24 неделе для уровней не-LDL-C, ApoB Lp(a) в группе алирокумаба составляло -42,8%, -41,1% и -25,2%, соответственно. Процентное изменение среднего значения, определенного методом наименьших квадратов (SE) от исходного уровня к 24 неделе для уровней не-LDL-C, ApoB Lp(a) в группе плацебо составляло 9,6%, 4,7% и -7,5%, соответственно. Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, по сравнению с плацебо для не-LDL-C, ApoB и Lp(a) составляло -52,4%, -45,8% и 17,7%, соответственно.

Доля пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым (CV) риском, достигающих рассчитанного уровня LDL-C <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) или пациентов с высоким сердечно-сосудистым (CV) риском, достигающих рассчитанного уровня LDL-C <100 мг/дл (2,59 ммоль/л) к 24 неделе была значительно выше в группе алирокумаба, чем в группе плацебо (объединенная оценка для доли, составляющей 72,1%, в группе алирокумаба в сравнении с 2,4% в группе плацебо, $p < 0,0001$).

Два последовательных значения рассчитанного уровня LDL-C <25 мг/дл (< 0,65 ммоль/л) наблюдали у 16 (5,0%) пациентов. Причин для какого-либо особого беспокойства относительно безопасности у этих пациентов не наблюдали.

Таблица 12 число (%) пациентов с 2 последовательными значениями рассчитанного уровня LDL-C < 25 мг/дл (<0,65 ммоль/л) в течение периода лечения- популяция для оценки безопасности

	Пациенты с 2 последовательными значениями рассчитанного уровня LDL-C <25 мг/дл ¹	Пациенты с 2 последовательными значениями рассчитанного уровня LDL-C <15 мг/дл ¹
	0/163	16/317 (5,0%)
Время до первого значения рассчитанного уровня LDL-C < 25 мг/дл (недели) ²		
Число	0	16
Среднее значение (SD)		14,79 (11,37)
Медиана		14,14
Минимум: максимум		3,1: 36,1
	0/163	6/317 (1,9%)
Время до первого значения рассчитанного уровня LDL-C < 15 мг/дл (недели) ²		
Число	0	6
Среднее значение (SD)		18,31 (12,35)
Медиана		20,14
Минимум: максимум		4,6: 36,1
Число (n) представляет подгруппу из общего числа пациентов, которые соответствовали критериям Знаменатель (/N) в пределах группы лечения представляет собой число пациентов в группе лечения, которые имели по меньшей мере два значения рассчитанного уровня LDL-C, определенные с промежутком по меньшей мере 21 день в период оценки эффективности.		
¹ 2 последовательных значения берутся во внимание, если их разделяет по меньшей мере 21 день.		
² Первое значение рассчитанного уровня LDL-C <25 или <15 мг/дл среди первых 2 последовательных значений рассчитанного уровня LDL-C <25 или <15 мг/дл для пациента		

Обобщенные результаты относительно безопасности

Алирокумаб хорошо переносился в течение периода лечения.

Таблица 13 обзор профиля нежелательных явлений. Возникшие после начала лечения нежелательные явления - выборка для оценки безопасности

n (%)	Пациенты с каким-либо TEAE	Пациенты с каким-либо SAE, возникшим в ходе лечения	Пациенты с каким-либо TEAE, приведшим к смерти	Пациенты с каким-либо TEAE, приведшим к окончательному прекращению лечения
	122 (74,8%)	15 (9,2%)	0	8 (4,9%)
	249 (77,3%)	39 (12,1%)	4 (1,2%)	10 (3,1%)
n (%)=число и процентная доля пациентов по меньшей мере с одним TEAE.				

В целом, доли пациентов, имеющих хотя бы одно нежелательное явление, возникшее

в ходе лечения, (TEAE) (77,3% в группе алирокумаба и 74,8% в группе плацебо) или по меньшей мере одно TEAE, приводящее окончательному досрочному завершению лечения (3,1% в группе алирокумаба и 4,9% в группе плацебо), были сходными в обеих группах. SOC "Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной тканей" наблюдались у 22,4% пациентов в группе алирокумаба, по сравнению с 25,2% в группе плацебо. Наиболее распространенными сообщаемыми TEAE в обеих группах лечения были "реакция в месте инъекции" (11,8% в группе алирокумаба, по сравнению с 9,8% в группе плацебо, соответственно) и "назофарингит" (9,9% в группе алирокумаба, по сравнению с 6,7% в группе плацебо, соответственно). Среди событий, представляющих интерес, никаких конкретных сигналов не было обнаружено для TEAE, относящихся к аллергическим явлениям, неврологическим явлениям, нейрокогнитивным нарушениям и диабету. SOC "доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования" наблюдались у 2,8% пациентов в группе алирокумаба, по сравнению с 0,6% в группе плацебо без конкретной клинической картины в отдельных случаях (все такие случаи расценивались исследователем как не имеющие отношения к IMP). TEAE "сердечно-сосудистые события, подтвержденные экспертным заключением" сообщались для 1,9% пациентов в группе алирокумаба и для 1,2% в группе плацебо.

Шесть смертей (1,9%) расценивались исследователем как не имеющие отношения к IMP в группе алирокумаба, по сравнению с отсутствием смертей в группе плацебо: два инфаркта миокарда (МИ) (один классифицирован как острый МИ и один классифицирован как внезапная сердечная смерть), два случая метастатического рака (немелкоклеточный рак легкого и карцинома поджелудочной железы с вторичным синдромом Труссо, вызывающим эмболический инсульт), псевдонепроходимость толстого кишечника после абдоминальной хирургической операции у одного пациента и внезапная сердечная смерть у одного пациента из-за застойной сердечной недостаточности и заболевания коронарных артерий. Оба пациента с МИ имели несколько факторов риска развития заболевания коронарных артерий. Что касается случаев рака, то время наступления первых симптомов (около 3,5 и 7,5 месяцев после начала приема исследуемого продукта) не указывает на причинную роль исследуемого продукта.

Никаких соответственных отклонений для PCSA не наблюдали.

Пример 3. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельно-групповое исследование для

оценки эффективности и безопасности приема алирокумаба у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, неадекватно контролируемой липид-нормализующей терапией.

Введение

Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность приема алирокумаба для улучшения липидных параметров у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (heFH), которые не достигли коррекции своего целевого уровня LDL-C при максимально переносимой терапии статинами, с дополнительной липид-нормализующей терапией (LMT) или без нее. Пациенты, не достигшие цели лечения, при максимально переносимой терапии статинами, с другой LMT или без нее, были включены в данное исследование, и их фоновое лечение поддерживалось на протяжении всего исследования.

Данное исследование (**Фигура 3**) было предпринято для того, чтобы продемонстрировать, что у пациентов с heFH без соответствующего целевого уровня LDL-C, применение 75 мг алирокумаба q2w или 75 мг q2w/150 мг q2w в качестве дополнительной терапии к статину ± другой LMT вызывает статистически значимое и

клинически значимое снижение уровня LDL-C. Данная популяция без целевого уровня LDL-C на оптимизированной LMT представляет группу с наивысшим риском с хорошо идентифицируемой нереализованной медицинской потребностью, которую можно решить путем добавления алирокумаба к их видам терапии, снижающим уровень LDL-C.

Цели исследования

Первичной целью данного исследования было продемонстрировать снижение уровня LDL-C с помощью алирокумаба в качестве дополнительной терапии к стабильной, максимально переносимой ежедневной терапии статинами с другой LMT или без нее, по сравнению с плацебо через 24 недели лечения у пациентов с heFH.

Вторичными целями настоящего исследования были: 1) оценить эффект 75 мг алирокумаба, по сравнению с плацебо, в отношении уровня LDL-C через 12 недель лечения; 2) оценить эффект алирокумаба в отношении других липидных параметров (например, уровней ApoB, не-HDL-C, общего-C, Lp[a], HDL-C, TG и Apo A-1); 3) оценить долговременный эффект алирокумаба в отношении уровня LDL-C; 4) оценить безопасность и переносимость алирокумаба и 5) оценить появление антител к алирокумабу.

План исследования

Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельно-групповое, многонациональное исследование у пациентов с heFH, которые неадекватно контролировались их LMT (т. е., стабильной, максимально переносимой ежедневной терапии статинами +/- другой LMT). Неадекватный контроль определяли как уровень LDL-C ≥ 70 мг/дл (1,81 ммоль/л) при скрининговом визите (неделя 2) у пациентов с документально подтвержденным CVD или LDL-C ≥ 100 мг/дл (2,59 ммоль/л) при скрининговом визите (неделя -2) у пациентов без документально подтвержденного CVD. Пациентов рандомизировали в соотношении 2:1 для получения либо 75 мг алирокумаба, либо плацебо посредством SC инъекции, каждые 2 недели, наряду со стабильной, максимально переносимой ежедневной терапией статинами (аторвастатин, розувастатин или симвастатин) с другой LMT или без нее. При рандомизации проводили стратификацию в соответствии с предшествующим либо инфарктом миокарда (MI), либо ишемическим инсультом в анамнезе, и лечением статинами (аторвастатин 40 мг-80 мг ежедневно или розувастатин 20 мг-40 мг ежедневно, в противопоставление симвастатину с любой ежедневной дозой, аторвастатину с дозой ниже 40 мг ежедневно, или розувастатину с дозой ниже 20 мг ежедневно).

Исследование состояло из трех периодов: скринингового периода, периода лечения и периода последующего наблюдения.

Скрининговый период продолжался в течение 2 недель, в том числе промежуточный визит, в ходе которого пациента или опекуна обучали самостоятельному инъекционному/инъекционному с использованием дозы плацебо.

Период двойного слепого лечения составлял 78 недель. Первую инъекцию исследуемого лекарственного средства вводили в клинической базе исследования в 1 день после завершения оценивания в рамках исследования и в максимально короткие сроки после рандомизации пациента в исследовании. Пациент/опекун осуществлял последующие инъекции вне пределов клиники согласно режиму дозирования. В те дни, когда визит в клинику в рамках исследования совпадал с введением дозы, дозу исследуемого лекарственного средства вводили после того, как все оценивания в рамках исследования были выполнены и все лабораторные образцы собраны. Последнюю дозу исследуемого лекарственного средства вводили на 76 неделе. На 12 неделе,

пациенты, рандомизированные по алирокумабу слепым способом, либо: 1) продолжали принимать алирокумаб 75 мг раз в 2 недели, если на 8 неделе уровень LDL-C составлял <70 мг/дл (1,81 ммоль/л), или 2) или дозу повышали до 150 мг алирокумаба каждые 2 недели, если на 8 неделе уровень LDL-C составлял ≥ 70 мг/дл (1,81 ммоль/л).

5 Для пациентов, не давших согласие на участие в открытом расширенном исследовании или преждевременно прекративших исследуемый вид лечения, период последующего наблюдения (при определенных условиях) составлял 8 недель после окончания DBTR.

Пациентов просили придерживаться постоянной диеты (эквивалентной диете от National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Therapeutic Lifestyle Changes [NCEP ATP III-TLC] /приложение 5) от скрининга до последнего визита в рамках
10 исследования. Ежедневная доза статина или другой LMT (при определенных условиях) должна оставаться стабильной от скрининга до последнего визита в рамках исследования. Начиная с 24 недели, фоновую LMT можно было модифицировать только при определенных условиях, как описано ниже. **Таблица 1** из примера 2 соответствует
15 данному примеру и представляет обзор TLC-диеты в случае высоких уровней холестерина.

Независимый внешний врач извещался центральной лабораторией о любом пациенте, у которого были достигнуты 2 последовательно рассчитанных уровня LDL-C <25 мг/дл (0,65 ммоль/л). Пациенты, которые отвечают этому критерию подвергались контролю.

20 **Отбор пациентов**

Исследуемая популяция состоит из пациентов с heFH, которые неадекватно контролируются максимально переносимой стабильной ежедневной дозой статина на протяжении по меньшей мере 4 недель до скринингового визита (неделя -2), с другой LMT или без нее.

25 Пациент должен соответствовать следующим критериям для того, чтобы иметь право быть включенным в исследование: 1) пациенты с heFH*, которые неадекватно контролировались максимально переносимой ежедневной дозой статина** с другой LMT или без нее, при стабильной дозе до скринингового визита (неделя-2).

*Диагноз heFH должен быть поставлен либо на основании генотипирования, либо
30 по клиническим критериям. Для тех пациентов, которых не генотипировали, клинический диагноз мог быть основан либо на критериях Саймона Брума с критерием для определенной FH, либо на критериях WHO/Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений с показателем > 8 пунктов.

Наличие семейной гиперхолестеринемии определяли также как и в примере 2.
35 Возможную семейную гиперхолестеринемии определяли также как и в примере 2. Критерии WHO (Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений) для постановки диагноза гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (heFH), изложенные в **Таблице 2** в примере 2, были такими же и для данного примера.

Термин **"Неадекватно контролируемый" определен в данном контексте как и для
40 примера 2.

Термин «документально подтвержденное CHD в анамнезе» определен в данном контексте как и для примера 2.

Эквивалентные риски возникновения CHD включают 1 или несколько из следующих критериев: 1) документально подтвержденное заболевание периферических артерий
45 (должен удовлетворяться один из следующих критериев): А) текущая перемежающаяся хромота (мышечный дискомфорт в нижней конечности, который является как повторяющимся, так и проявляющимся при физических нагрузках и облегчаемым при покое в течение 10 минут) предполагаемого атеросклеротического происхождения

вместе с лодыжечно-брахиальным индексом $< 0,90$ в любой ноге в состоянии покоя или В) перемежающаяся хромота в анамнезе (мышечный дискомфорт в нижней конечности, который является как повторяющимся, так и проявляющимся при физических нагрузках и облегчаемым при покое в течение 10 минут) вместе с эндоваскулярной процедурой или хирургическим вмешательством по отношению к одной или обоим ногам по причине атеросклеротического заболевания или С) критическая ишемия конечностей в анамнезе вместе с тромбозом, эндоваскулярной процедурой или хирургическим вмешательством по отношению к одной или обоим ногам по причине атеросклеротического заболевания; 2) документально подтвержденный предшествующий ишемический инсульт с очаговым ишемическим неврологическим дефицитом, который продолжался более 24 часов, как считается, имеющий атеротромботическое происхождение. СТ или MRI должны проводить для исключения кровотечения или неишемического неврологического заболевания.

Термин ***"Максимально переносимая доза" определен в данном контексте как и для примера 2.

Пациентов, которые соответствовали всем вышеперечисленным критериями включения, исследовали в отношении перечисленных ниже критериев исключения, которые разделены на три следующих группы: критерии исключения, относящиеся к методологии исследования, критерии исключения, которые относятся к активным препаратам сравнения и/или видам обязательной фоновой терапии, и критерии исключения, относящиеся к современному уровню знаний относительно алирокумаба.

Критериями исключения, относящимися к методологии исследования, были: 1) отсутствие диагноза heFH у пациента, подтвержденное либо генотипированием, либо клиническими критериями; 2) LDL-C < 70 мг/дл ($< 1,81$ ммоль/л) при скрининговом визите (неделя-2) у пациентов с документально подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе. ПРИМЕЧАНИЕ: CVD определяли как CHD, ишемический инсульт или заболевание периферических артерий; 3) LDL-C < 100 мг/дл ($< 2,59$ ммоль/л) при скрининговом визите (неделя-2) у пациентов без документально подтвержденного CVD в анамнезе; 4) отсутствие приема постоянной дозы LMT (включая статины) на протяжении по меньшей мере 4 недель и/или фенофибрат на протяжении по меньшей мере 6 недель, с учетом конкретных обстоятельств, перед скрининговым визитом (неделя -2) и от момента скрининга до рандомизации; 5) текущий прием статина, отличного от симвастатина, аторвастатина или розувастатина; 6) симвастатин, аторвастатин или розувастатин не принимается ежедневно или принимается не в указанной дозе; 7) ежедневные дозы превышают 80 мг аторвастатина, 40 мг розувастатина или 40 мг симвастатина (за исключением пациентов, принимающих 80 мг симвастатина на протяжении более 1 года, которые способны его переносить); 8) применение фибратов, отличных от фенофибрата, в течение 6 недель до скринингового визита (неделя -2) или между скрининговым визитом и визитом рандомизации; 9) применение нутрицевтических продуктов или безрецептурных терапевтических средств, которые могут воздействовать на уровни липидов, не вводимых в стабильной дозе/стабильном количестве на протяжении по меньшей мере 4 недель до скринингового визита (неделя-2) или между скрининговым визитом и визитом рандомизации; 10) применение продуктов на основе красного ферментированного риса в пределах 4 недель от скринингового визита (неделя-2) или между скрининговым визитом и визитом рандомизации; 11) пациент, который проходил плазмаферез в течение 2 месяцев до скринингового визита (неделя -2), или собирается пройти его в ходе исследования; 12) недавние (в течение 3 месяцев до скринингового визита (неделя-2) или между скрининговым визитом и визитом

рандомизации) МІ, нестабильная стенокардия, приведшая к госпитализации, чрескожная коронарная ангиопластика (PCI), шунтирование коронарных артерий (CABG), неконтролируемая сердечная аритмия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, каротидная реваскуляризация, эндоваскулярная процедура или хирургическое

5 вмешательство при заболевании периферических сосудов; 13) предусмотрено проведение запланированных PCI, CABG, реваскуляризации сонной артерии или реваскуляризации периферических сосудов во время исследования; 14) систолическое ВР >160 мм рт. ст. или диастолическое ВР >100 мм рт. ст. при скрининговом визите или визите

10 рандомизации; 15) сердечная недостаточность III или IV класса согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association) (NYHA) в анамнезе в течение последних 12 месяцев; 16) известный случай геморрагического инсульта в анамнезе; 17) возраст < 18 лет или совершеннолетие при скрининговом визите (неделя-2), в зависимости от того, что является большим; 18) пациенты, которых предварительно не проинструктировали в отношении гипохолестеринемической диеты до скринингового

15 визита (неделя-2); 19) впервые диагностированный (в течение 3 месяцев до визита рандомизации [неделя -2]) или плохо контролируемый (гемоглобин A1c [HbA1c] >9% при скрининговом визите) диабет; 20) наличие каких-либо клинически значимых неконтролируемых эндокринных заболеваний, которые, как известно, влияют на уровни липидов и липопротеинов в сыворотке крови. Примечание: пациенты, получающие

20 заместительную терапию гормонами щитовидной железы, могут быть включены в том случае, если доза была стабильной в течение по меньшей мере 12 недель до скрининга и между скрининговым визитом и визитом рандомизации, и уровень тиреотропного гормона (TSH) находится в нормальном диапазоне центральной лаборатории при скрининговом визите; 21) наличие в анамнезе случая бариатрической хирургии в течение

25 12 месяцев до скринингового визита (неделя-3); 22) нестабильная масса, определенная по изменению >5 кг в пределах 2 месяцев до скринингового визита (неделя-3); 23) известные случаи гомозиготной FH в анамнезе; 24) известные случаи потери функции PCSK9 (т. е. генетическая мутация или вариация последовательности) в анамнезе; 25) применение системных кортикостероидов, если только не применяемых в качестве

30 заместительной терапии при заболевании гипофиза/надпочечников с постоянным режимом в течение по меньшей мере 6 недель до визита рандомизации (неделя 0). Примечание: Стероидные терапевтические препараты для местного, внутрисуставного, назального, ингаляционного и офтальмического применения не рассматриваются в качестве "системных" и разрешены; 26) применение непрерывной заместительной

35 гормональной терапии эстрогеном и тестостероном, если только режим не был постоянным последние 6 недель до скринингового визита (неделя -2) и не планируется менять режим во время исследования; 27) рак в анамнезе в течение последних 5 лет, за исключением излеченного до той меры, до которой это возможно, базально-клеточного рака кожи, плоскоклеточного рака кожи или рака шейки матки in situ; 28) известный

40 положительный результат анализа на HIV в анамнезе; 29) пациент, который получал любые экспериментальные лекарственные средства, отличные от подготовительных плацебо-наборов для алирокумаба в течение 1 месяца или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, который является большим; 30) пациент, который прежде проходил лечение по меньшей мере с помощью 1 дозы алирокумаба или любого другого

45 моноклонального антитела к PCSK9 в других клинических исследованиях; 31) состояния/ситуации, такие как: а) любое клинически значимое отклонение, идентифицированное во время скрининга, которое по мнению исследователя или любого соисследователя сделало бы невозможным безопасное завершение исследования или ограничило бы

оценку конечных точек, такое как основные системные заболевания, пациенты с короткой ожидаемой продолжительностью жизни, или b) пациенты, которые, как считает исследователь или любой соисследователь, не подходят для данного исследования по какой-либо причине, например: i) пациенты, которые, как считается, 5 неспособны соответствовать определенным требованиям протокола, таким как запланированные визиты; ii) пациенты, которые, как считается, неспособны вводить или неспособны переносить долговременные инъекции по мнению пациента или исследователя; iii) исследователь или любой соисследователь, фармацевт, координатор исследования, другой персонал исследования или связанные с ними, непосредственно 10 участвующие в проведении протокола и т. п.; iv) наличие каких-либо других условий (например, географических или социальных), фактических или предполагаемых, которые, как считает исследователь; 32) лабораторные показатели в течение периода скрининга (не включая оценки рандомизации в лабораторных условиях на 0 неделе, если не указано иное): i) положительный результат исследования на поверхностный антиген вируса гепатита В или антитело к вирусу гепатита С (подтвержденный повторным 15 тестированием); ii) положительный тест на бета-hCG в сыворотке крови или тест мочи на наличие беременности (включая 0 неделю) у женщин детородного возраста; iii) TG >400 мг/дл (>4,52 ммоль/л) допускается 1 повторное оценивание); iv) eGFR <30 мл/мин./1,73 м² в соответствии с уравнением модификации диеты при заболеваниях почек MDRD 20 с 4 переменными (рассчитано центральной лабораторией); v) уровень аланинаминотрансферазы (ALT) или аспартатаминотрансферазы (AST) >3 x верхняя граница нормы (ULN) (допускается 1 повторное лабораторное оценивание); vi) СРК >3 x ULN (допускается 1 повторное лабораторное оценивание); vii) TSH < нижней границы нормы (LLN) или > ULN (допускается 1 повторное лабораторное оценивание).

Критериями исключения, которые относятся к активным препаратам сравнения и/или видам обязательной фоновой терапии, были 1) все противопоказания по отношению к видам фоновой терапии или предупреждения/меры предосторожности по применению (при необходимости), представленные в соответствующей национальной маркировке 25 продукта.

Критериями исключения, которые относятся к современному уровню знаний относительно алирокумаба, были: 1) известная гиперчувствительность к моноклональному антителу или любому компоненту лекарственного продукта; 2) беременные или кормящие грудью женщины; 3) женщины детородного возраста, не защищенные высокоэффективным(высокоэффективными) способом(способами) 30 контроля рождаемости (как определено в форме информированного согласия и/или в приложении местного протокола) и/или не желающие или не способные пройти тест на наличие беременности. Примечание: Женщины детородного возраста должны иметь подтвержденный отрицательный результат теста на наличие беременности при скрининговом визите и визите рандомизации. Они должны применять эффективный 35 способ контрацепции в течение всего срока исследуемого вида лечения и на протяжении 10 недель после последней дозы исследуемого лекарственного средства, и согласиться на повторный тест на наличие беременности во время предусмотренных визитов. Используемые способы контрацепции должны соответствовать критериям высокоэффективного способа контроля рождаемости согласно "примечанию к 40 руководству доклинических исследований безопасности для проведения клинических испытаний на людях в отношении фармацевтических препаратов (CPMP/ICH/286/95)". У женщин постклимактерического возраста менструации должны отсутствовать на протяжении по меньшей мере 12 месяцев.

Исследуемые виды лечения

Исследуемый вид лечения представлял собой одну SC инъекцию в количестве 1 мл, содержащую дозу 75 мг или 150 мг алирокумаба, или плацебо, предоставляемые в автоинъекторе, вводимые в брюшную полость, бедро или наружную поверхность предплечья. Первую инъекцию исследуемого лекарственного средства осуществляли в клинической базе в максимально короткие сроки после рандомизации пациента в исследовании. Пациента обследовали в клинической базе в течение 30 минут после первой инъекции. Пациент/опекун осуществлял последующие инъекции вне пределов клиники согласно режиму дозирования. В те дни, когда визит в клинику в рамках исследования совпадал с введением дозы, дозу исследуемого лекарственного средства вводили после того, как все оценивания в рамках исследования были выполнены и все лабораторные образцы собраны. Подкожное введение исследуемого лекарственного средства следовало вводить каждые 2 недели примерно в одно и то же время суток (исходя из предпочтения пациентов); для введения дозы было допустимым отклонение в пределах +/- 3 дней.

Стерильную готовую лекарственную форму алирокумаба предоставляли в концентрации 75 мг/мл или 150 мг/мл в гистидине, pH 6,0, полисорбате 20 и сахарозе в автоинъекторе.

Плацебо, соответствующее алирокумабу, предоставляли в том же составе, что и алирокумаб, без добавления белка, в автоинъекторе.

Все пациенты получали максимально переносимую ежедневную терапию статинами (аторвастатин, розувастатин или симвастатин) +/- другую LMT в течение всего срока исследования. Доза статина и доза другой LMT (при определенных условиях) должна оставаться стабильной в течение всего срока исследования, от момента скрининга до последнего визита в рамках исследования.

В ходе двойного слепого периода лечения модификацию LMT можно осуществлять до 24 недели только при определенных условиях: 1) исключительные обстоятельства - особо важные вопросы (в том числе без ограничения опасные уровни TG, ниже, представлен центральной лабораторией) оправдывают такие изменения, на усмотрение исследователя, или (2) подтвержденные опасные уровни TG - пациент соответствует требованиям предварительно определенных опасных уровней TG ($TG \geq 500$ мг/дл [5,65 ммоль/л]).

В ходе двойного слепого периода лечения модификацию LMT можно осуществлять после 24 недели только при определенных условиях: 1) исключительные обстоятельства, по усмотрению исследователя; 2) подтвержденные опасные уровни TG - пациент соответствует требованиям предварительно определенных опасных уровней TG ($TG \geq 500$ мг/дл [5,65 ммоль/л]), или 3) повышение уровня LDL-C по меньшей мере на 25%, по сравнению с LDL-C во время визита рандомизации (и никакое другое разумное объяснение не существует).

При экстренном сигнале лабораторного показателя повышения уровня LDL-C >25% по сравнению с уровнем LDL-C во время визита рандомизации в 2 случаях подряд, исследователь должен убедиться, что не существовало никаких разумных объяснений недостаточного контроля уровня LDL-C (таких как альтернативная медицинская причина, подобная применению кортикостероидов и т. п.) и, в частности, что: соблюдение диеты было соответствующим; соблюдение фоновой LMT было соответствующим; и исследуемый вид лечения происходил по плану. Если что-то из вышеперечисленного может разумно объяснить недостаточный контроль уровня LDL-C, исследователь должен придать особое значение абсолютной необходимости

соблюдения лечения, если необходимо организовать специальное собеседование с квалифицированным специалистом по питанию, и обратить внимание на абсолютную необходимость соблюдения диеты, и вслепую выполнить оценку уровня LDL-C в течение 1-2 месяцев. Если причины для повышения уровня LDL-C выше порогового значения

не могут быть найдены, то может быть начато неотложное лечение.

Если причины для повышения уровня LDL-C выше порогового значения не найдены, или если соответствующие меры не в состоянии снизить уровень LDL-C ниже порогового значения, может быть введена неотложная терапия. Оценка эффективности любых таких изменений будет основана на отсутствии критического порога при слепом исследовании липидов в следующем регулярно назначаемом лабораторном исследовании образца крови. Пациенты в соответствии с протоколом уже получили максимально переносимую дозу статина, так что вариант с повышением дозы статина или переходом не был возможным. Для дальнейшего понижения уровня LDL-C исследователь может рассмотреть вопрос о добавлении: ингибитора всасывания холестерина (эзетимиба) или секвестранта, связывающего желчные кислоты (смолы холестирамина и колестипола или колесевелама, невсасывающийся полимер). Также могут быть рассмотрены следующие липид-нормализующие средства: фибрат (примечание: следует проявлять осторожность при комбинировании фибратов с другими, снижающими уровень холестерина лекарственными препаратами, такими как статины, из-за риска развития миопатии. При комбинировании фибратов со статином, фенофибрат является фибратом выбора, поскольку он не влияет на глюкуронидацию статина. Фибратом, разрешенным в соответствии с протоколом являлся фенофибрат); никотиновая кислота (ниацин) (Примечание: ниацин повышает уровень глюкозы в крови, но была показана его эффективность при модификации липидных нарушений у людей, страдающих диабетом, в случае поддержания контроля уровня глюкозы).

Дозу исследуемого лекарственного средства увеличивали (повышали) с 75 мг до 150 мг SC каждые 2 недели, начиная с 12 недели, для отдельных пациентов в случае уровня $LDL-C \geq 70$ мг/дл к моменту визита на 8 неделе.

Пациентов рандомизировали, чтобы вводить либо алирокумаб, либо плацебо, в соотношении 2:1, с применением блочной рандомизации. При рандомизации проводили стратификацию в соответствии с предшествующим МІ или ишемическим инсультом в анамнезе (да/нет) и дозой статина ("да" - аторвастатин 40 мг-80 мг ежедневно или розувастатин 20 мг-40 мг ежедневно и "нет"- симвастатин с любой ежедневной дозой, аторвастатин с дозой ниже 40 мг ежедневно или розувастатин с дозой ниже 20 мг ежедневно) в качестве фиксированных эффектов; и исходного рассчитанного уровня LDL-C в качестве ковариаты.

В ходе исследования прием сопутствующих лекарственных препаратов должен быть сведен к минимуму. При необходимости для благополучия пациента и при малой вероятности нарушения действия исследуемого лекарственного средства на усмотрение исследователя сопутствующие лекарственные препараты (отличные от тех, которые запрещены в ходе исследования) в постоянной дозе (по возможности) могут быть разрешены для приема.

Нутрицевтические продукты или безрецептурные терапевтические средства, которые могут оказывать влияние на уровни липидов, разрешали лишь в том случае, если их применяли в постоянной дозе в течение по меньшей мере 4 недель до скринингового визита, в скрининговый период и продолжали принимать в ходе первых 24 недель периода двойного слепого лечения. После визита на 24 неделе изменение данных нутрицевтических продуктов или безрецептурных терапевтических средств разрешали,

но в целом его следует избегать. Примеры таких нутрицевтических продуктов или безрецептурных терапевтических средств включают омега-3-ненасыщенные жирные кислоты в дозах <1000 мг, растительные станола, такие как встречающиеся в бенеколе, льняном масле и подорожнике.

- 5 Женщины репродуктивного возраста должны применять эффективный способ контрацепции в течение всего срока исследуемого вида лечения и на протяжении 10 недель после последней дозы исследуемого лекарственного средства.

- Запрещенные сопутствующие лекарственные препараты от первоначального скринингового визита до последнего визита в рамках исследования включали
10 следующие: отличные от аторвастатина, розувастатина или симвастатина статины; фибраты, кроме фенофибрата; и продукты на основе красного ферментированного риса.

Конечные точки исследования

- Исходные характеристики включали стандартные демографические показатели
15 (например, возраст, расовую принадлежность, массу, рост и т.п.), характеристики заболеваний, в том числе медицинский анамнез и лекарственный анамнез для каждого пациента.

- Первичная конечная точка эффективности представляла собой процентное изменение
20 рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 24 недели, которое определяли следующим образом: $100 \times (\text{рассчитанное значение уровня LDL-C на 24 неделе} - \text{рассчитанное значение LDL-C на исходном уровне}) / \text{рассчитанное значение LDL-C на исходном уровне}$. Исходная рассчитанная величина LDL-C представляла собой последний уровень LDL-C, полученный до первой дозы исследуемого лекарственного
25 препарата. Рассчитанный уровень LDL-C на 24 неделе представлял собой уровень LDL-C, полученный во время интервала анализа на 24 неделе и во время основного периода
оценки эффективности. Основным период оценки эффективности определяли как время от первой инъекции лекарственного средства в двойном слепом исследовании до 21
дня после последней инъекции лекарственного средства в двойном слепом исследовании или до верхней границы периода анализа на 24 неделе, в зависимости от того, что
30 наступило раньше.

- Ключевыми вторичными конечными точками были: 1) процентное изменение
рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 12 недели: подобное определение и правила как для первичной конечной точки эффективности, за исключением того,
что рассчитанный уровень LDL-C на 12 неделе представлял собой уровень LDL-C,
35 полученный в периоде анализа на 12 неделе и во время 12-недельного периода оценки эффективности. 12-недельный период оценки эффективности определяли как время от первой инъекции исследуемого лекарственного средства в двойном слепом исследовании до 6 визита с дополнительным звонком в IVRS или до 21 дня после последней инъекции
исследуемого лекарственного средства, в зависимости от того, что наступило раньше.
40 Образцы крови, собранные в день 6 визита с дополнительным звонком в IVRS считают образцами до повышения дозы; 2) процентное изменение уровня Apo B от исходного
уровня к 24 неделе. С применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 3) процентное изменение уровня не-HDL-C от исходного уровня до 24
недели. С применением подобных определений и правил как для первичной конечной
45 точки; 4) процентное изменение уровня общего-C от исходного уровня до 24 недели. С применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки;
5) процентное изменение уровня ApoB от исходного уровня к 12 неделе. С применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня

LDL-C от исходного уровня до 12 недели; 6) процентное изменение уровня не-HDL-C от исходного уровня до 12 недели. С применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 12 недели; 7) процентное изменение уровня общего-C от исходного уровня до 12 недели.

5 С применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 12 недели; 8) процентное изменение рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 52 недели. Определения и правила сходны с таковыми, используемыми для первичной конечной точки, с замещением 24 недели 52 неделей; 9) доля пациентов, достигающих целевого уровня LDL-C к 24 неделе,

10 т. е. LDL-C <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) в случае предшествующего CVD, или <100 мг/дл (2,59 ммоль/л) для пациентов без предшествующего CVD, определены как: (число пациентов, чье значение рассчитанного уровня LDL-C к 24 неделе, достигало целевого уровня LDL-C/число пациентов в [модифицированной популяции, сформированной в зависимости от назначенного лечения (mITT)]*100, при этом используют определение

15 и правила, применяемые для первичной конечной точки; 10) доля пациентов, достигающих уровня LDL-C <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) на 24 неделе; 11) процентное изменение уровня Lp(a) от исходного уровня к 24 неделе. С применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 12) процентное изменение уровня HDL-C от исходного уровня к 24 неделе. С применением подобных определений

20 и правил как для первичной конечной точки; 13) процентное изменение уровня HDL-C от исходного уровня к 12 неделе. С применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня к 12 неделе; 14) процентное изменение уровня Lp(a) от исходного уровня к 12 неделе. С применением подобных определений и правил как для процентного изменения

25 рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня к 12 неделе; 15) процентное изменение уровня TG натощак от исходного уровня к 24 неделе. С применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 16) процентное изменение уровня TG натощак от исходного уровня к 12 неделе. С применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C

30 от исходного уровня к 12 неделе; 17) процентное изменение уровня ApoA-1 от исходного уровня к 24 неделе. С применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 18) процентное изменение уровня ApoA-1 от исходного уровня к 12 неделе. С применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 12 недели.

35 Другими вторичными конечными точками были: 1) процентное изменение рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня к 78 неделе. Определения и правила сходны с таковыми, используемыми для первичной конечной точки, с замещением 24 недели 78 неделей; 2) доля пациентов, достигающих целевого уровня LDL-C к 12, 52, и 78 неделям, т. е., LDL-C <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) в случае предшествующего CVD или

40 <100 мг/дл (2,59 ммоль/л) для пациентов без случая CVD; 3) доля пациентов, достигающих уровня LDL-C <100 мг/дл (2,59 ммоль/л) на 24 неделе; 4) доля пациентов, достигающих уровня LDL-C <100 мг/дл (2,59 ммоль/л) на 12 неделе; 5) доля пациентов, достигающих уровня LDL-C <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) на 12 неделе; 6) абсолютное изменение рассчитанного уровня LDL-C (мг/дл и ммоль/л) от исходного уровня к 12,

45 24, 52 и 78 неделям; 7) процентное изменение уровня Apo B, не-HDL-C, общего-C, Lp (a), HDL-C, уровня TG натощак и Apo A-1 от исходного уровня к 52 и 78 неделям; 8) изменение уровня Apo B/Apo A-1 от исходного уровня к 12, 24, 52 и 78 неделям; 9) доля пациентов с уровнем Apo B <80 мг/дл (0,8 г/л) к 12, 24, 52 и 78 неделям; 10) доля

пациентов с уровнем не-HDL-C <100 мг/дл к 12, 24, 52 и 78 неделям; 11) доля пациентов с рассчитанным уровнем LDL-C <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) и/или $\geq 50\%$ снижение в рассчитанном уровне LDL-C (если рассчитанный уровень LDL-C ≥ 70 мг/дл [1,81 ммоль/л]) к 12, 24, 52 и 78 неделям.

- 5 Другими конечными точками были следующие: 1) статус антитела к алирокумабу (позитивный/негативный) и титры, определяемые в исследовании; 2) процентное изменение высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) от исходного уровня к 24, 52, и 78; 3) абсолютное изменение уровня HbA1c (%) от исходного уровня к 24, 52, и 78 неделям; и 4) ответ на каждый пункт EQ-5D, показатель индекса и изменение
- 10 показателя индекса от исходного уровня к 52 неделе.

Визиты в рамках исследования

Были назначены следующие визиты:

- Визит 1/скрининг/день-14-8; визит 2/скрининг/день -7 (+/-3 дня); визит 3/исходный уровень/неделя 0/день 1; визит 4/неделя 4/день 29 (+/- 7 дней); визит 6/неделя 12/день 85
- 15 (+/- 3 дня); визит 7/неделя 16/день 113 (+/- 7 дней); визит 8/неделя 24/день 169 (+/- 3 дня) /оценка результатов первичной конечной точки; визит 9/неделя 36/день 253 (+/-7 дней); визит 10/неделя 52/день 365 (+/-5 дней); визит 11/неделя 64/день 449 (+/-7 дней); визит 12/неделя 78/день 547 (+/-5 дней); и окончание исследования/визит 13/неделя 86/день 603 (+/-7 дней).

- 20 Сбор анамнеза и сведений о перенесенных хирургических вмешательствах, лекарственного анамнеза, демографических показателей, измерение роста, тест на поверхностный антиген к вирусу гепатита В и диагностику беременности по сыворотке крови проводили с целью определения соответствия требованиям или характеристики
- исходной выборки.

- 25 все лабораторные образцы собирали до введения дозы исследуемого лекарственного средства.

- Образцы крови для липидных панелей необходимо собирать утром натощак (т. е. на следующий день, по меньшей мере после 10-часового голодания, возможно употребление
- 30 воды, и воздержания от курения) для всех визитов в клинику. Не рекомендовалось употребление алкоголя в течение 48 часов, а также интенсивная физическая нагрузка и курение в течение 24 часов до забора крови. Примечание: если пациент не находился в состоянии натощак, то забор образцов крови для определения липидов не проводили, а назначали новый прием на следующий день (или как можно ближе к этой дате) с напоминанием пациенту прийти натощак.

- 35 ***Размер выборки и особенности статистической мощности***

- Общий размер выборки, составляющий 45 пациентов (30, принимающих алирокумаб, и 15, принимающих плацебо) имел 95% мощность для определения различий в среднем значении процентного изменения уровня LDL-C на 30% с 0,05 двусторонним уровнем
- 40 значимости, и предполагая общее стандартное отклонение 25%, и что все эти 45 пациентов имеют подлежащую оценке первичную конечную точку.

- Для удовлетворения нормативных требований по всей программе, размер выборки был увеличен до 126 пациентов для алирокумаба, с целью оценить безопасность для
- большой популяции. Для того чтоб получить по меньшей мере 126 пациентов, принимающих алирокумаб на протяжении 12 месяцев данного исследования, и
- 45 предполагая при этом отсев на уровне 10% по сравнению с первым 3-месячным периодом и отсев на уровне 20% в течение оставшегося 9-месячного периода, окончательный общий размер выборки был увеличен и округлен до 250 пациентов, с рандомизационным соотношением 2:1 (алирокумаб: 167, плацебо: 83).

Популяции для анализа**Популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения**

В рандомизированную популяцию включали всех рандомизированных пациентов, и анализировали в соответствии предназначенным посредством рандомизации лечением.

Популяцию ITT (также известную как популяция для полного анализа [FAS]) определяли как всех рандомизированных пациентов, которые имели подлежащую оценке первичную конечную точку. Конечная точка подлежала оценке в случае выполнения двух следующих условий: 1) доступное значение рассчитанного уровня LDL-C; и 2) доступное по меньшей мере 1 значение рассчитанного уровня LDL-C в пределах 1 из периодов анализа до 24 недели.

Пациентов в популяции ITT анализировали в соответствии с группами лечения, предназначенными посредством рандомизации (т. е., как рандомизированные группы лечения).

Модифицированная популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения

mITT популяцию определяли как всю рандомизированную популяцию, в которой все принимали по меньшей мере 1 дозу или часть дозы исследуемого лекарственного средства и имели подлежащую оценке первичную конечную точку. Конечную точку рассматривали как подлежащую оценке (т. е. период лечения для оценки эффективности) в случае выполнения двух следующих условий: 1) доступное значение рассчитанного уровня LDL-C; и 2) доступное по меньшей мере 1 значение рассчитанного уровня LDL-C в ходе периода лечения для оценки эффективности и в пределах одного из периодов анализа до 24 недели. Период лечения для оценки эффективности определяют как время от момента первой инъекции исследуемого лекарственного средства двойного слепого исследования до 21 дня после последней инъекции исследуемого лекарственного средства двойного слепого исследования.

Пациентов в популяции mITT анализировали в соответствии с группами лечения, предназначенными посредством рандомизации.

Выборка для анализа безопасности

Популяцией для оценки безопасности, рассматриваемой для анализов безопасности, была рандомизированная популяция, в которой пациенты получали по меньшей мере 1 дозу или часть дозы исследуемого лекарственного средства. Пациентов анализировали в соответствии с фактически полученным лечением (т. е. как группу, получавших плацебо или алирокумаб).

Результаты**Описание исследуемых популяций**

В общей сложности в данном исследовании рандомизировали 249 пациентов (82 в группу плацебо и 167 в группу алирокумаба). Один пациент из группы плацебо был рандомизирован, но не получал исследуемого лечения, поскольку он отозвал свое согласие до получения первой инъекции IMP. Таким образом, пациента исключали из популяции для оценки безопасности. Двоих пациентов из рандомизированных (один из выше указанной группы плацебо и один из группы алирокумаба) исключали из популяций ITT и mITT в связи с отсутствием оценок уровня LDL-C после исходного уровня.

Таблица 14. Популяции для анализа

	Плацебо (N=82)	Алирокумаб 75 мг Q2W/повышение до 150 мг Q2W (N=167)	Всего (N=249)
Рандомизированная популяция	82 (100%)	167 (100%)	249 (100%)

Популяция для оценки эффективности:			
Популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения (ITT)	81 (98,8%)	166 (99,4%)	247 (99,2%)
Модифицированная популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения (mITT)	81 (98,8%)	166 (99,4%)	247 (99,2%)
Популяция для оценки качества жизни	80 (97,6%)	164 (98,2%)	244 (98,0%)
Популяция для оценки антител к алирокумабу	77 (93,9%)	166 (99,4%)	243 (97,6%)
Популяция для оценки безопасности	81 (98,8%)	167 (100%)	248 (99,6%)

Примечание: Пациентов из популяции для оценки безопасности и популяции для оценки антител к алирокумабу сводили в таблицу в соответствии с фактически полученным лечением (как получавших лечение). Для других популяций данные пациентов сведены в таблицы в соответствии с их лечением, назначенным при рандомизации.

В группе алирокумаба среди 158 пациентов, которые получили по меньшей мере одну инъекцию после 12 недели, 61 (38,6%) пациент получали автоматическое повышение дозы на 12 неделе от 75 мг алирокумаба Q2W до 150 мг Q2W слепым способом.

Распределения субъектов

По итогам завершения анализа первой стадии, ниже представлен статус пациента для 249 рандомизированных пациентов: 1) 0 (0,0%) пациентов, которые завершили 78-недельный период двойного слепого лечения, поскольку пациенты, продолжающие лечение, еще не достигли срока для визита на 78 неделе; 2) 234 (94,0%) пациента все еще продолжали лечение: 78 (95,1%) в группе плацебо и 156 (93,4%) в группе алирокумаба; 3) 9 (3,6%) рандомизированных пациентов, получавших лечение, преждевременно прекратили исследуемый вид лечения до 24 недели: 1 (1,2%) в группе плацебо и 8 (4,8%) в группе алирокумаба. 4 (1,6%) пациента преждевременно прекратили исследуемый вид лечения вследствие нежелательных явлений: 0 в группе плацебо, в сравнении с 4 (2,4%) в группе алирокумаба. 3 (1,2%) пациента преждевременно прекратили исследуемый вид лечения вследствие недостаточного соблюдения протокола: 1 (1,2%) в группе плацебо и 2 (1,2%) в группе алирокумаба. 2 (0,8%) пациента преждевременно прекратили исследуемый вид лечения вследствие различных других причин: 0% в группе плацебо и 2 (1,2%) в группе алирокумаба; 4) 13 (5,2%) рандомизированных пациентов, получавших лечение, преждевременно прекратили исследуемый вид лечения до 52 недели: 2 (2,4%) в группе плацебо и 11 (6,6%) в группе алирокумаба. 5 (2,0%) пациента преждевременно прекратили исследуемый вид лечения вследствие нежелательных явлений: 0 в группе плацебо, в сравнении с 5 (3,0%) в группе алирокумаба. 3 (1,2%) пациента преждевременно прекратили исследуемый вид лечения вследствие недостаточного соблюдения протокола: 1 (1,2%) в группе плацебо и 2 (1,2%) в группе алирокумаба. 5 (0,8%) пациента преждевременно прекратили исследуемый вид лечения вследствие различных других причин: 1 (1,2%) в группе плацебо и 4 (2,4%) в группе алирокумаба; 5) 14 (5,6%) пациентов преждевременно прекратили исследуемый вид лечения до завершения 78-недельного периода лечения: 3 (3,7%) в группе плацебо и 11 (6,6%) в группе алирокумаба. 6 (2,4%) пациента преждевременно прекратили исследуемый вид лечения вследствие нежелательных явлений: 1 (1,2%) в группе плацебо и 5 (3,0%) в группе алирокумаба. 3 (1,2%) пациента преждевременно прекратили исследуемый вид лечения вследствие недостаточного соблюдения протокола: 1 (1,2%) в группе плацебо и 2 (1,2%) в группе алирокумаба. 5 (2,0%) пациента преждевременно прекратили исследуемый вид лечения вследствие различных других причин: 1 (1,2%) в группе плацебо и 4 (2,4%) в группе алирокумаба.

В следующей таблице представлены доступные значения уровней LDL-C в динамике. На 24 неделе первичная конечная точка эффективности была доступна для 78 (96,3%) пациентов в группе плацебо и 157 (94,5%) в группе алирокумаба. Из них 77 (95,1%) оценок у пациентов, получающих лечение, и 1 (1,2%) оценок у пациентов, не получающих лечения, в группе плацебо, по сравнению с 155 (93,4%) оценками у пациентов, получающих лечение и 2 (1,2%) оценками у пациентов, не получающих лечение, в группе алирокумаба. На 52 неделе ключевая вторичная конечная точка эффективности была доступна для 78 (96,3%) пациентов в группе плацебо и 158 (95,2%) в группе алирокумаба.

Таблица 15. Рассчитанные уровни LDL-C в зависимости от времени - популяция ITT

Рассчитанный уровень LDL-C	Плацебо (N=81)			Алирокумаб 75 мг Q2W/повышение до 150 мг Q2W (N=166)		
	Значение у пациентов, получающих лечение	Значение у пациентов, не получающих лечения	Пропущенное значение	Значение у пациентов, получающих лечение	Значение у пациентов, не получающих лечения	Пропущенное значение
4 неделя	79 (97,5%)	0	2 (2,5%)	162 (97,6%)	0	4 (2,4%)
8 неделя	79 (97,5%)	0	2 (2,5%)	156 (94,0%)	0	10 (6,0%)
12 неделя	76 (93,8%)	0	5 (6,2%)	151 (91,0%)	1 (0,6%)	14 (8,4%)
16 неделя	77 (95,1%)	0	4 (4,9%)	149 (89,8%)	3 (1,8%)	14 (8,4%)
24 неделя	77 (95,1%)	1 (1,2%)	3 (3,7%)	155 (93,4%)	2 (1,2%)	9 (5,4%)
36 неделя	73 (90,1%)	0	8 (9,9%)	153 (92,2%)	2 (1,2%)	11 (6,6%)
52 неделя	78 (96,3%)	0	3 (3,7%)	155 (93,4%)	3 (1,8%)	8 (4,8%)

Значение в ходе лечения получали после первой инъекции исследуемого вида лечения и в пределах 21 дня после последней инъекции исследуемого вида лечения.

Значение после лечения получали более чем через 21 день после последней инъекции исследуемого вида лечения.

Первичная конечная точка была пропущена для 12 (4,9%) пациентов на 24 неделе. При визите на 24 неделе причины наличия пропущенных значений были следующими: 1) 4 субъекта с образцами не были доступны из-за преждевременного прекращения исследования; 2) 2 субъекта продолжали лечение, но анализ уровня LDL-C на 24 неделе не был сделан; 3) 6 образцов на 24 неделе были получены, но уровень LDL-C не удалось рассчитать (5 с TG>400 мг/дл и измеренный уровень LDL-C сообщали, 1 с >400 мг/дл, но измеренный уровень LDL-C не сообщали).

Демографические данные и исходные характеристики

В целом, демографические характеристики, исходные характеристики заболеваний, исходные параметры эффективности липидного обмена, применение в анамнезе LMT и фоновой LMT были однородными среди пациентов, рандомизированных на группу алирокумаба, и пациентов, рандомизированных на группу плацебо (см. Таблицу 16). В частности, среднее значение исходного уровня LDL-C в группе алирокумаба составляло 134,6 мг/дл (SD=41,1 мг/дл), по сравнению с таковым в группе плацебо, составляющим 134,0 мг/дл (SD=41,4 мг/дл), с общим средним показателем 134,4 мг/дл (SD=41,1 мг/дл). Одним потенциально существенным исключением является отличие, наблюдаемое в исходном уровне BMI, со средним значением BMI 28,6 кг/м² (SD=4,6 кг/м²) в группе алирокумаба, по сравнению с 27,7 кг/м² (SD=4,7 кг/м²) в группе плацебо.

Таблица 16. Исходные характеристики популяции пациентов с ФНП

Характеристика	Алирокумаб (N=167)	Плацебо (N=82)
Возраст, среднее значение (SD), лет	53,2 (12,9)	53,2 (12,5)
Диагноз heFH†, % (n)	70,1% (117)	81,7% (67)
Генотипирование	29,9% (50)	18,3% (15)
Клинические критерии		
Мужской	51,5% (86)	54,9% (45)

Расовая принадлежность, белые	98,2% (164)	97,6% (80)
BMI, среднее значение (SD), кг/м ²	28,6 (4,6)	27,7 (4,7)
История CHD	34,1% (57)	37,8% (31)
Эквиваленты риска возникновения CHD [†]	9,0% (15)	4,9% (4)
Активный курильщик	21,6% (36)	15,9% (13)
Гипертензия	34,1% (57)	29,3% (24)
Сахарный диабет 2 типа	4,2% (7)	3,7% (3)

% (N) пациентов помимо указанных. Все пациенты на фоне терапии с максимальной переносимой дозой статинов ± другой липид-корректирующей терапией. [†] Диагноз heFH должен быть поставлен либо на основании генотипирования, либо по клиническим критериям. Для тех пациентов, которых не генотипировали, клинический диагноз мог быть основан либо на критериях Саймона Брума с критерием для определенной FH, либо на критериях WHO/Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений с показателем > 8 пунктов.

Таблица 17. Характеристики заболеваний и другие соответствующие исходные данные - рандомизированная популяция

	Плацебо (N=82)	Алирокумаб 75 мг Q2W/ повышение до 150 мг Q2W (N=167)	Всего (N=249)	р-значение в сравнении с плацебо
Тип гиперхолестеринемии				
Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (heFH)	82 (100%)	167 (100%)	249 (100%)	
Гиперхолестеринемия несемейного происхождения (не-FH)	0	0	0	
Время от постановки диагноза гиперхолестеринемия (лет)				
Число	82	167	249	0,4938
Среднее значение (SD)	12,7 (8,8)	12,9 (7,9)	12,8 (8,2)	
Медиана	10,8	12,3	11,5	
Минимум: максимум	0: 42	0: 40	0: 42	
Подтверждение диагноза*				
на основе генотипирования	67 (81,7%)	117 (70,1%)	184 (73,9%)	
с помощью критериев WHO/Саймона Брума	18 (22,0%)	52 (31,1%)	70 (28,1%)	
Наличие/Определено	18 (22,0%)	52 (31,1%)	70 (28,1%)	

* диагноз heFH может быть подтвержден посредством либо генотипирования и WHO, либо на основании критериев Саймона Брума.

Примечание: р-значения сравнения данных на исходном уровне у групп лечения представлены с целью наглядности, в виде бланка для скрининга, с применением точного критерия Фишера для качественных данных и асимптотического однофакторного ANOVA для баллов по критерию Уилкоксона (критерий Краскела-Уоллиса) для непрерывных данных.

Таблица 18. Фоновая LMT при рандомизации - рандомизированная популяция

	Плацебо (N=82)	Алирокумаб 75 мг Q2W/повышение до 150 мг Q2W (N=167)	Всего N=249	Р=Значение в сравнении с плацебо
Любой статин	82 (100%)	167 (100%)	249 (100%)	
Прием статина в высоко-интенсивной дозе	72 (87,8%)	144 (86,2%)	216 (86,7%)	0,8434
Ежедневная доза аторвастатина (мг)				
10	2 (2,4%)	2 (1,2%)	4 (1,6%)	
20	0	8 (4,8%)	8 (3,2%)	
40	13 (15,9%)	27 (16,2%)	40 (16,1%)	

	80	16 (19,5%)	28 (16,8%)	44 (17,7%)	
	Другие дозы	1 (1,2%)	0	1 (0,4%)	
	Ежедневная доза розувастатина (мг)				
5	5	1 (1,2%)	228. 1 (0,6%)	2 (0,8%)	
	10	2 (2,4%)	4 (2,4%)	6 (2,4%)	
	20	8 (9,8%)	30 (18,0%)	38 (15,3%)	
	40	33 (40,2%)	59 (35,3%)	92 (36,9%)	
	Другие дозы	1 (1,2%)	1 (0,6%)	2 (0,8%)	
	Ежедневная доза симвастатина (мг)				
10	10	1 (1,2%)	0	1 (0,4%)	
	20	1 (1,2%)	3 (1,8%)	4 (1,6%)	
	40	0	3 (1,8%)	3 (1,2%)	
	80	3 (3,7%)	1 (0,6%)	4 (1,6%)	
	Другие дозы	0	0	0	
15	Любая LMT, отличная от статинов*	57 (69,5%)	117 (70,1%)	174 (69,9%)	1,0000
	Любая LMT, отличная от нутрицевтических продуктов	54 (65,9%)	115 (68,9%)	169 (67,9%)	
	Эзетимиб	53 (64,6%)	112 (67,1%)	165 (66,3%)	
	Нутрицевтические продукты	7 (8,5%)	8 (4,8%)	15 (6,0%)	

Примечание: р-значения сравнения данных на исходном уровне у групп лечения представлены с целью наглядности, в виде бланка для скрининга, с применением точного критерия Фишера.

* совместно со статинами или без них.

Таблица 19 сердечно-сосудистые нарушения в анамнезе и распределение факторов риска

	Характеристика	Алирокумаб (N=323)	Плацебо (N=163)
	История CHD	34,1% (57)	37,8% (31)
	Острый МИ	16,2% (27)	17,1% (14)
	Бессимптомный МИ	0,6% (1)	2,4% (2)
30	Нестабильная стенокардия	9,0% (15)	9,8% (8)
	Коронарная реваск.	27,5% (46)	29,3% (24)
	Другое клинически значимое CHD	16,2% (27)	20,7% (17)
	Эквиваленты риска возникновения CHD	9,0% (15)	4,9% (4)
	Ишемический инсульт	3,0% (5)	1,2% (1)
	Заболевание периферических артерий	3,0% (5)	1,2% (1)
35	Умеренное СКД	1,2% (2)	1,2% (1)
	Диабет+2 или более факторов риска	3,0% (5)	2,4% (2)

% (N) пациентов помимо указанных. Все пациенты на фоне терапии с максимально переносимой дозой статинов ± другой липид-корректирующей терапией.

Таблица 20. Параметры эффективности липидного обмена на исходном уровне - обобщенные результаты количественной оценки в стандартных единицах - рандомизированная популяция

	Плацебо (N=82)	Алирокумаб 75 мг Q2W/повышение до 150 мг Q2W (N=167)	Всего (N=249)	р-значение в сравнении с плацебо
45	Рассчитанный уровень LDL-C (мг/дл)			
	Число	82	167	249
	Среднее значение (SD)	134,0 (41,4)	134,6 (41,1)	134,4 (41,1)
	Медиана	126,0	128,0	126,0
	Q1: Q3	109,0: 151,0	107,0: 154,0	108,0: 151,0

	Минимум: максимум	74: 295	58: 303	58: 303	
	Измеренный уровень LDL-C (мг/дл)				
	Число	70	149	219	0,6375
5	Среднее значение (SD)	130,2 (36,6)	132,6 (40,6)	131,8 (39,3)	
	Медиана	125,5	126,0	126,0	
	Q1: Q3	104,0: 145,0	104,0: 149,0	104,0: 147,0	
	Минимум: максимум	71: 249	49: 310	49: 310	
	Уровень HDL-C (мг/дл)				
10	Число	82	167	249	0,4437
	Среднее значение (SD)	54,2 (15,7)	52,6 (15,7)	53,1 (15,7)	
	Медиана	51,0	50,0	51,0	
	Q1: Q3	42,0: 63,0	42,0: 61,0	42,0: 62,0	
	Минимум: максимум	25: 103	24: 110	24: 110	
	Уровень общего-C (мг/дл)				
15	Число	82	167	249	0,9589
	Среднее значение (SD)	211,7 (45,6)	211,6 (45,8)	211,6 (45,6)	
	Медиана	200,0	205,0	202,0	
	Q1: Q3	179,0: 237,0	178,0: 242,0	179,0: 239,0	
	Минимум: максимум	133: 376	123: 391	123: 391	
20	Уровень не-HDL-C (мг/дл)				
	Число	82	167	249	0,8208
	Среднее значение (SD)	157,5 (43,7)	159,0 (44,8)	158,5 (44,4)	
	Медиана	150,5	147,0	149,0	
	Q1: Q3	129,0: 170,0	127,0: 181,0	127,0: 177,0	
25	Минимум: максимум	93: 320	76: 326	76: 326	
	Уровень TG натошак (мг/дл)				
	Число	82	167	249	0,6593
	Среднее значение (SD)	116,6 (56,8)	123,2 (69,3)	121,0 (65,4)	
	Медиана	100,5	105,0	104,0	
30	Q1: Q3	81,0: 136,0	81,0: 144,0	81,0: 141,0	
	Минимум: максимум	47: 366	46: 581	46: 581	
	Уровень Аро-В (мг/дл)				
	Число	81	167	248	0,9533
	Среднее значение (SD)	107,7 (23,9)	107,9 (27,4)	107,9 (26,3)	
35	Медиана	103,0	102,0	102,0	
	Q1: Q3	91,0: 116,0	91,0: 122,0	91,0: 121,0	
	Минимум: максимум	74: 187	57: 208	57: 208	
	Уровень Аро-А1 (мг/дл)				
	Число	81	167	248	0,3472
40	Среднее значение (SD)	148,9 (29,6)	146,3 (29,4)	147,2 (29,4)	
	Медиана	150,0	142,0	144,5	
	Q1: Q3	129,0: 166,0	127,0: 160,0	128,0: 162,5	
	Минимум: максимум	82: 223	90: 252	82: 252	
	Уровень Аро-В/уровень Аро-А1 (соотношение)				
45	Число	81	167	248	0,7518
	Среднее значение (SD)	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	
	Медиана	0,7	0,7	0,7	
	Q1: Q3	0,6: 0,8	0,6: 0,9	0,6: 0,9	
	Минимум: максимум	0: 1	0: 2	0: 2	

	Уровень липопротеина-(а) (мг/дл)				
	Число	81	167	248	0,9910
	Среднее значение (SD)	50,9 (59,7)	49,8 (69,2)	50,2 (66,1)	
5	Медиана	21,0	22,0	22,0	
	Q1: Q3	7,0: 76,0	8,0: 70,0	7,5: 75,0	
	Минимум: максимум	2: 232	2: 555	2: 555	
	Уровень общего-С/уровень HDL-С (соотношение)				
	Число	82	167	249	0,6572
10	Среднее значение (SD)	4,2 (1,3)	4,3 (1,5)	4,3 (1,5)	
	Медиана	3,9	3,9	3,9	
	Q1: Q3	3,3: 4,8	3,3: 5,0	3,3: 4,9	
	Минимум: максимум	2: 9	2: 11	2: 11	

Примечание: р-значения сравнения данных на исходном уровне у групп лечения представлены с целью наглядности, в виде бланка для скрининга, с применением асимптотического однофакторного ANOVA для баллов по критерию Уилкоксона (критерий Краскела-Уоллиса).

Сбор данных по измеренным уровням LDL-С не планировали в начальном протоколе, и он был добавлен в измененной версии. Следовательно, значения измеренного уровня LDL-С доступны для меньшего количества пациентов по сравнению со значениями рассчитанного уровня LDL-С.

Степень воздействия

Период проведения инъекций был аналогичным для всех групп лечения со средним значением периода проведения, составлявшим примерно 58-60 недель. Пациентов подвергали воздействию алирокумаба в течение 2-75,9 недель, а воздействию плацебо подвергали в течение 11,6-75,7 недель. Большую часть (93,5%: 97,5%, алирокумаб: плацебо, соответственно) пациентов подвергали лечению в течение более чем 52 недель.

В группе алирокумаба среди 158 пациентов, которые получили по меньшей мере одну инъекцию после 12 недели, 61 (38,6%) пациент получали автоматическое повышение дозы на 12 неделе от 75 мг алирокумаба Q2W до 150 мг Q2W слепым способом. 26 пациентам не предоставляли возможность повышения дозы на 12 неделе, вследствие отсутствия значений LDL-С к 8 неделе на момент принятия решения о повышении дозы. Из 26 пациентов с отсутствующим значением LDL-С к 8 неделе, 4 пациентам, принимающих алирокумаб, должны были повысить дозу на основании только что полученных на 8 неделе данных о LDL-С. Остальные пациенты были либо в группе лечения плацебо, либо уровень LDL-С при визите на 8 неделе у пациентов, получающих алирокумаб, был ниже LDL-С < 70 мг/дл порога отсечения для повышения дозы.

Анализ эффективности

Анализ первичной точки эффективности в популяции ITT

Анализ первичной конечной точки (процентное изменение рассчитанных уровней LDL-С от исходного уровня до 24 недели) представлен на основе модели MMRM в отношении популяции ITT с использованием показателей средних значений, определенных методом наименьших квадратов, на 24 неделе. Подход для повторных измерений включает все значения уровня LDL-С, полученные у пациентов, получающих лечение, и у пациентов, не получающих лечение, вплоть до 52 недели. На 24 неделе для 3 (3,7%) пациентов в группе плацебо и 9 (5,4%) пациентов в группе алирокумаба не было получено рассчитанное значение LDL-С (Таблица 15). Эти недостающие значения учитывали при помощи модели MMRM.

Анализ первичной эффективности показал статистически значимое процентное снижение уровня LDL-C от исходного значения до 24 недели в анализе ИТТ в группе лечения алирокумабом (среднее значение, определенное методом наименьших квадратов=-48,7%), по сравнению с группой лечения плацебо (среднее значение, определенное методом наименьших квадратов=2,8%). Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, между группами лечения алирокумабом и плацебо составляло -51,4% ($p < 0,0001$). 81,4% пациентов с HeFH в группе алирокумаба достигали уровней LDL-C к 24 неделе, по сравнению с 11,3% для группы плацебо.

Таблица 21. Процентное изменение от исходного уровня у рассчитанных уровней LDL-C на 24 неделе (анализ ИТТ): Анализ MMRM- популяция ИТТ

Рассчитанные уровни холестерина LDL	Плацебо (N=81)	Алирокумаб 75 мг Q2W/повышение до 150 мг Q2W (N=166)
Исходный уровень (ммоль/л)		
Число	81	166
Среднее значение (SD)	3,470 (1,078)	3,486 (1,069)
Медиана	3,263	3,289
Минимум: максимум	1,92: 7,64	1,50: 7,85
Исходный уровень (мг/дл)		
Число	81	166
Среднее значение (SD)	134,0 (41,6)	134,6 (41,3)
Медиана	126,0	127,0
Минимум: максимум	74: 295	58: 303
Процентное изменение от исходного уровня на 24 неделе (%)		
Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов (SE)	2,8 (2,8)	-48,7 (1,9)
Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов (SE), в сравнении с плацебо		-51,4 (3,4)
95% CI		(от -58,1 до -44,8)
p-значение в сравнении с плацебо		<.0001

Примечание: средние значения, определенные методом наименьших квадратов, стандартные ошибки (SE) и p-значение, полученные из анализа на основе MMRM (модели со смешанными эффектами для повторных измерений). Модель включает фиксированные категориальные эффекты группы лечения, типические группы рандомизации согласно IVRS, момента времени, взаимосвязи лечение-момент времени, взаимосвязи страта-момент времени, а также непрерывные фиксированные ковариаты значения рассчитанного исходного значения LDL-C и взаимосвязи значение исходного значения-момент времени.

Модель MMRM и описание исходного уровня проводили в отношении пациентов со значением на исходном уровне и значением после исходного уровня по меньшей мере в одном из периодов анализа, используемых в модели.

За p-значением следует '*', если оно является статистически значимым согласно фиксированному иерархическому подходу, применяемому для обеспечения строгого контроля общего показателя ошибки 1 рода на уровне 0,05.

Рассчитанный уровень LDL-C в динамике

Фигура 4 представляет собой график, демонстрирующий процентное изменение среднего значения, определенного методом наименьших квадратов (+/- SE), уровня LDL-C от исходного уровня в зависимости от времени для популяции ИТТ. Примечание: Средние значения, определенные методом наименьших квадратов, и стандартные ошибки (SE) получены с помощью анализа на основе MMRM (модели со смешанными

эффектами для повторных измерений).

Модель включает фиксированные категориальные эффекты группы лечения, момента времени, взаимосвязи лечение-момент времени, а также непрерывные фиксированные ковариаты значения исходного уровня LDL-C и взаимосвязи значение исходного уровня LDL-C-момент времени.

Таблица 22. Рассчитанный уровень LDL-C в динамике - популяция ITT

		Плацебо (N=81)			Алирокумаб 75 мг Q2W/повышение до 150 мг Q2W (N=166)		
10	Рассчитанный уровень LDL-C	Значение	Изменение от исходного уровня	Процентное изме- нение от исходного уровня	Значение	Изменение от исходного уровня	Процентное изме- нение от исходного уров- ня
	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов (SE), (ммоль/л)						
15	Исходный уровень	3,470 (0,120)	н.д.	н.д.	3,486 (0,083)	н.д.	н.д.
	4 неделя	3,485 (0,077)	0,004 (0,077)	1,1 (2,0)	1,924 (0,054)	-1,56 (0,054)	-45,2 (1,4)
	8 неделя	3,561 (0,090)	0,081 (0,090)	3,3 (2,4)	1,913 (0,063)	-1,57 (0,063)	-45,3 (1,7)
	12 неделя	3,585 (0,097)	0,104 (0,097)	4,6 (2,6)	1,960 (0,068)	-1,52 (0,068)	-43,8 (1,8)
	16 неделя	3,508 (0,101)	0,028 (0,101)	2,4 (2,7)	1,649 (0,071)	-1,83 (0,071)	-51,9 (1,9)
	24 неделя	3,537 (0,103)	0,057 (0,103)	2,8 (2,8)	1,754 (0,072)	-1,73 (0,072)	-48,7 (1,9)
20	36 неделя	3,603 (0,117)	0,122 (0,117)	5,1 (3,2)	1,788 (0,081)	-1,69 (0,081)	-48,0 (2,2)
	52 неделя	3,718 (0,125)	0,237 (0,125)	8,4 (3,3)	1,708 (0,088)	-1,77 (0,088)	-50,3 (2,3)
	64 неделя	3,601 (0,107)			1,657 (0,075)		
	78 неделя	3,574 (0,109)			1,806 (0,076)		
25	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов (SE), (мг/дл)						
	Исходный уровень	134,0 (4,6)	н.д.	н.д.	134,6 (3,2)	н.д.	н.д.
	4 неделя	134,6 (3,0)	0,2 (3,0)	1,1 (2,0)	74,3 (2,1)	-60,1 (2,1)	-45,2 (1,4)
	8 неделя	137,5 (3,5)	3,1 (3,5)	3,3 (2,4)	73,9 (2,4)	-60,5 (2,4)	-45,3 (1,7)
30	12 неделя	138,4 (3,7)	4,0 (3,7)	4,6 (2,6)	75,7 (2,6)	-58,7 (2,6)	-43,8 (1,8)
	16 неделя	135,5 (3,9)	1,1 (3,9)	2,4 (2,7)	63,7 (2,7)	-70,7 (2,7)	-51,9 (1,9)
	24 неделя	136,6 (4,0)	2,2 (4,0)	2,8 (2,8)	67,7 (2,8)	-66,7 (2,8)	-48,7 (1,9)
	36 неделя	139,1 (4,5)	4,7 (4,5)	5,1 (3,2)		-65,3 (3,1)	-48,0 (2,2)
	52 неделя	143,6 (4,8)	9,2 (4,8)	8,4 (3,3)	65,9 (3,4)	-68,4 (3,4)	-50,3 (2,3)
	64 неделя	139,0 (4,1)			64,0 (2,9)		
35	78 неделя	138,0 (4,2)			69,7 (2,9)		

* Исходный уровень описывается с использованием средних значений и стандартных ошибок.

Примечание: средние значения, определенные методом наименьших квадратов, стандартные ошибки (SE) и р-значение, полученные из анализа на основе MMRM (модели со смешанными эффектами для повторных измерений). Модель включает фиксированные категориальные эффекты группы лечения, типические группы рандомизации, согласно IVRS, момент времени, взаимосвязь лечение-момент времени, взаимосвязь типическая группа-момент времени, а также непрерывные фиксированные ковариаты значения исходного уровня LDL-C и взаимосвязь значение исходного уровня LDL-C-момент времени.

Модель MMRM и описание исходного уровня проводили в отношении пациентов со значением на исходном уровне и значением после исходного уровня по меньшей мере

в одном из периодов анализа, используемых в модели.

Чувствительность к серьезным несоответствиям GCP

В данном исследовании не было ни одного исследовательского центра с серьезными несоответствиями GCP.

Ключевые вторичные конечные точки эффективности

В следующей таблице обобщены результаты анализа в отношении всех ключевых вторичных конечных точек в иерархическом порядке для статистического тестирования при 0,05 уровне значимости. В данном исследовании статистически значимый эффект достигался в пользу пациентов, принимающих алирокумаб, для всех, кроме последней в иерархии (т. е. Аро А-1 - Процентное изменение от исходного уровня до 12 недели) ключевых вторичных конечных точек эффективности.

Для ясности, анализ ITT определяли для пациентов в выборке ITT и он включает оценки всех конечных точек в период анализа, независимо от статуса дозирования исследуемых средств лечения (т.е. включает оценки после лечения). Анализ пациентов, получающих лечение, проводят для пациентов в популяции mITT, и он включает оценки всех конечных точек от первого двойного слепого введения исследуемого лекарственного средства до дня последней инъекции+21 день (т. е. включает оценки во время периода лечения для оценки эффективности).

Таблица 23. Обзор ключевых вторичных конечных точек эффективности

Конечная точка/Анализ	Плацебо Результат	Алирокумаб Результат	Сравнение	p-значение
1. Уровень LDL-C на WK24 - анализ ITT	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: 2,8%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -48,7%	Различие: -51,4%	<.0001
2. Уровень LDL-C на WK24 - анализ пациентов, получающих лечение	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: 2,7%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -49,4%	Различие: -52,2%	<.0001
3. Уровень LDL-C на WK12 - анализ ITT	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: 4,6%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -43,8%	Различие: -48,4%	<.0001
4. Уровень LDL-C на WK12 - анализ пациентов, получающих лечение	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: 4,6%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -44,2%	Различие: -48,8%	<.0001
5. Уровень Аро В на WK24 - анализ ITT	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -3,5%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -42,8%	Различие: -39,3%	<.0001
6. Уровень Аро В на WK24 - анализ пациентов, получающих лечение	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -3,5%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -43,2%	Различие: -39,8%	<.0001
7. Уровень не-HDL-C на WK24 - анализ ITT	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: 3,1%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -42,6%	Различие: -45,7%	<.0001
8. Уровень не-HDL-C на WK24 - анализ пациентов, получающих лечение	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: 3,1%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -43,2%	Различие: -46,4%	<.0001
9. Уровень общего холестерина на WK24 - анализ ITT	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: 2,1%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -30,6%	Различие: -32,8%	<.0001
10. Уровень Аро В на WK12 - анализ ITT	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -0,9%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -35,4%	Различие: -34,5%	<.0001
11. Уровень не-HDL-C на WK12 - анализ ITT	Среднее значение, определенное методом наи-	Среднее значение, определенное методом наимень-	Различие: -42,0%	<.0001

		меньших квадратов: 4,1%	ших квадратов: -37,9%		
5	12. Уровень общего холестерина на WK12 - анализ ИТТ	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: 3,4%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -26,6%	Различие: -29,9%	<.0001
	13. Уровень LDL-C на WK52 - анализ ИТТ	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: 8,4%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -50,3%	Различие: -58,8%	<.0001
10	14. Очень высокий CV LDL-C < 70 мг/дл <i>или</i> Высокий CV LDL-C < 100 мг/дл на WK24 - анализ ИТТ	Доля =11,3%	Доля =81,4%	Соотношение шансов= 52,2	<.0001
	15. Очень высокий CV LDL-C < 70 мг/дл <i>или</i> Высокий CV LDL-C < 100 мг/дл на WK24 - анализ пациентов, получающих лечение	Доля =11,6%	Доля =82,1%	Соотношение шансов= 53,3	<.0001
	16. Уровень LDL-C < 70 мг/дл на WK24 - анализ ИТТ	Доля =1,2%	Доля =68,2%	Соотношение шансов= 239,7	<.0001
15	17. Уровень LDL-C < 70 мг/дл на WK24 - анализ пациентов, получающих лечение	Доля =1,3%	Доля =68,8%	Соотношение шансов= 240,6	<.0001
	18. Уровень Lp(a) на WK24 - анализ ИТТ	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -10,0%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -30,3%	Различие: -20,3%	<.0001
20	19. Уровень HDL-C на WK24 - анализ ИТТ	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -0,8%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: 6,0%	Различие: 6,8%	0,0009
	20. Уровень триглицеридов натощак на WK24 - анализ ИТТ	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: 0,4%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -10,5%	Различие: -10,9%	0,0017
25	19. Уровень Apo A-1 на WK24 - анализ ИТТ	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -1,6%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: 2,8%	Различие: 4,4%	0,0062
	20. Уровень Lp(a) на WK12 - анализ ИТТ	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -5,6%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -24,7%	Различие: -19,1%	<.0001
30	21. Уровень HDL-C на WK12 - анализ ИТТ	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: 1,7%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: 6,0%	Различие: 4,3%	0,0147
	22. Уровень триглицеридов натощак на WK12 - анализ ИТТ	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: 0,9%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -8,0%	Различие: -8,9%	0,0258
35	Уровень Apo A-1 на WK12 - анализ ИТТ	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: -1,9%	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов: 0,4%	Различие: 2,3%	0,1475

Окончание иерархического тестирования

Все ключевые вторичные конечные точки эффективности, за исключением процентного изменения уровня Apo A-1 от исходного уровня до 12 недели в популяции ИТТ, достигали статистически значимых эффектов в пользу пациентов, принимающих алирокумаб, в соответствии с процедурой иерархического тестирования.

Анализ ключевой вторичной эффективности для процентного изменения от исходного уровня у рассчитанного уровня LDL-C на 24 неделе в популяции mITT (анализ пациентов, получающих лечение) показал результаты, которые согласуются с результатами анализа ИТТ, со статистически значимым увеличением рассчитанного уровня LDL-C в группе лечения алирокумабом (среднее значение, определенное методом наименьших квадратов=-49,4%), по сравнению с группой лечения плацебо (среднее значение, определенное методом наименьших квадратов=2,7%). Различие для среднего значения,

определенного методом наименьших квадратов, между пациентами, получающими алирокумаб, и пациентами, получающими плацебо, составляет -52,2% ($p < 0,0001$). Действительно, несколько пациентов имели значения уровня LDL-C, собранные после завершения лечения (т. е. более чем через 21 день после последней инъекции) на 24

неделе: 1 пациент (1,2%) в группе плацебо и 2 пациента (1,2%) в группе алирокумаба. Увеличение процентного изменения в уровне Apo A-1 от исходного уровня до 24 недели в анализе ИТТ не было статистически значимым. Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов, в сравнении со значением исходного уровня составляло 0,4% в группе алирокумаба и -1,9% в группе плацебо (различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо составило 2,3%, $p=0,1475$).

Рассчитанный уровень Ldl-C в зависимости от времени (в том числе наблюдаемые данные)

Фигура 5 представляет собой график, демонстрирующий процентное изменение среднего значения, определенного методом наименьших квадратов (\pm SE), от исходного уровня во время периода лечения для оценки эффективности в зависимости от времени для популяции mITT.

Обобщение

В целом, демографические характеристики, исходные характеристики заболеваний, исходные параметры эффективности липидного обмена, применение в анамнезе LMT и фоновой LMT были сравнимыми среди пациентов, рандомизированных на группу алирокумаба, и пациентов, рандомизированных на группу плацебо. В частности, среднее значение исходного уровня LDL-C в группе алирокумаба составляло 134,6 (41,1) мг/дл, по сравнению с таковым в группе плацебо, составляющим 134,0 (41,4) мг/дл.

Первичная конечная точка эффективности и все ключевые вторичные конечные точки, за исключением процентного изменения уровня Apo A-1 от исходного уровня до 12 недели в популяции ИТТ (анализ ИТТ), достигали статистически значимых эффектов в пользу пациентов, принимающих алирокумаб, в соответствии с процедурой иерархического тестирования.

Обобщенные результаты относительно безопасности

В общей сложности рандомизировали 248 пациентов и они получали по меньшей мере часть дозы исследуемого средства лечения (выборка для оценки безопасности). Ниже представлен отчет высокого уровня в отношении нежелательных явлений и явлений, представляющих интерес.

Таблица 24. Обзор профиля нежелательных явлений: Возникшие после начала лечения нежелательные явления - выборка для оценки безопасности

	Плацебо (N=81)	Алирокумаб 75 мг Q2W/повышение до 150 мг Q2W (N=167)
Пациенты с каким-либо TEAE	62 (76,5%)	117 (70,1%)
Пациенты с каким-либо SAE, возникшим в ходе лечения	7 (8,6%)	10 (6,0%)
Пациенты с каким-либо TEAE, приведшим к смерти	0	0
Пациенты с каким-либо TEAE, приведшим к окончательному прекращению лечения	1 (1,2%)	5 (3,0%)

TEAE: возникшее после начала лечения нежелательное явление, SAE: серьезное нежелательное явление;

$n(\%)$ =число и процентная доля пациентов по меньшей мере с одним TEAE.

Возникшие после начала лечения SAE случались в общей сложности у 17 пациентов, в частности у 10 (6,0%) пациентов в группе лечения алирокумабом и у 7 (8,6%) пациентов

в группе лечения плацебо. Сообщалось не более двух 2 случаев любого SOC для обеих групп лечения, а сообщений об отдельных SAE не было более одного раза для обеих групп лечения.

Во время данного анализа первой стадии о смерти пациентов не сообщалось.

5 В общей сложности 6 пациентов преждевременно прекратили исследуемый вид лечения вследствие ТЕАЕ. В частности, 5 (3,0%) пациентов из группы лечения алирокумабом прекратили лечение раньше из-за аденокарциномы прямой кишки, диареи, тошноты, ангионевротического отека, астении и повышения уровня аланинаминотрансферазы. Один (1,2%) пациент в группе лечения плацебо прекратили
10 лечение вследствие синкопе.

Случаи ТЕАЕ встречались у 117 (70,1%) пациентов в группе лечения алирокумаба и у 62 (76,5%) пациентов в группе лечения плацебо. Случаи ТЕАЕ, которые встречались у $\geq 5\%$ пациентов в любой группе лечения, представляют собой: местные реакции на инъекцию (10,8% и 7,4% в группе алирокумаба и плацебо, соответственно), головную
15 боль (8,4% и 8,6% в группе алирокумаба и плацебо, соответственно), миалгию (6,0% и 6,2% в группе алирокумаба и плацебо, соответственно) и диарею (5,4% и 1,2% в группе алирокумаба и плацебо, соответственно).

Для ТЕАЕ, представляющих особый интерес (AESI), результаты представлены в виде предварительно определенных групп предпочтительных терминов SMQ.

20 Возникшие после начала лечения местные реакции на инъекцию (ISR) встречались у 18 (10,8%) пациентов в группе лечения алирокумабом и у 6 (7,4%) пациентов в группе лечения плацебо. Ни одно из АЕ не было серьезным.

ТЕАЕ, связанные с общей аллергической реакцией, идентифицированные посредством MedDRA SMQ как "Гиперчувствительность", встречались у 17 (10,2%) пациентов в
25 группе лечения алирокумабом и у 6 (7,4%) пациентов в группе лечения плацебо. Ни одно из АЕ не было серьезным.

Возникшие после начала лечения неврологические нарушения встречались у 7 (4,2%) пациентов в группе лечения алирокумабом и у 2 (2,5%) пациентов в группе лечения плацебо. В группе алирокумаба РТ представляли собой: гипестезию у 4 (2,4%) пациентов,
30 парестезию у 2 (1,2%) и нарушение равновесия у 1 (0,6%). Ни одно из АЕ не было серьезным.

Возникшие после начала лечения нейрокогнитивные нарушения встречались у 0 (0,0%) пациентов в группе лечения алирокумабом и у 1 (1,2%) пациентов в группе лечения плацебо. АЕ не было серьезным.

35 В общей сложности у 9 (5,4%) пациентов в группе лечения алирокумабом и 0 (0,0%) пациентов в группе лечения плацебо наблюдали 2 последовательно рассчитанных уровня LDL-C ниже 25 мг/дл. Для таких пациентов с 2 последовательно рассчитанными уровнями LDL-C ниже 25 мг/дл, ТЕАЕ встречались у 3 (33,3%) пациентов, принимающих алирокумаб. РТ представляли собой: грипп, гриппоподобное заболевание и
40 назофарингит. Ни одно из этих АЕ не было серьезным, и они не являлись AESI.

Вывод

Из этого раннего обзора данных исследования можно сделать следующие выводы:

1) в данном исследовании достигали первичной конечной точки эффективности со статистически значимым снижением рассчитанного уровня LDL-C у пациентов, принимающих алирокумаб; 2) в данном исследовании также достигали всех ключевых
45 вторичных конечных точек эффективности, за исключением последней конечной точки (Аро А-1 на 12 неделе в популяции ИТТ (анализ ИТТ)); и 3) на основе доступных данных во время этого первого этапа анализа, подкожное введение алирокумаба пациентам с

гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и уровень LDL-C > 70 мг/дл или LDL-C > 100 мг/дл, в зависимости от наличия МИ в анамнезе или инсульта на исходном уровне, в целом было безопасным и хорошо переносимым.

Обзор объединенных данных исследований FH I и FH II

- 5 Из объединенных данных исследований FH I и FH II можно сделать следующие выводы:
- 1) вводимый самостоятельно алирокумаб приводил к значительно большему снижению уровней LDL-C, чем плацебо через 24 недели (различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, составило 51,4-57,9%); 2) большинство пациентов (>70%) достигали их целевого уровня LDL-C к 24 неделе; 3) снижение уровней
 - 10 LDL-C, составляющих 47,1-50,3% к 52 неделе происходило при лечении алирокумабом;
 - 4) среднего значения уровня LDL-C, составляющего 1,7-1,9 ммоль/л (65,9-74,3 мг/дл), к 52 неделе достигали при лечении алирокумабом; 5) для примерно 50% пациентов не требовалось повышение дозы алирокумаба до 150 мг Q2W, что свидетельствует от том, что 75 мг Q2W может быть достаточно для большинства пациентов; и 6) TEAE
 - 15 наблюдались с аналогичной частотой при режимах лечения с алирокумабом и плацебо.

В частности, объединенные данные исследований FH I и FH II показали, что алирокумаб приводил к существенному снижению уровня LDL-C к 24 неделе, в сравнении с плацебо. Процентное изменение среднего значения, определенного методом наименьших квадратов (SE), от исходного уровня к 24 неделе составляло -48,8% для группы

20 алирокумаба (N=488), по сравнению с 7,1% для группы плацебо (N=244). Различие среднего значения, определенного методом наименьших квадратов (SE), в сравнении с плацебо составляло -55,8% (2,1) (P<0,0001). Более того, только 42% пациентам, принимающим алирокумаб, было необходимо повышение дозы на 12 неделе до 150 мг Q2W.

- 25 На **фигуре 8** показаны средние значения, определенные способом наименьших квадратов (SE), рассчитанного уровня LDL-C против времени для исследований ODYSSEY FH I и FH II. Значения, представленные на графике представляют собой % изменение среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, от исходного уровня до 24 недели и 52 недели. **Фигура 9** представляет собой график,
- 30 демонстрирующий средние значения, определенные методом наименьших квадратов (SE), рассчитанного уровня LDL-C против времени для исследований ODYSSEY FH I и FH II. Значения, представленные ниже графика представляют собой количества пациентов, проанализированных в различные моменты времени.

Среди пациентов, получающих двойное слепое лечение в течение по меньшей мере

35 12 недель, 176/311 (56,6%) в случае FH I и 97/158 (61,4%) в случае FH II, имели уровни LDL-C <1,8 ммоль/л к 8 неделе и продолжали принимать алирокумаб в дозе 75 мг Q2W. Уровни LDL-C с течением времени оставались стабильными для таких пациентов (**фигура 10**). Для пациентов с FH I, которым дозу повышали до 150 мг Q2W, среднее значение уровней LDL-C составляло 2,7 ммоль/л (104,3 мг/дл) к 12 неделе и 2,0 ммоль/л (78,5 мг/дл) к 24 неделе. Соответствующие значения у пациентов с FH II составляли 2,6 ммоль/л (98,6 мг/дл) к 12 неделе и 1,9 ммоль/л (71,8 мг/дл) к 24 неделе.

40

Анализ подгрупп в отношении первичной конечной точки эффективности показал стабильное снижение рассчитанного уровня LDL-C для целого ряда демографических и исходных характеристик (**фигура 11**). Процентное снижение уровня LDL-C (алирокумаб

45 в сравнении с плацебо) составляло 60,1% у мужчин и 50,6% у женщин (объединенные данные по FH I и FH II), с P-значением взаимосвязи 0,0267. В отдельных исследованиях снижение уровней LDL-C (в сравнении с плацебо) составляло 62,6% для мужчин и 51,9% для женщин с FH I, и 53,5% для мужчин и 49,2% для женщин с FH II.

Обзор промежуточных данных по безопасности, объединенных из исследований FH I и FH II, представлены в таблице 25A. Все данные собирали до последнего визита пациента на 52 неделе. Процентные доли пациентов, испытывавших ТЕАЕ, серьезные АЕ, и ТЕАЕ, приведшие к прекращению лечения, были сравнимыми между группами

лечения в отдельных исследованиях (Таблица 25B). Более высокую долю пациентов, испытывавших местные реакции на инъекцию, наблюдали в группе алирокумаба в сравнении с группой плацебо в случае FH I (12,4% в сравнении с 11,0%) и в случае FH II (11,4% в сравнении с 7,4%). Большинство местных реакций на инъекцию классифицировали как таковые легкой интенсивности. Ни одна местная реакция на

инъекцию не привела к прекращению лечения исследуемым лекарственным средством. Ни одно из сообщенных неврологических или аллергических явлений (Таблица 3) не было серьезным. Зуд наблюдали у двоих (0,6%) и троих (1,8%) пациентов, принимающих алирокумаб, с FH I и II, соответственно, и у одного пациента, принимающего плацебо, в каждом исследовании (0,6% и 1,2%, соответственно). Сообщалось о нескольких случаях

нейрокогнитивных нарушений при приеме алирокумаба (2 [0,6%] в случае FH I, ни одного в случае FH II) или плацебо (2 [1,2%] в случае FH I, 1 [1,2%] в случае FH II; Таблица 3). В случаях FH I и FH II, соответственно, 85,8% и 91,6% пациентов, получающих алирокумаб (87,7% и 90,1%, получающих плацебо), получали исследуемый вид лечения в течение ≥ 76 недель.

Таблица 25A. Промежуточный анализ безопасности (Объединенные данные исследований FH I и FH II)

% (N) пациентов Все пациенты на фоне терапии с максимально переносимой дозой статинов \pm другой липид-корректирующей терапией.			Алирокумаб (N=489)	Плацебо (N=244)
ТЕАЕ			74,8% (366)	75,4% (184)
Возникшие в ходе лечения SAE			10,0% (49)	9,0% (22)
ТЕАЕ, приведшие к смерти			0,8% (4)	0
ТЕАЕ, приведшие к прекращению лечения			3,1% (15)	3,7% (9)
Нежелательные явления, представляющие интерес				
Установленные CV явления			1,6% (8)	1,2% (3)
Местные реакции на инъекцию			11,5% (56)	9,0% (22)
Нейрокогнитивные нарушения			0,2% (1)	1,2% (3)
ALT $>3 \times$ ULN			2,1% (10/488)	1,2% (3/244)
Креатинкиназа $>3 \times$ ULN			3,5% (17/483)	6,2% (15/243)
Другие нежелательные явления				
Назофарингит			10,2% (50)	11,1% (27)
Грипп			8,8% (43)	6,1% (15)
Головная боль			5,5% (27)	6,6% (16)
Боль в спине			4,9%	3,7%
Инфекция верхних дыхательных путей			4,3%	4,9%
артралгия			3,9%	4,9%
инфекция мочевыводящих путей			3,9%	2,5%
Диарея			3,7%	2,5%
Миалгия			3,5%	4,9%
гастроэнтерит			3,3%	3,3%
синусит			3,3%	2,9%
мышечные спазмы			3,1%	0,4%
головокружение			2,9%	3,7%
тошнота			2,5%	3,7%
боль в конечности			1,8%	3,3%
усталость			3,1%	2,5%
гриппоподобное заболевание			2,9%	2,0%
бронхит			2,7%	2,5%

боль в области живота	2,5%	1,6%
креатининфосфокиназа крови	2,5%	2,9%
кашель	1,6%	2,5%
гипертензия	1,6%	2,5%
цистит	1,2%	1,6%
боль в шее	0,4%	2,0%

Таблица 25В. Конечный анализ безопасности (Объединенные данные исследований FH I и FH II)

	FH I		FH II	
<i>n</i> (%)	Алирокумаб (<i>n</i> =322)	Плацебо (<i>n</i> =163)	Алирокумаб (<i>n</i> =167)	Плацебо (<i>n</i> =81)
TEAE	263 (81,7)	129 (79,1)	125 (74,9)	66 (81,5)
Возникшие в ходе лечения SAE	44 (13,7)	22 (13,5)	15 (9,0)	8 (9,9)
TEAE, приведшие к смерти ^a	6 (1,9)	0	0	0
TEAE, приведшие к прекращению лечения	11 (3,4)	10 (6,1)	6 (3,6)	1 (1,2)
TEAE, наблюдаемые у ≥5% пациентов (в любой группе)				
Местная реакция на инъекцию	40 (12,4)	18 (11,0)	19 (11,4)	6 (7,4)
<i>P</i> -значение ^b по точному критерию Фишера	0,77		0,38	
Назофарингит	36 (11,2)	12 (7,4)	21 (12,6)	18 (22,2)
Инфекция верхних дыхательных путей	22 (6,8)	14 (8,6)	5 (3,0)	1 (1,2)
Артралгия	20 (6,2)	9 (5,5)	8 (4,8)	7 (8,6)
Грипп	20 (6,2)	10 (6,1)	24 (14,4)	7 (8,6)
Боль в спине	18 (5,6)	7 (4,3)	12 (7,2)	6 (7,4)
Синусит	17 (5,3)	7 (4,3)	1 (0,6)	2 (2,5)
Головная боль	15 (4,7)	9 (5,5)	16 (9,6)	7 (8,6)
Диарея	10 (3,1)	5 (3,1)	11 (6,6)	1 (1,2)
Бронхит	10 (3,1)	9 (5,5)	4 (2,4)	1 (1,2)
Головокружение	7 (2,2)	6 (3,7)	8 (4,8)	5 (6,2)
Миалгия	6 (1,9)	11 (6,7)	10 (6,0)	5 (6,2)
гриппоподобное заболевание	6 (1,9)	1 (0,6)	9 (5,4)	5 (6,2)
Связанные с безопасностью явления, представляющие интерес				
Положительно установленные CV явления	8 (2,5)	3 (1,8)	2 (1,2)	1 (1,2)
TEAE ^c , связанные с общей аллергической реакцией	28 (8,7)	16 (9,8)	19 (11,4)	5 (6,2)
Неврологические TEAE ^c	12 (3,7)	7 (4,3)	7 (4,2)	2 (2,5)
Нейрокогнитивные нарушения ^c	2 (0,6)	2 (1,2)	0	1 (1,2)
Развитие/ухудшение диабета ^b	6 (1,9)	4 (2,5)	4 (2,4)	2 (2,5)
Офтальмологические нарушения ^c	3 (0,9)	4 (2,5)	3 (1,8)	1 (1,2)
Аланинаминотрансфераза >3 x ULN	5/322 (1,6)	2/163 (1,2)	6/166 (3,6)	1/81 (1,2)
Креатинкиназа >3 x ULN	13/318 (4,1)	10/163 (6,1)	8/165 (4,8)	6/80 (7,5)

Пример 4. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельно-групповое исследование для

Оценки эффективности и безопасности приема алирокумаба у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и уровнем LDL-C выше или равным 160 мг/дл с их липид-нормализующей терапией

Введение

Данное исследование включает пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (heFH) с документально подтвержденным в анамнезе MI или ишемическим инсультом или без него.

Целью настоящего исследования было оценить эффективность и безопасность приема

алирокумаба у пациентов с heFH, чей уровень LDL-C был выше или равен 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) при максимально переносимой терапии статинами, с дополнительной LMT или без нее.

Данное исследование (фигура 6) было предпринято для того, чтоб

продемонстрировать у пациентов с heFH, с уровнем LDL-C выше или равным 160 мг/дл, что алирокумаб 150 мг Q2W в качестве дополнительной терапии к статину +/- другой LMT, вызывает статистически значимое и клинически значимое снижение уровня LDL-C. Данная популяция с таким высоким уровнем LDL-C, несмотря на оптимизированную LMT, представляет группу с наивысшим риском с хорошо идентифицируемой нереализованной медицинской потребностью, которую можно решить путем добавления алирокумаба к их видам терапии, снижающим уровень LDL-C

Цели исследования

Первичной целью данного исследования было продемонстрировать снижение уровня LDL-C с помощью алирокумаба в качестве дополнительной терапии к стабильной, максимально переносимой ежедневной терапии статинами с другой LMT или без нее, по сравнению с плацебо, через 24 недели лечения у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и уровнем LDL-C выше или равным 160 мг/дл (4,14 ммоль/л).

Вторичными целями были: 1) оценить эффект алирокумаба по сравнению с плацебо в отношении уровня LDL-C после 12 недель лечения; 2) оценить эффект алирокумаба в отношении других липидных параметров (т. е., уровни Apo B, не-HDL-C, общего-C, Lp (a), HDL-C, TG и Apo A-1); 3) оценить долговременный эффект алирокумаба в отношении уровня LDL-C; 4) оценить безопасность и переносимость алирокумаба; 5) оценить появление антител к алирокумабу.

План исследования

Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельно-групповое, несбалансированное (2:1, алирокумаб:плацебо), многоцентровое многонациональное исследование для оценки эффективности и безопасности приема алирокумаба у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (heFH) и уровнем LDL-C выше или равным 160 мг/дл с их дополнительной или LMT или без нее (т. е. стабильной, максимально переносимой ежедневной терапией статинами ± другой LMT). При рандомизации проводили стратификацию в соответствии с предшествующим инфарктом миокарда (MI) или ишемическим инсультом в анамнезе [да/нет] и лечением статинами (аторвастатином в дозе, составляющей 40-80 мг, ежедневно или розувастатином в дозе, составляющей 20-40 мг, ежедневно, в противопоставление симвастатину с любой ежедневной дозой, аторвастатину с дозой, составляющей ниже 40 мг, ежедневно или розувастатину с дозой, составляющей ниже 20 мг, ежедневно). После рандомизации пациенты получали лечение с двойным слепым исследованием (или алирокумаб, или плацебо) каждые 2 недели в течение периода 78 недель наряду со стабильной, максимально переносимой ежедневной терапией статинами ± другой LMT.

После завершения 18-месячного периода двойного слепого лечения, все пациенты, кто успешно завершил исследование ODYSSEY High FH, получали возможность принимать участие в открытом расширенном исследовании. Соответственно, все пациенты будут получать алирокумаб на момент включения в открытое расширенное исследование, независимо от исследуемого вида лечения, которое они получали в течение 18-месячного периода двойного слепого лечения.

Исследование состояло из 3 периодов: скрининга, двойного слепого лечения и последующего наблюдения.

Период скрининга длился до 3 недель, включая промежуточный визит, во время которого пациента (или другое обозначенное лицо, такое как супруг, родственник и т. д.) обучали самостоятельному инъекционному/инъекционному с использованием плацебо вместо алирокумаба. Оценки пригодности проводили, чтобы обеспечить

основание для рандомизации пациентов в исследование. Период двойного слепого лечения представлял собой период лечения в ходе рандомизированного двойного слепого исследования длительностью 18 месяцев. Первую инъекцию во время двойного слепого периода осуществляли в исследовательском центре в день рандомизации (неделя 0 [D1] -V3) и как можно скорее после звонка в IVRS/IWRS для рандомизации в исследовании. Последующие инъекции осуществлялись пациентом (самостоятельная инъекция) или другим обозначенным лицом (таким как супруг, родственник и т. д.) в предпочитаемом пациентом местонахождении (дома и т. п.). Пациенты, рандомизированные по алирокумабу, получали дозу, составляющую 150 мг IMP от рандомизации (V3) до 76 недели (т. е. в 0, 2, 4, 6, 8... до 76 недели).

Для пациентов, не давших согласие на участие в открытом расширенном исследовании или преждевременно прекративших исследуемый вид лечения, период последующего наблюдения (при определенных условиях) составлял 8 недель после окончания DBTP.

Лабораторные измерения липидных параметров осуществляли в центральной лаборатории в ходе исследования.

За пациентами, которые достигали 2 последовательных рассчитанных уровней LDL-C < 25 мг/дл (0,65 ммоль/л) в ходе исследования, продолжали наблюдение и продолжали их лечение.

Терапия статинами и другая LMT (при определенных условиях) должна быть стабильной (включая дозу) в течение первых 24 недель DBTP, кроме исключительных обстоятельств, при которых особая озабоченность (включая без ограничений предупреждение об уровне TG, переданное центральной лабораторией) оправдывает такие изменения, на усмотрение исследователя. Начиная с 24 недели, фоновую LMT модифицировали только при определенных условиях, как описано ниже.

Пациентам следовало придерживаться постоянной диеты (диета NCEP-АТРИИ TLC или эквивалентная) на протяжении всего срока исследования от момента скрининга, как описано выше в примере 2 (см. **Таблицу 1**). Диетолог или персонал исследовательского центра, обученный соответствующим образом, проверяли диету пациента во время скринингового визита и периодически на протяжении исследования.

Срок исследования включал до 3 недель скринингового периода, 78-недельный DBTP для оценки эффективности и безопасности, и после лечения 8-недельный период последующего наблюдения после последнего визита при DBTP для пациентов, не давших согласие на участие в открытом расширенном исследовании или преждевременно прекративших исследуемый вид лечения. Таким образом, максимальный период исследования для пациента составлял около 89 недель (т. е., 20 месяцев) (до 3 недель скрининга +78 недель двойного слепого исследования +8 недель последующего наблюдения). Концом исследования для пациента был последний запланированный протоколом визит или нормализация/стабилизация всех SAE и AESI, в зависимости от того, что наступило последним.

Отбор пациентов

Критериями для включения были следующие: 1) пациенты с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (heFH)*, которые были неадекватно контролируемы максимально переносимой ежедневной дозой статина,** с другой липид-нормализующей терапией или без нее (LMT) при стабильной дозе до скринингового визита (неделя-3).

*Диагноз heFH должен был быть поставлен либо на основании генотипирования, либо по клиническим критериям. Для тех пациентов, которых не генотипировали, клинический диагноз мог быть основан либо на критериях Саймона Брума с критерием для определенной FH, либо на критериях WHO/Голландской сети клиник по лечению

5 липидных нарушений с показателем > 8 пунктов. См. критерии, описанные выше в примере 2.

Определение максимально переносимой дозы, любое из следующего было допустимо:

1) розувастатин, 20 мг или 40 мг ежедневно; 2) аторвастатин, 40 мг или 80 мг ежедневно; 3) симвастатин, 80 мг ежедневно (если уже принимает эту дозу на протяжении >1 года

10 - см. критерий исключения E 06) или 4) пациентов, не способных переносить любую из вышеперечисленных доз статинов, следовало лечить ежедневной дозой аторвастатина, розувастатина или симвастатина, которая считалась подходящей для пациента, исходя из решения или опасений исследователя. Некоторые примеры допустимых причин для пациента, принимающего более низкую дозу статинов, включали без ограничения:

15 неблагоприятные эффекты при высоких дозах, пожилой возраст, низкий индекс массы тела, региональные практики, местный листок-вкладыш, сопутствующие лекарственные препараты, сопутствующие состояния, такие как нарушенная толерантность к глюкозе/нарушенный уровень глюкозы натощак.

Пациентов, которые соответствовали всем вышеперечисленным критериями

20 включения, исследовали в отношении перечисленных ниже критериев исключения, которые разделены и пронумерованы на 3 следующие группы: критерии исключения, относящиеся к методологии исследования, критерии исключения, относящиеся к видам фоновой терапии, и критерии исключения, относящиеся к алирокумабу.

Критериями исключения, относящимися к методологии исследования, были

25 следующими: 1) пациент без диагноза heFH, поставленного либо на основании генотипирования, либо по клиническим критериям; 2) уровень LDL-C <160 мг/дл (<4,14 ммоль/л) при скрининговом визите (неделя-3); 3) отсутствие приема стабильной дозы LMT (включая статин) на протяжении по меньшей мере 4 недель и/или фенофибрат

на протяжении по меньшей мере 6 недель, с учетом конкретных обстоятельств, перед

30 скрининговым визитом (неделя -3) или от момента скрининга до рандомизации; 4) текущий прием статина, отличного от симвастатина, аторвастатина или розувастатина; 5) симвастатин, аторвастатин или розувастатин не принимается ежедневно или принимается не в указанной дозе; 6) ежедневные дозы превышают 80 мг аторвастатина, 40 мг розувастатина или 40 мг симвастатина (за исключением пациентов, принимающих

35 80 мг симвастатина на протяжении более одного года, которые способны его переносить); 7) применение фибратов, отличных от фенофибрат, в течение 6 недель до скринингового визита (неделя -3) или между скрининговым визитом и визитом рандомизации; 8) применение нутрицевтических продуктов или безрецептурных терапевтических средств, которые могут воздействовать на уровни липидов, не вводимых

40 в стабильной дозе/стабильном количестве на протяжении по меньшей мере 4 недель до скринингового визита (неделя-3) или между скрининговым визитом и визитом рандомизации; 9) применение продуктов на основе красного ферментированного риса в пределах 4 недель до скринингового визита (неделя-3) или между скрининговым визитом и визитом рандомизации; 10) пациент, который проходил плазмаферез в течение

45 2 месяцев до скринингового визита (неделя-3), или собирается пройти его в ходе исследования; 11) недавние (в течение 3 месяцев до скринингового визита [неделя-3] или между скрининговым визитом и визитом рандомизации) MI, нестабильная стенокардия, приведшая к госпитализации, чрескожная коронарная ангиопластика

(PCI), шунтирование коронарных артерий (CABG), неконтролируемая сердечная аритмия, инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), каротидная реваскуляризация, эндоваскулярная процедура или хирургическое вмешательство при заболевании периферических сосудов; 12) предусмотрено проведение запланированных PCI, CABG, каротидная реваскуляризации или реваскуляризации периферических сосудов во время исследования; 13) систолическое кровяное давление >160 мм рт. ст. или диастолическое кровяное давление >100 мм рт. ст. при скрининговом визите или визите рандомизации; 14) сердечная недостаточность III или IV класса согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association) (NYHA) в анамнезе в течение последних 12 месяцев; 15) известный случай геморрагического инсульта в анамнезе; 16) возраст < 18 лет или совершеннолетия при скрининговом визите (неделя-3), в зависимости от того, что является большим; 17) пациенты, которых предварительно не проинструктировали в отношении гипохолестеринемической диеты до скринингового визита (неделя-3); 18) впервые диагностированный (в течение 3 календарных месяцев до визита рандомизации [неделя 0]) или плохо контролируемый (HbA1c >9% при скрининговом визите [неделя-3]) диабет; 19) наличие каких-либо клинически значимых неконтролируемых эндокринных заболеваний, которые, как известно, влияют на уровни липидов и липопротеинов в сыворотке крови. Примечание: пациенты, получающие заместительную терапию гормонами щитовидной железы, могут быть включены в том случае, если доза была стабильной в течение по меньшей мере 12 недель до скрининга и между скрининговым визитом и визитом рандомизации, и уровень TSH находится в нормальном диапазоне центральной лаборатории при скрининговом визите; 20) наличие в анамнезе случая бариатрической хирургии в течение 12 месяцев до скринингового визита (неделя-3); 21) нестабильная масса, определенная по изменению >5 кг в пределах 2 месяцев до скринингового визита (неделя-3); 22) известные случаи гомозиготной FH в анамнезе; 23) известные случаи потери функции PCSK9 (т. е. генетическая мутация или вариация последовательности) в анамнезе; 24) применение системных кортикостероидов, если только не применяемых в качестве заместительной терапии при заболевании гипофиза/надпочечников с постоянным режимом в течение по меньшей мере 6 недель до визита рандомизации (неделя 0). Примечание: стероидные терапевтические средства для местного, внутрисуставного, назального, ингаляционного и офтальмического применения не рассматриваются в качестве "системных" и разрешены; 25) применение непрерывной заместительной гормональной терапии эстрогеном и тестостероном, если только режим не был постоянным последние 6 недель до скринингового визита (неделя-2) и не планируется менять режим во время исследования; 26) рак в анамнезе в течение последних 5 лет, за исключением излеченного до той меры, до которой это возможно, базально-клеточного рака кожи, плоскоклеточного рака кожи или рака шейки матки in situ; 27) известный положительный результат анализа на HIV в анамнезе; 28) пациент, который получал любые экспериментальные лекарственные средства, отличные от подготовительных плацебо-наборов для алирокумаба в течение 1 месяца или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что является большим; 29) пациент, который прежде проходил лечение по меньшей мере с помощью одной дозы алирокумаба или любого другого моноклонального антитела к PCSK9 в других клинических испытаниях; 30) пациент, который отзывает согласие во время периода скрининга (пациент, который не желает продолжать или не в состоянии вернуться); 31) состояния/ситуации, такие как любое клинически значимое отклонение, идентифицированное во время скрининга, которое по мнению исследователя или любого соисследователя сделало бы невозможным безопасное завершение исследования или ограничило бы оценку конечных

точек; как, например, основные системные заболевания, пациенты с короткой ожидаемой продолжительностью жизни, которые, как считает исследователь или любой соисследователь, не подходят для данного исследования по какой-либо

причине, например: а) которые, как считается, неспособны соответствовать определенным требованиям протокола, таким как запланированные визиты; б) которые, как считается, неспособны вводить или неспособны переносить долговременные инъекции по мнению пациента или исследователя; в) исследователь или любой соисследователь, фармацевт, координатор исследования, другой персонал исследования или связанные с ними, непосредственно участвующие в проведении протокола и т. п.; д) наличие каких-либо других условий (например, географических, социальных и т. п.), фактических или предполагаемых, которые, как считает исследователь, сдерживали бы или ограничивали бы участие пациента в течение всего срока исследования; 32) лабораторные полученные данные в течение периода скрининга (не включая лабораторные оценивания при рандомизации на 0 неделе): а) положительный результат исследования на поверхностный антиген вируса гепатита В или антитело к вирусу гепатита С; б) положительный тест на бета-hCG в сыворотке крови или тест мочи на наличие беременности (включая 0 неделю) у женщин детородного возраста; в) уровень триглицеридов >400 мг/дл (>4,52 ммоль/л) (допускается 1 повторное лабораторное оценивание); д) eGFR <30 мл/мин./1,73 м² в соответствии с исследовательским уравнением MDRD с 4 переменными (рассчитано центральной лабораторией); е) уровень ALT или AST >3 x ULN (допускается 1 повторное лабораторное оценивание); ф) уровень СРК >3 x ULN (допускается 1 повторное лабораторное оценивание); г) уровень TSH < нижней границы нормы (LLN) или > верхней границы нормы (ULN) (допускается 1 повторное лабораторное оценивание).

Критериями исключения, относящимися к видам фоновой терапии, были следующими: 1) все противопоказания по отношению к видам фоновой терапии или предупреждения/меры предосторожности по применению (при необходимости), представленные в соответствующей национальной маркировке продукта.

Критерии исключения, относящиеся к алирокумабу, были следующими: 1) известная гиперчувствительность к моноклональному антителу или любому компоненту лекарственного продукта; 2) беременные или кормящие грудью женщины и 3) женщины детородного возраста, не защищенные высокоэффективным(высокоэффективными) способом(способами) контроля рождаемости (как определено в форме информированного согласия и/или в приложении местного протокола) и/или не желающие или не способные пройти тест на наличие беременности. Примечание: Женщины детородного возраста должны были иметь подтвержденный отрицательный результат теста на наличие беременности при скрининговом визите и визите рандомизации. Они должны применять эффективный способ контрацепции в течение всего срока исследуемого вида лечения и на протяжении 10 недель после последнего получения IMP, и согласиться на повторный тест мочи на наличие беременности во время предусмотренных визитов. Используемые способы контрацепции должны были соответствовать критериям высокоэффективного способа контроля рождаемости согласно "Примечанию к руководству не клинических исследований безопасности для проведения клинических испытаний на людях и регистрационному свидетельству фармацевтических препаратов (CPMP/ICH/286/95)". Женщины в период менопаузы должны были быть аменорейными на протяжении по меньшей мере 12 месяцев.

Исследуемые виды лечения

Стерильный лекарственный продукт алирокумаба предоставляли в концентрации,

составляющей 150 мг/мл в гистидине, pH 6,0, полисорбате 20 и сахарозе. Лекарственный продукт предоставляли в объеме 1 мл в автоинжекторе.

Стерильное плацебо для алирокумаба готовили в том же составе, что и алирокумаб, без добавления белка, в объеме 1 мл в автоинжекторе.

5 На протяжении периода двойного слепого лечения вводили алирокумаб или плацебо подкожно каждые 2 недели, начиная с 0 недели, продолжая вплоть до последней инъекции (неделя 76), которую выполняли за 2 недели до окончания периода двойного слепого лечения. Если инъекцию назначали на ту же дату, что и визит в исследовательский центр, то IMP следовало вводить после завершения забора образцов
10 крови.

В идеальном случае IMP следовало вводить каждые 2 недели подкожно в примерно одинаковое время дня, однако, было допустимо проводить ее в периоде интервала, составляющего ± 3 дня. Время дня выбирали исходя из предпочтения пациентов.

Следующие классы лекарственных средств идентифицировали как неисследуемые
15 медицинские продукты (NIMP), поскольку данный лекарственный препарат представлял собой либо фоновую терапию, либо возможную неотложную терапию: статины (розувастатин, аторвастатин, симвастатин); ингибиторы абсорбции холестерина (эзетимиб); секвестранты, связывающие желчные кислоты (например, холестирамин, колестипол, колесевелам); никотиновую кислоту; фенофибрат; омега-3 жирные кислоты
20 (≥ 1000 мг ежедневно).

За пациентами, которые достигали 2 последовательных рассчитанных уровней LDL-C < 25 мг/дл (0,65 ммоль/л) продолжали наблюдать.

У пациентов, которые имели титры антител к алирокумабу, составляющие 240 или выше, при визите последующего наблюдения, брали дополнительную(дополнительные)
25 пробу(пробы) на антитела через 6-12 месяцев после последней дозы и впоследствии приблизительно каждые 3-6 месяцев до тех пор, пока титр не опускался ниже 240.

Пациентов рандомизировали, чтобы вводить либо плацебо, либо алирокумаб во время периода лечения с двойным слепым исследованием с соотношением 1:2, с применением блочной рандомизации. При рандомизации проводили стратификацию в соответствии с предшествующим инфарктом миокарда (MI) или ишемическим инсультом
30 в анамнезе [да/нет] и лечением статинами (аторвастатином в дозе, составляющей 40-80 мг, ежедневно или розувастатином в дозе, составляющей 20-40 мг, ежедневно, в противопоставление симвастатину с любой ежедневной дозой, аторвастатину с дозой, составляющей ниже 40 мг, ежедневно или розувастатину с дозой, составляющей ниже
35 20 мг, ежедневно).

Сопутствующий лекарственный препарат представлял собой любое лечение, получаемое пациентом одновременно с исследованием (до визита последующего наблюдения). В течение исследования прием сопутствующих лекарственных препаратов должен был быть сведен к минимуму. Однако, если они считались необходимыми для
40 благополучия пациента и при малой вероятности нарушали действие IMP, их можно было давать на усмотрение исследователя, в стабильной дозе (по возможности). Кроме конкретной информации, относящейся к сопутствующим лекарственным препаратам, предоставленной в данном разделе, будет(будут) разрешен(разрешены) любой(любые) другой(другие) сопутствующий(сопутствующие) лекарственный(лекарственные)
45 препарат(препараты). Если пациент имел уровень LDL-C $>$ или равный 160 мг/дл (4,14 ммоль/л) при скрининговом визите (неделя -3) и проходил лечение только статином, т. е. без дополнительной LMT, то исследователю необходимо сообщить о причине, по которой пациент не проходил вторую LMT. При фоновой LMT, в том числе статинами,

исследовательские центры должны следовать национальной маркировке продукта для мониторинга безопасности и контроля пациентов.

Нутрицевтические продукты или безрецептурные терапевтические средства, которые могут оказывать влияние на уровни липидов, разрешали лишь в том случае, если их применяли в стабильной дозе в течение по меньшей мере 4 недель до скринингового визита, во время периода скрининга и продолжали принимать в ходе первых 24 недель периода двойного слепого лечения. После визита на 24 неделе изменение данных нутрицевтических продуктов или безрецептурных терапевтических средств разрешали, но в целом его следует избегать. Примеры таких нутрицевтических продуктов или безрецептурных терапевтических средств включали омега-3 жирные кислоты в дозах, составляющих <1000 мг, растительные станола, такие как встречающиеся в бенеколе, льняном масле, и псиллиум.

Пациенты должны получать стабильные максимально переносимые ежедневно регистрируемые дозы статинов с другой LMT в течение по меньшей мере 4 недель (6 недель для фенофибрата) до скринингового визита. На протяжении исследования пациенты должны неизменно получать такие стабильные максимально переносимые ежедневно регистрируемые дозы статинов с другой LMT. Значения липидного профиля в образцах, полученных после рандомизации были замаскированы. Тем не менее, исследовательские центры ставили в известность об опасных уровнях триглицеридов, также как о критическом пороге значения уровня LDL-C с тем, чтобы принять решение в отношении фоновой LMT для пациента. Начиная со скринингового визита (неделя-3) и вплоть до 24 недели периода двойного слепого лечения, не следует менять фоновую LMT. На протяжении этого времени не должны происходить коррекция дозы, прекращение или начало получения других статинов или другой LMT, кроме исключительных обстоятельств, при которых особая озабоченность (включая без ограничений опасные уровни триглицеридов, переданное центральной лабораторией) оправдывала такие изменения, на усмотрение исследователя.

В случае опасных уровней триглицеридов (уровень TG \geq 500 мг/дл (5,65 ммоль/л)), которые подтверждали повторным тестированием, исследователь должен проводить исследования, оказывать помощь пациенту и изменять фоновую LMT в соответствии с его/ее врачебным мнением.

При экстренной предупреждении об уровне LDL-C при визите на 24 неделе и позже, т. е. повышении уровня LDL-C $>25\%$ по сравнению с уровнем LDL-C во время визита рандомизации в двух случаях подряд, исследователь должен убедиться, что не существовало никаких разумных объяснений недостаточного контроля уровня LDL-C (таких как альтернативная медицинская причина, подобная применению кортикостероидов и т. п.) и, в частности, что: соблюдение диеты было соответствующим; соблюдение фоновой LMT было соответствующим; и исследуемый вид лечения происходил по плану. Если что-то из вышеперечисленного может разумно объяснить недостаточный контроль над уровнем LDL-C, исследователь должен предпринять соответствующую меру, т. е. придать особое значение очевидной необходимости соблюдения лечения, если необходимо организовать специальное собеседование с квалифицированным специалистом по питанию, и обратить внимание на очевидную необходимость соблюдения диеты, и выполнить вслепую оценку уровня LDL-C в течение 1-2 месяцев. Если не может быть обнаружена ни одна из указанных выше причин, или если соответствующим действием не удалось снизить уровень LDL-C до предупреждающего значения, может быть введена неотложная терапия. Оценка эффективности любых таких изменений будет основана на отсутствии посланного

экстренного предупреждения об уровне LDL-C при слепом исследовании липидов в следующем регулярно назначаемом лабораторном исследовании образца крови.

Если причины для повышения уровня LDL-C выше порогового значения не найдены, или если соответствующие меры не в состоянии снизить уровень LDL-C ниже порогового значения, может быть введена неотложная терапия. Оценка эффективности любых таких изменений будет основана на отсутствии критического порога при слепом исследовании липидов в следующем регулярно назначаемом лабораторном исследовании образца крови. Пациенты в соответствии с протоколом уже получили максимально переносимую дозу статина, так что вариант с повышением дозы статина или переходом не был возможным. Для дальнейшего понижения уровня LDL-C исследователь может рассмотреть: ингибитор всасывания холестерина (эзетимиб) или секвестрант, связывающий желчные кислоты (смолы холестирамина и колестипола или колесевелама, невсасывающийся полимер). Также могут быть рассмотрены следующие липид-нормализующие средства: фибрат (примечание: следует проявлять осторожность при комбинировании фибратов с другими, снижающими уровень холестерина лекарственными препаратами, такими как статины, из-за риска развития миопатии. При комбинировании фибрата со статином, фенофибрат является приоритетным фибратом, поскольку он не влияет на глюкуронирование статинов); единственным фибратом, разрешенным по протоколу, был фенофибрат; никотиновая кислота (ниацин) (примечание: ниацин повышает уровень глюкозы в крови, но была показана его эффективность при модификации липидных нарушений у людей, страдающих диабетом, в случае поддержания контроля уровня глюкозы).

Таким образом, фоновая LMT не должна быть модифицирована от момента скрининга до визита последующего наблюдения. Тем не менее, до 24 недели, если достигаются подтвержденные опасные уровни TG, или если наблюдается превышение клинического порога (по усмотрению исследователя), в таком случае разрешается модификация фоновой LMT. Начиная с 24 недели, если достигаются подтвержденные опасные уровни TG, или если был достигнут критический порог уровня LDL-C (и никакое другое разумное объяснение не существует), или если наблюдается превышение клинического порога (по усмотрению исследователя), в таком случае разрешается модификация фоновой LMT.

Требуется, чтобы женщины детородного возраста применяли эффективный способ контрацепции в течение всего срока исследуемого вида лечения и на протяжении 10 недель после последней инъекции IMP (т. е. визита последующего наблюдения).

Запрещенные сопутствующие лекарственные препараты от первоначального скринингового визита до визита последующего наблюдения включали следующие: отличные от симвастатина, аторвастатина и розувастатина статины; фибраты, отличные от фенофибрата; и продукты на основе красного ферментированного риса.

Конечные точки исследования

Первичная конечная точка эффективности представляла собой процентное изменение рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 24 недели, которое определяли следующим образом: $100 \times (\text{рассчитанное значение уровня LDL-C на 24 неделе} - \text{рассчитанное значение LDL-C на исходном уровне}) / \text{рассчитанное значение LDL-C на исходном уровне}$. Исходное рассчитанное значение уровня LDL-C представляло собой последний уровень LDL-C, полученный до первой инъекции IMP в двойном слепом исследовании. Рассчитанный уровень LDL-C на 24 неделе представлял собой уровень LDL-C, полученный во время интервала анализа на 24 неделе и во время основного периода оценки эффективности. Основной период оценки эффективности определяли

как время от первой инъекции IMP в двойном слепом исследовании до 21 дня после последней инъекции IMP в двойном слепом исследовании или до верхней границы периода анализа на 24 неделе, в зависимости от того, что наступило раньше. Все рассчитанные значения уровня LDL-C (плановые или внеплановые, натошак или не натошак) можно использовать для получения значения для первичной конечной точки эффективности, при необходимости, согласно вышеупомянутому определению.

Ключевыми вторичными конечными точками были: 1) процентное изменение рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 12 недели: подобные определение и правила как для первичной конечной точки эффективности, за исключением того, что рассчитанный уровень LDL-C на 12 неделе представлял собой уровень LDL-C, полученный в периоде анализа на 12 неделе и во время 12-недельного периода оценки эффективности. 12-недельный период оценки эффективности определяли как время от первой инъекции IMP в двойном слепом исследовании до 6 визита с дополнительным звонком в IVRS или до 21 дня после последней инъекции IMP в двойном слепом исследовании, в зависимости от того, что наступило раньше. Образцы крови, собранные в день 6 визита с дополнительным звонком в IVRS считают образцами до повышения дозы; 2) процентное изменение уровня Apo B от исходного уровня до 24 недели. С применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 3) процентное изменение уровня не-HDL-C от исходного уровня до 24 недели. С применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 4) процентное изменение уровня общего-C от исходного уровня до 24 недели. С применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 5) процентное изменение уровня Apo B от исходного уровня до 12 недели. С применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 12 недели; 6) процентное изменение уровня не-HDL-C от исходного уровня до 12 недели. С применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 12 недели; 7) процентное изменение уровня общего-C от исходного уровня до 12 недели. С применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 12 недели; 8) процентное изменение рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 52 недели. Определения и правила были подобны таковым, применяемым для первичной конечной точки, с заменой 24 недели на 52 неделю. 52-недельный период оценки эффективности определяли как время от первой инъекции IMP в двойном слепом исследовании до 21 дня после последней инъекции IMP в двойном слепом исследовании или до верхней границы периода анализа на 52 неделе, в зависимости от того, что наступило раньше; 9) долю пациентов, достигающих целевого уровня LDL-C на 24 неделе, т. е. уровень LDL C <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) в случае предшествующего CVD или <100 мг/дл (2,59 ммоль/л) для пациентов без случая CVD, определяли как: (число пациентов, чье рассчитанное значение уровня LDL-C до 24 недели, достигало целевого уровня LDL-C/число пациентов в популяции mITT)*100, при этом используют определение и правила, применяемые для первичной конечной точки; 10) процентное изменение уровня Lp(a) от исходного уровня до 24 недели. С применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 11) процентное изменение уровня HDL-C от исходного уровня до 24 недели. С применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 12) процентное изменение уровня HDL-C от исходного уровня до 12 недели. С применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 12 недели; 13) процентное изменение уровня Lp(a) от

исходного уровня до 12 недели. С применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 12 недели; 14) процентное изменение уровня TG натощак от исходного уровня до 24 недели. С применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 15) процентное изменение уровня TG натощак от исходного уровня до 12 недели. С применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 12 недели; 16) процентное изменение уровня Apo A-1 от исходного уровня до 24 недели. С применением подобных определений и правил как для первичной конечной точки; 17) процентное изменение уровня Apo A-1 от исходного уровня до 12 недели. С применением подобных определений и правил как для процентного изменения рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 12 недели.

Другими вторичными конечными точками были: 1) процентное изменение рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 78 недели; определения и правила подобны таковым, применяемым для первичной конечной точки, с заменой 24 недели на 78 неделю; 2) доля пациентов, достигающих целевого уровня LDL-C на 12, 52 и 78 неделях, т. е. уровень LDL-C <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) в случае предшествующего CVD или <100 мг/дл (2,59 ммоль/л) для пациентов без случая предшествующего CVD; 3) доля пациентов, достигающих уровня LDL-C <100 мг/дл (2,59 ммоль/л) на 24 неделе; 4) доля пациентов, достигающих уровня LDL-C <100 мг/дл (2,59 ммоль/л) на 12 неделе; 5) доля пациентов, достигающих уровня LDL-C <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) на 24 неделе; 6) доля пациентов, достигающих уровня LDL-C <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) на 12 неделе; 7) абсолютное изменение рассчитанного уровня LDL-C (мг/дл и ммоль/л) от исходного уровня на 12, 24, 52 и 78 неделях; 8) процентное изменение уровня Apo B, не-HDL-C, общего-C, Lp (a), HDL-C, уровня TG натощак и Apo A-1 от исходного уровня до 52 и 78 недель; 9) изменение соотношения уровня Apo B/уровня Apo A-1 от исходного уровня на 12, 24, 52 и 78 неделях; 10) доля пациентов с уровнем Apo B <80 мг/дл (0,8 г/л) на 12, 24, 52 и 78 неделях; 11) доля пациентов с уровнем не-HDL-C <100 мг/дл на 12, 24, 52 и 78 неделях; 12) доля пациентов с рассчитанным уровнем LDL-C <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) и/или $\geq 50\%$ снижение в рассчитанном уровне LDL-C (если рассчитанный уровень LDL-C ≥ 70 мг/дл [1,81 ммоль/л]) на 12, 24, 52 и 78 неделях.

Уровни общего-C, HDL-C, TG, Apo B, Apo A-1 и Lp (a) измеряли непосредственно в центральной лаборатории. Уровень LDL-C рассчитывали с помощью формулы Фридвальда во время всех визитов (за исключением недели -1 и визита последующего наблюдения). Если значения TG превышали 400 мг/дл (4,52 ммоль/л), то центральная лаборатория повторно измеряла (посредством количественного определения бета-холестерина) уровень LDL-C вместо его расчета. Уровень не-HDL-C рассчитывали путем вычитания уровня HDL-C из уровня общего-C. Рассчитывали соотношение уровня Apo B/уровня Apo A-1.

Клинические лабораторные данные включали результат общего анализа мочи, результат общего анализа крови (подсчет количества эритроцитов, уровень гемоглобина, распределение эритроцитов по объему (RDW), подсчет количества ретикулоцитов, гематокритное число, уровень тромбоцитов, уровень лейкоцитов с дифференциальным анализом крови), результаты общепринятых химических анализов (на глюкозу, натрий, калий, хлорид, бикарбонат, кальций, фосфор, азот мочевины, креатинин, мочевую кислоту, общий белок, LDH, альбумин, γ -глутамилтрансферазу [γ GT]), результаты анализа на антитело к вирусу гепатита С, результаты панели анализов на ферменты печени (ALT, AST, ALP и общий билирубин) и анализ уровня СРК.

Основные показатели состояния организма включали: частоту ударов сердца, систолическое и диастолическое давление крови в положении сидя.

Другие конечные точки включали: оценки на антитело к алирокумабу, hs-CRP, HbA_{1c}, опросный лист EQ-5D и фармакогенетические образцы.

Оценка антител к алирокумабу предусматривает оценку статуса антител (положительный/отрицательный) и титра антител. Образцы сыворотки крови для определения антител к алирокумабу собирали периодически на протяжении всего исследования. Первый запланированный забор образцов выполняли во время визита рандомизации до инъекции IMP (перед введением дозы). У пациентов, которые имели титры антител к алирокумабу, составляющие 240 или выше, при визите последующего наблюдения, брали дополнительную(дополнительные) пробу(пробы) на антитела через 6-12 месяцев после последней дозы и впоследствии приблизительно каждые 3-6 месяцев до тех пор, пока титр не опускался ниже 240. Образцы на антитела к алирокумабу анализировали с использованием валидированного не выраженного количественно основанного на титре мостикового иммуноанализа. Он включает первоначальный скрининг, подтверждающий анализ, основанный на специфичности лекарственного средства, и измерение титра антител к алирокумабу в образце. Нижний предел определения составлял примерно 1,5 нг/мл. Образцы, которые были положительными в анализе ADA оценивали на нейтрализующие антитела с использованием валидированного не выраженного количественно анализа конкурентного связывания с лигандом. Нижний предел определения, основанный на моноклональном положительном контрольном нейтрализующем антителе, составлял 390 нг/мл.

Процентное изменение уровня hs-CRP от исходного уровня до 24, 52 и 78 недель.

Абсолютное изменение уровня HbA_{1c} (%) от исходного уровня до 24, 52 и 78 недель.

EQ-5D представляет собой стандартизованную меру измерения состояния здоровья, разработанную группой EuroQol для обеспечения простого общего измерения состояния здоровья для клинической и экономической оценки. EQ-5D как мера измерения качества жизни, связанного со здоровьем, определяет здоровье с точки зрения 5 показателей: подвижность, самообслуживание, обычная деятельность, боль/дискомфорт и тревожность/депрессия. Каждый показатель может соответствовать одному из трех ответов (3 порядковых уровня серьезности): "отсутствие проблем" (1); "некоторые проблемы" (2); "тяжелые проблемы" (3). Общее состояние здоровья определяется как 5-значное число. Состояние здоровья, определяемое 5-мерной классификацией может быть преобразовано в соответствующий индекс оценивания, который количественно оценивает состояние здоровья, где 0 означает 'смерть' и 1 означает "прекрасное здоровье".

Процедуры исследования

Для всех визитов после дня 1/0 недели (визита рандомизации) был допустим временной интервал, состоящий из определенного количества дней. Период интервала для визитов на 12 и 24 неделях составлял ± 3 дня, на 52 и 78 неделях он составлял ± 5 дней, а для всех остальных визитов в исследовательский центр он составлял ± 7 дней в течение периода двойного слепого лечения и периода последующего наблюдения. Для визита рандомизации (день 1/0 неделя) был допустим период интервала, составляющий +3 дня, а для визита, во время которого происходило обучение проведению инъекций, при скрининге (неделя -1), он составлял ± 7 дней.

Забор образцов крови для определения липидных параметров (т. е. уровней общего-С, LDL-С, HDL-С, TG, не-HDL-С, Apo B, Apo A-1, соотношения уровня Apo B/уровня Apo A-1, Lp [a]) следовало осуществлять утром, в состоянии натощак (т. е. на протяжении

ночи, по меньшей мере 10-12 часов голодать и воздержаться от курения) для всех визитов в исследовательский центр на всем протяжении исследования. Не рекомендовались употребление алкоголя в течение 48 часов и интенсивная физическая нагрузка в течение 24 часов до забора крови. Примечание: если пациент не находился в состоянии натошак, то забор образцов крови не проводили, а назначали новый прием на следующий день (или как можно ближе к этой дате) с инструктированием пациента о том, чтобы он пришел в состоянии натошак (см. описанные выше условия).

Только пациентов, которые соответствовали критериям включения, подвергали скринингу. Период скрининга занимал вплоть до 3 недель или 21 дня (и как можно меньше при получении лабораторно-подтвержденных критериев пригодности) до визита рандомизации/1 дня. Первый скрининговый визит (неделя-3) происходил от 21 до 8 дней перед визитом рандомизации. Если планировалось, что другое обозначенное лицо будет вводить инъекции пациенту в ходе исследования, то это лицо должно было присутствовать при визите, во время которого происходило обучение проведению инъекций (неделя -1).

Были назначены следующие визиты: скрининговый визит (1 визит/неделя -3/дни от -21 до -8); скрининг (2 визит/неделя -1/день -7 \pm 7); визит рандомизации (3 визит/0 неделя/день 1 +3); 4 визит/4 неделя/день 29 \pm 7); 5 визит/8 неделя/день 57 \pm 7); 6 визит/ 12 неделя/день 85 \pm 3; 7 визит/ 16 неделя/день 113 \pm 7); 8 визит/ 24 неделя/день 169 \pm 3; 9 визит/ 36 неделя/день 253 \pm 7; 10 визит/ 52 неделя/ 12 месяц/день 365 \pm 5; 11 визит/64 неделя/день 449 \pm 7; 12 визит/ 78 неделя/18 месяц/день 547 \pm 5 (конец визитов в целях лечения) и 13 визит/ 86 неделя/день 603 \pm 7 (визит последующего наблюдения).

Безопасность

Контролируемыми связанными с безопасностью явлениями были случаи возникших в ходе лечения нежелательных явлений (TEAE), сообщенные пациентом или отмеченные исследователем, серьезные нежелательные явления (SAE), TEAE, приводящие к прекращению лечения, АЕ, представляющие особый интерес (локальные реакции в месте инъекции, аллергические явления, выбранные неврологические явления и сердечно-сосудистые явления с экспертным подтверждением), случаи PCSA (потенциально клинически значимых отклонений) в параметрах лабораторных исследований, специфический анализ в отношении диабета или нарушенного контроля глюкозы и пациенты с 2 последовательными уровнями LDL-C < 25 мг/дл.

Статистические методики

Определение размера выборки

Общий размер выборки, составляющий 45 пациентов (30, принимающих алирокумаб, и 15, принимающих плацебо) имел 95% мощность для определения различий в среднем процентном изменении уровня LDL-C на 30% с 0,05 двусторонним уровнем значимости, и при этом предполагают общее стандартное отклонение 25%, и что все эти 45 пациентов имеют оцениваемую первичную конечную точку. Общий размер конечной выборки, составляющий 105 пациентов с соотношением рандомизации 2:1 (алирокумаб 70: плацебо 35), был выбран для обеспечения по меньшей мере 50 пациентов, принимающих алирокумаб в течение 12 месяцев, при анализе первой стадии и при этом допускают процент отсеявшихся, составляющий 10%, в течение периода первых 3 месяцев и процент отсеявшихся, составляющий 20%, в течение периода от 3 до 12 месяцев.

Временные рамки анализов

Анализ первой стадии включал конечные точки эффективности до 52 недели (окончательный анализ эффективности) и промежуточный анализ безопасности, который выполняли с использованием всех данных безопасности, полученных до общей даты

завершения исследования (последний визит пациента на 52 неделе). Анализ данных по липидам после 52 недели был описательным. Результаты анализа первой стадии представлены в данном документе.

Анализ второй стадии (окончательный анализ) будет проводиться в конце исследования и будет состоять из окончательного анализа конечных точек эффективности до 78 недели и окончательного анализа безопасности.

Популяции для анализа

Популяцией для анализа первичной эффективности была популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения (ITT), определенная как все рандомизированные пациенты, которые имели оцениваемую первичную конечную точку эффективности, другими словами, имеющие доступное рассчитанное значение исходного уровня LDL-C и по меньшей мере одно доступное значение рассчитанного уровня LDL-C с одним из периодов анализа до 24 недели (включая все рассчитанные уровни LDL-C у пациентов, получающих лечение, и пациентов, не получающих лечение).

Популяцией для анализа вторичной эффективности была модифицированная популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения (mITT), определенная как все рандомизированные пациенты, которые принимали по меньшей мере одну дозу или часть дозы экспериментального медицинского продукта (IMP) двойного слепого исследования и которые имели доступное значение рассчитанного уровня LDL-C на исходном уровне и по меньшей мере одно значение в пределах одного из периодов анализа вплоть до 24 недели во время периода лечения для оценки эффективности. Период лечения для оценки эффективности определяли как время от момента первого введения IMP двойного слепого исследования вплоть до 21 дня после последней инъекции препарата двойного слепого исследования.

Популяция для оценки безопасности включала всех рандомизированных пациентов, которые получали по меньшей мере одну дозу или часть дозы IMP двойного слепого исследования.

Анализ эффективности

Первичные анализы конечных точек эффективности проводили с применением подхода ITT (на основании популяции ITT, определенной выше), включая все данные по уровням липидов, независимо от того, продолжал ли пациент терапию или нет. Это соответствовало оцениваемым величинам ITT, определенным для первичных и ключевых вторичных конечных точек. Кроме того, анализы также проводили с применением подхода на основе пациентов, получающих лечение (на основании популяции mITT, определенной выше), включая данные по уровням липидов, собранным в течение периода лечения для оценки эффективности. Это соответствовало оцениваемым величинам анализа у пациентов, получающих лечение, для ключевых вторичных конечных точек.

С помощью подхода ITT анализировали всех пациентов, независимо от соблюдения ими схемы лечения; с помощью него оценивали пользу стратегии лечения, и он отражает максимально возможный эффект для популяции пациентов. С помощью подхода на основе пациентов, получающих лечение, анализировали эффект лечения, ограниченный периодом, в ходе которого пациенты фактически получали лечение. С помощью него оценивали пользу, которую позволило бы достичь лечение у пациентов, соблюдающих схему лечения до рассматриваемого момента времени.

Анализ эффективности выполняли в соответствии с лечением согласно рандомизации.

Все измерения, запланированные или незапланированные, натошак или не натошак,

относили к периодам анализа с целью обеспечения оценки для моментов времени с 4 недели до 78 недели.

Принимая во внимание анализ первичной эффективности (подход ITT), процентное изменение рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 24 недели анализировали с применением подхода модели со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM). Применяли все данные, полученные после исходного уровня, доступные для периодов анализа с 4 недели до 52 недели, и недостающие данные учитывали при помощи MMRM. Модель включала фиксированные категориальные эффекты группы лечения (плацебо по сравнению с алирокумабом), типические группы рандомизации (согласно IVRS), момент времени (с 4 недели до 52 недели), взаимосвязь лечение-момент времени и взаимосвязь типическая группа-момент времени, а также непрерывные фиксированные ковариаты значения исходного уровня LDL-C и взаимосвязь значение исходного уровня-момент времени. Данная модель обеспечивала скорректированные относительно исходного уровня оценки средних значений, определенных методом наименьших квадратов (средние значения LS), на 24 неделе для обеих групп лечения с их соответствующим 95% доверительным интервалом. Для сравнения группы алирокумаба с группой плацебо использовали соответствующее высказывание для тестирования различий данных оценок при 5% альфа-уровне значимости.

Была определена иерархическая процедура для тестирования ключевых вторичных конечных точек при контроле множественности сравнений (с применением приведенного выше порядка ключевых вторичных конечных точек). Первая ключевая вторичная конечная точка представляла собой процентное изменение рассчитанного уровня LDL-C от исходного уровня до 24 недели с применением подхода на основе пациентов, получающих лечение.

Непрерывные вторичные переменные, предположительно имеющие нормальное распределение (т. е. уровни липидов, отличных от TG и Lp(a)), анализировали с применением такой же модели MMRM, как для первичной конечной точки. Непрерывные конечные точки, предположительно имеющие ненормальное распределение (т. е. уровни TG и Lp(a)) анализировали с применением подхода множественного восстановления для обработки пропущенных значений с последующим применением модели устойчивой регрессии с конечной точкой, представляющей интерес, в качестве переменной отклика с применением М-оценки (с применением процедуры SAS ROBUSTREG), с группой лечения, типическими группами рандомизации (согласно IVRS) и соответствующим (соответствующими) значением(значениями) исходного уровня в качестве эффектов для сравнения эффектов лечения. Обеспечивали объединенную оценку среднего значения в обеих группах лечения, а также различия данных оценок с их соответствующими SE, 95% CI и р-значением (посредством процедуры SAS MIANALYZE).

Бинарные вторичные конечные точки эффективности анализировали с применением подхода множественного восстановления для обработки пропущенных значений с последующей стратифицированной логистической регрессией, с группой лечения в качестве основного эффекта и соответствующим(соответствующими) значением (значениями) исходного уровня в качестве ковариаты, при стратификации по факторам рандомизации (согласно IVRS). Обеспечивали объединенные оценки соотношения шансов в сравнении с плацебо, 95% CI и р-значение (посредством процедуры SAS MIANALYZE).

Анализ безопасности

Анализ безопасности были описательными, их проводили на популяции для оценки

безопасности согласно фактически полученному лечению. Анализ безопасности был сосредоточен на периоде появления ТЕАЕ, который определяли как время от первой дозы в двойном слепом исследовании вплоть до 70 дней после последней инъекции в двойном слепом исследовании. ТЕАЕ, которое развилось, ухудшилось или становилось серьезным, или PCSA, возникшая после включения пациента в открытое расширенное исследование (LTS13643), не считались произошедшими в период появления ТЕАЕ. Период появления ТЕАЕ ограничивали общей датой завершения исследования.

Результаты

Исследуемые пациенты

Учет пациентов

Из 107 рандомизированных пациентов (72 и 35 пациентов в группах алирокумаба и плацебо соответственно), один пациент в группе, принимающей алирокумаб, не имел какого-либо значения рассчитанного исходного уровня LDL-C и по этой причине не был включен в популяции ITT и mITT.

Таблица 26 популяции для анализа

	Плацебо	Алирокумаб 150 Q2W	Всего
Рандомизированная популяция	35 (100%)	72 (100%)	107 (100%)
Популяции для оценки эффективности			
Популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения (ITT)	35 (100%)	71 (98,6%)	106 (99,1%)
Модифицированная популяция, сформированная в зависимости от назначенного лечения (mITT)	35 (100%)	71 (98,6%)	106 (99,1%)
Популяция для оценки безопасности	35	72	107
Примечание: данные пациентов из популяции для оценки безопасности сведены в таблицу в соответствии с фактически полученным лечением (как получавшие лечение). Для остальных популяций данные пациентов сводили в таблицу в соответствии с их лечением, назначенным при рандомизации.			

Распределение для исследования

Распределение для исследования, анализа воздействия, эффективности и безопасности оценивали с использованием всех данных на момент общей даты завершения исследования (определенной как дата последнего визита пациента на 52 неделе). Следовательно, данный анализ первой стадии включает данные эффективности до 52 недели и безопасности после 52 недели и до 78 недели или до визита последующего наблюдения для некоторых пациентов. Распределение пациентов показано на **фигуре 12**.

В данном исследовании идентифицировали один исследовательский центр с 7 рандомизированными пациентами и второй исследовательский центр с 6 рандомизированными пациентами с серьезными несоответствиями GCP и эти исследовательские центры закрывали. Что касается первого закрытого исследовательского центра, то одно из ключевых обнаружений относилось к тому факту, что инъекции IMP, были записаны как полученные некоторыми пациентами, тогда как соответствующие наборы были обнаружены в холодильнике. Данные об этих инъекциях исправляли в базе данных, но другие "утечки" инъекций не могут быть исключены. Что касается второго исследовательского центра, то постоянные проблемные вопросы в отношении проведения исследования и сопутствующую документацию, связанную с исследованием, изучали в ходе планового контроля.

Среди этих 13 пациентов, один все еще продолжал лечение на дату завершения исследования, один прекратил лечение по причине нежелательного явления, один

пациент переехал, 3 пациента прекратили лечение по причине плохого соблюдения протокола, и 7 пациентов прекратили лечение в результате решения о закрытии исследовательского центра.

Всего было 10 (9,3%) рандомизированных пациентов, которые завершили 78-недельный период лечения с двойным слепым исследованием и 76 (71,0%) рандомизированных пациентов, которые продолжали лечение на время даты завершения анализа первой стадии. Введение IMP двойного слепого исследования преждевременно прекратили до наступления 78 недели 6 (17,1%) пациентов в группе плацебо и 15 (20,8%) пациентов в группе алирокумаба. Все эти пациенты фактически преждевременно прекращали лечение до 52 недели. Основными причинами для прекращения исследуемого вида лечения были "другие причины", плохое соблюдение и нежелательные явления. Эти "другие причины" включали 7 пациентов, которые прекратили лечение в результате решения о закрытии исследовательского центра, что упоминалось выше, исключение 1 пациента не было указано конкретно, исключение 1 пациента по причине результатов в отношении уровня холестерина, полученных независимо, и 1 пациент переехал.

В этом анализе первой стадии окончательные результаты доступны для первичной конечной точки эффективности на 24 неделе и ключевых вторичных конечных точек эффективности, оцениваемых на 12 неделе, 24 неделе и 52 неделе. В следующей таблице представлены доступные уровни LDL-C в динамике. На 24 неделе первичная конечная точка эффективности была доступна для 33 (94,3%) в группе плацебо и 63 (88,7%) в группе алирокумаба.

Таблица 27 рассчитанные уровни LDL-C в зависимости от времени - популяция ITT

Рассчитанный уровень LDL-C	Плацебо (N=35)			Алирокумаб 150 Q2W (N=71)		
	Значение у пациентов, получающих лечение	Значение у пациентов, не получающих лечения	Пропущенное значение	Значение у пациентов, получающих лечение	Значение у пациентов, не получающих лечения	Пропущенное значение
4 неделя	31 (88,6%)	0	4 (11,4%)	67 (94,4%)	0	4 (5,6%)
8 неделя	34 (97,1%)	0	1 (2,9%)	66 (93,0%)	0	5 (7,0%)
12 неделя	33 (94,3%)	0	2 (5,7%)	68 (95,8%)	0	3 (4,2%)
16 неделя	28 (80,0%)	0	7 (20,0%)	66 (93,0%)	0	5 (7,0%)
24 неделя	33 (94,3%)	0	2 (5,7%)	62 (87,3%)	1 (1,4%)	8 (11,3%)
36 неделя	30 (85,7%)	1 (2,9%)	4 (11,4%)	60 (84,5%)	3 (4,2%)	8 (11,3%)
52 неделя	27 (77,1%)	0	8 (22,9%)	52 (73,2%)	2 (2,8%)	17 (23,9%)

Первичная конечная точка отсутствовала для 10 пациентов на 24 неделе (2 и 8 пациентов в группах плацебо и алирокумаб соответственно). При визите на 24 неделе (согласно контролю CRF) причины наличия пропущенных данных были следующими: 3 образца не были собраны из-за преждевременного прекращения исследования; 3 образца были собраны за пределами периодов анализа; 2 образца не были собраны, поскольку визит на 24 неделе не был осуществлен; и 2 образца были доступными, но измерения не могли быть осуществлены (липемия, недостаточное количество, уровень TG > 400 мг/дл [$> 4,52$ ммоль/л], утеря образцов и т. д.).

Большее количество недостающих данных на 52 неделе объяснялось, главным образом, решением закрыть два исследовательских центра по причине серьезных несоответствий GCP.

Конечная точка уровня LDL-C на 52 неделе отсутствовала для 25 из 106 пациентов. Причинами недостающих результатов были следующие: 17 образцов не были собраны из-за преждевременного прекращения исследования, включая 11 пациентов из двух закрытых исследовательских центров; 3 образца были собраны за пределами периодов

анализа; 1 образец не был собран по причине пропуска 52 недели; 1 недостающий образец был собран во время визита на 52 неделе; и 3 образца были доступны, но измерения не могли быть осуществлены (уровень TG > 400 мг/дл [> 4,52 ммоль/л] и гемолиз).

Демографические данные и характеристики на исходном уровне

Обобщенные характеристики популяции

107 пациентов с HeFH, диагностированных на основании генотипирования (17,8%) и по критериям WHO/Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений (показатель, составляющий >8 пунктов) или критериям Саймона Брума для определенной FH (82,2%), рандомизировали в соотношении 2:1 по отношению к алирокумабу (150 мг, Q2W) или плацебо.

Демографические характеристики, характеристики заболеваний и параметры уровней липидов на исходном уровне в общем были похожи у группы алирокумаба по сравнению с группой плацебо: диагноз HeFH посредством генотипирования в группе алирокумаба (19,4%) в сравнении с группой плацебо (14,3%); диагноз HeFH по клиническим критериям в группе алирокумаба (80,6%) в сравнении с группой плацебо (85,7%); средний возраст (SD) в группе алирокумаба, составляющий 49,8 года (14,2), в сравнении со средним возрастом группы плацебо, составляющего 52,1 года (11,2); процент представителей белой расы в группе алирокумаба (88,9%) в сравнении с группой плацебо (85,7%); и средний BMI (SD) в группе алирокумаба, составляющий 28,8 кг/м² (5,2), в сравнении со средним BMI в группе плацебо, составляющего 28,9 кг/м² (4,2). Некоторые нарушения баланса были отмечены по причине малого размера выборки для исследования: более высокая доля пациентов женского пола в группе алирокумаба (51,4%) в сравнении с группой плацебо (37,1%); сравнительно недавняя постановка диагноза гиперхолестеринемия в группе алирокумаба (срединное значение, составляющее 9,8 года) в сравнении с группой плацебо (срединное значение, составляющее 17,4 года); меньшая доля пациентов, рассматриваемых как с очень высоким CV-риском, в группе алирокумаба (52,8%), чем в группе плацебо (65,7%), в основном на основе медицинского анамнеза процедуры реваскуляризации коронарных сосудов; и меньшая доля пациентов, получающих эзетимиб, при рандомизации в группе алирокумаба (19,4%), чем в группе плацебо (34,3%). Сердечно-сосудистые нарушения в анамнезе и факторы риска пациентов как в группе алирокумаба, так и в группе плацебо показаны в **таблице 28**.

Таблица 28 сердечно-сосудистые нарушения в анамнезе и факторы риска

	Плацебо (N=35)	Алирокумаб 150 Q2W (N=72)	Всего (N=107)
Все пациенты получали фоновую терапию с максимальной переносимой дозой статина ± другая LLT			
Наличие CHD в анамнезе, % (n)	43,1% (31)	62,9% (22)	49,5% (53)
Острый МИ, % (n)	22,1% (16)	22,9% (8)	22,4% (24)
Бессимптомный МИ, % (n)	1,4% (1)	0	0,9% (1)
Нестабильная стенокардия, % (n)	9,7% (7)	17,1% (6)	12,1% (13)
Процедуры реваскуляризации коронарных сосудов, % (n)	15,3% (11)	40,0% (14)	23,4% (25)
Другое клинически значимое CHD, % (n)	27,8% (20)	28,6% (10)	28,0% (30)
Активный курильщик, % (n)	16,7% (12)	25,7% (9)	19,6% (21)
Гипертензия, % (n)	55,6% (40)	60,0% (21)	57,0% (61)
Диабет 2 типа, % (n)	12,5% (9)	17,1% (6)	14,0% (15)

При рандомизации все пациенты проходили лечение статином, при этом 72,9% получали высоко интенсивные дозы статина (аторвастатин в дозе, составляющей 40-

80 мг, ежедневно или розувастатин в дозе, составляющей 20-40 мг, ежедневно) и 6,5% получали симвастатин в дозе, составляющей 80 мг. В дополнение к статину 19,4% и 34,3% пациентов получали эзетимиб в группах алирокумаба и плацебо соответственно. В таблице 30 показаны виды фоновой липид-нормализующей терапии (LMT) популяций, которых лечили при помощи алирокумаба и плацебо, при рандомизации, а также таковые общей рандомизированной популяции.

В таблице 31 показаны параметры эффективности липидного обмена на исходном уровне популяций, которых лечили при помощи алирокумаба и плацебо, а также общей рандомизированной популяции. Среднее значение (SD) рассчитанного уровня LDL-C на исходном уровне составляло 197,8 (53,4) мг/дл (5,123 (1,38) ммоль/л). Среднее значение (SD) уровня не-HDL-C на исходном уровне составляло 226,4 (55,3) мг/дл. Среднее значение (SD) уровня общего-C на исходном уровне составляло 274,4 (54,0) мг/дл. Среднее значение (SD) уровня HDL-C на исходном уровне составляло 48,1 (13,3) мг/дл. Среднее значение (SD) соотношения уровня общего-C/уровня HDL-C на исходном уровне составляло 6,135 (2,119). Среднее значение (SD) уровня триглицеридов (TG) натощак на исходном уровне составляло 149,8 (86,6) мг/дл. Среднее значение (SD) уровня липопротеина-(а) на исходном уровне составляло 41,2 (46,6) мг/дл. Среднее значение (SD) уровня Апо-В на исходном уровне составляло 140,9 (31,0) мг/дл. Среднее значение (SD) уровня Апо-А1 на исходном уровне составляло 137,5 (23,3) мг/дл. Среднее значение (SD) соотношения уровня Апо-В/уровня Апо-А1 на исходном уровне составляло 1,061 (0,323) мг/дл.

Период проведения инъекций был аналогичным для всех групп лечения со средним значением периода проведения, составлявшим 60,7 недели в группе плацебо и 58,3 недели в группе алирокумаба.

Таблица 29 характеристики заболеваний и другие соответственные данные на исходном уровне - рандомизированная популяция

	Плацебо (N=35)	Алирокумаб 150 Q2W (N=72)	Всего (N=107)
Тип гиперхолестеринемии			
Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (heFH)	35 (100%)	72 (100%)	107 (100%)
Гиперхолестеринемия несемейного происхождения (не-FH)	0	0	0
Время от постановки диагноза гиперхолестеринемия (лет)			
Число	35	72	107
Среднее значение (SD)	16,41 (12,62)	11,48 (10,48)	13,09 (11,41)
Медиана	17,42	9,76	11,70
Минимум: максимум	0,0: 42,8	0,0: 39,9	0,0: 42,8
Подтверждение диагноза на основе генотипирования	5 (14,3%)	14 (19,4%)	19 (17,8%)
с помощью критериев WHO/Саймона Брума ^a	30 (85,7%)	58 (80,6%)	88 (82,2%)
^a для диагноза heFH, не подтвержденного с помощью генотипирования.			

Таблица 30 фоновая LMT при рандомизации - рандомизированная популяция

	Плацебо (N=35)	Алирокумаб 150 Q2W (N=72)	Всего (N=107)
Любой статин	35 (100%)	72 (100%)	107 (100%)
Прием статина в высокой дозе	28 (80,0%)	57 (79,2%)	85 (79,4%)
Прием статина в высоко-интенсивной дозе	25 (71,4%)	53 (73,6%)	78 (72,9%)
Ежедневная доза аторвастатина (мг)	10 (28,6%)	22 (30,6%)	32 (29,9%)

5	10	0	0	0
	20	0	0	0
	40	3 (8,6%)	10 (13,9%)	13 (12,1%)
	80	7 (20,0%)	11 (15,3%)	18 (16,8%)
	Другие дозы	0	1 (1,4%)	1 (0,9%)
10	Ежедневная доза розувастатина (мг)	16 (45,7%)	33 (45,8%)	49 (45,8%)
	5	1 (2,9%)	2 (2,8%)	3 (2,8%)
	10	0	0	0
	20	3 (8,6%)	8 (11,1%)	11 (10,3%)
	40	12 (34,3%)	23 (31,9%)	35 (32,7%)
15	Другие дозы	0	0	0
	Ежедневная доза симвастатина (мг)	10 (28,6%)	19 (26,4%)	29 (27,1%)
	10	1 (2,9%)	4 (5,6%)	5 (4,7%)
	20	1 (2,9%)	2 (2,8%)	3 (2,8%)
	40	5 (14,3%)	9 (12,5%)	14 (13,1%)
20	80	3 (8,6%)	4 (5,6%)	7 (6,5%)
	Другие дозы	0	0	0
	Любая LMT, отличная от статинов ^a	13 (37,1%)	16 (22,2%)	29 (27,1%)
	Любая LMT, отличная от нутрицевтических продуктов	12 (34,3%)	16 (22,2%)	28 (26,2%)
25	Эзетимиб	12 (34,3%)	14 (19,4%)	26 (24,3%)
	Нутрицевтические продукты	1 (2,9%)	0	1 (0,9%)
^a совместно со статинами или без них.				
Статин в высокой дозе соответствует аторвастатину в дозе, составляющей 40-80 мг, ежедневно или розувастатину в дозе, составляющей 20-40 мг, ежедневно.				
Статин в высокой дозе соответствует 40-80 мг аторвастатина ежедневно, 20-40 мг розувастатина ежедневно или 80 мг симвастатина ежедневно.				

Таблица 31 параметры эффективности липидного обмена на исходном уровне - обобщенные результаты количественной оценки в стандартных единицах - рандомизированная популяция

	Плацебо (N=35)	Алирокумаб 150 Q2W (N=72)	Всего (N=107)
30	Рассчитанный уровень LDL-C (мг/дл)		
	Число	35	71
	Среднее значение (SD)	201,0 (43,4)	196,3 (57,9)
	Медиана	201,0	180,0
	Q1: Q3	166,0: 240,0	165,0: 224,0
	Минимум: максимум	137: 279	89: 402
35	Уровень не-HDL-C (мг/дл)		
	Число	35	72
	Среднее значение (SD)	231,5 (47,6)	223,9 (58,8)
	Медиана	226,0	204,0
	Q1: Q3	194,0: 274,0	189,5: 251,0
	Минимум: максимум	153: 326	117: 419
40	Уровень общего-C (мг/дл)		
	Число	35	72
	Среднее значение (SD)	276,4 (46,8)	273,5 (57,5)
	Медиана	272,0	256,0
	Q1: Q3	237,0: 313,0	242,5: 300,5
	Минимум: максимум	202: 364	171: 458
45	Уровень HDL-C (мг/дл)		
	Число	35	72
	Среднее значение (SD)	44,9 (11,3)	49,6 (14,0)

5	Медиана	42,0	45,5	45,0
	Q1: Q3	39,0: 51,0	39,5: 57,5	39,0: 55,0
	Минимум: максимум	24: 72	28: 84	24: 84
	Уровень TG натощак (мг/дл)			
	Число	35	72	107
10	Среднее значение (SD)	156,3 (89,3)	146,6 (85,6)	149,8 (86,6)
	Медиана	122,0	131,5	129,0
	Q1: Q3	95,0: 193,0	87,5: 160,5	94,0: 171,0
	Минимум: максимум	62: 455	40: 512	40: 512
	Уровень липопротеина-(а) (мг/дл)			
15	Число	34	71	105
	Среднее значение (SD)	46,2 (50,3)	38,8 (44,9)	41,2 (46,6)
	Медиана	30,0	22,0	26,0
	Q1: Q3	11,0: 42,0	8,0: 50,0	10,0: 48,0
	Минимум: максимум	2: 201	2: 189	2: 201
20	Уровень Аро-В (мг/дл)			
	Число	34	71	105
	Среднее значение (SD)	146,6 (28,3)	138,2 (32,0)	140,9 (31,0)
	Медиана	143,0	130,0	134,0
	Q1: Q3	121,0: 173,0	118,0: 154,0	119,0: 158,0
25	Минимум: максимум	99: 208	81: 255	81: 255
	Уровень Аро-А1 (мг/дл)			
	Число	34	71	105
	Среднее значение (SD)	131,5 (19,2)	140,3 (24,6)	137,5 (23,3)
	Медиана	127,5	137,0	134,0
30	Q1: Q3	120,0: 142,0	122,0: 155,0	122,0: 151,0
	Минимум: максимум	97: 181	97: 211	97: 211
	Уровень Аро-В/уровень Аро-А1 (соотношение)			
	Число	34	71	105
	Среднее значение (SD)	1,141 (0,287)	1,023 (0,334)	1,061 (0,323)
35	Медиана	1,170	0,950	1,020
	Q1: Q3	0,900: 1,300	0,800: 1,170	0,850: 1,230
	Минимум: максимум	0,58: 1,86	0,49: 2,32	0,49: 2,32
	Уровень общего-С/уровень HDL-С (соотношение)			
	Число	35	72	107
40	Среднее значение (SD)	6,540 (1,986)	5,938 (2,167)	6,135 (2,119)
	Медиана	6,417	5,647	5,863
	Q1: Q3	4,936: 7,600	4,399: 6,878	4,545: 7,370
	Минимум: максимум	3,29: 11,19	2,92: 13,48	2,92: 13,48
	Уровень общего-С/уровень HDL-С (соотношение)			

Дозировка и длительность

Период проведения инъекций был аналогичным для всех групп лечения со средним значением периода проведения, составлявшим 60,7 недели в группе плацебо и 58,3 недели в группе алирокумаба. Длительность периода проведения инъекций не могла быть рассчитана для 1 пациента в группе алирокумаба по причине неизвестной даты последней инъекции.

Эффективность

Первичная конечная точка эффективности

Анализ ИТТ включает все значения рассчитанного уровня LDL-С, полученные у

пациентов, получающих лечение, и у пациентов, не получающих лечение, вплоть до 52 недели. Анализ первичной конечной точки (процентное изменение рассчитанных уровней LDL-C от исходного уровня до 24 недели) представлен на основе модели MMRM в отношении популяции ИТТ с использованием показателей средних значений,

определенных методом наименьших квадратов, на 24 неделе. Для девяти (11,3%) пациентов в группе алирокумаба и 2 (5,7%) пациентов в группе плацебо не было получено значение рассчитанного уровня LDL-C на 24 неделе. Эти недостающие значения учитывали при помощи модели MMRM.

Результаты анализа первичной конечной точки представлены в **таблице 32**, в ммоль/л и мг/дл.

Анализ первичной эффективности

Наблюдала статистически значимое снижение процентного изменения уровня LDL-C от исходного уровня до 24 недели в группе алирокумаба (среднее значение, определенное методом наименьших квадратов, в сравнении с исходным уровнем -45,7%) в сравнении с группой плацебо (среднее значение, определенное методом наименьших квадратов, в сравнении с исходным уровнем -6,6%) (различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо (SE) составляет -39,1% (6,0%), $p < 0,0001$) (см. **таблицу 31**). Это представляет абсолютное снижение (SD), составляющее -90,8 (6,7) мг/дл в группе алирокумаба и -15,5 (9,5) мг/дл в группе плацебо (см. **таблицу 33**). Процентное изменение от исходного уровня до 24 недели в уровне LDL-C у отдельных пациентов изложено на **фигуре 13**. Все пациенты получали фоновое лечение статином (на максимально переносимом уровне). Подгруппа пациентов также получала дополнительную липид-корректирующую терапию.

В группе алирокумаба снижение уровня LDL-C от исходного уровня наблюдали с 4 недели по 52 неделю (см. **фигуру 7**, **фигуру 14** и **таблицу 33**). Легкое снижение уменьшения уровня LDL-C с течением времени наблюдали в группе алирокумаба (среднее значение, определенное методом наименьших квадратов, в сравнении с исходным уровнем на 52 неделе составляет -42,1 в сравнении с -45,7 на 24 неделе), однако общая величина снижения остается такой же (75 мг/дл; см. **фигуру 14**). Кроме того, значительные количества пациентов, принимающих алирокумаб, достигали уровней LDL-C, составляющих < 100 мг/дл (57% в сравнении с 11% у пациентов, принимающих плацебо) и < 70 мг/дл ($< 1,81$ ммоль/л; 32% в сравнении с 3% у пациентов, принимающих плацебо) на 24 неделе несмотря на исходные уровни LDL-C, составляющие > 190 мг/дл (средний (SD) исходный рассчитанный уровень LDL-C составлял 196,3 (57,9) мг/дл для группы алирокумаба; 201 (43,4) мг/дл для группы плацебо). На 12 неделе 31,0% пациентов группы алирокумаба (в сравнении с 0,0% в группе плацебо; анализ ИТТ) достигал рассчитанных уровней LDL-C, составляющих < 70 мг/дл ($< 1,81$ ммоль/л). Аналогично, на 52 неделе 31,0% пациентов группы алирокумаба (в сравнении с 5,7% в группе плацебо; анализ ИТТ) достигал рассчитанных уровней LDL-C, составляющих < 70 мг/дл ($< 1,81$ ммоль/л).

Анализ чувствительности первичной конечной точки эффективности осуществляли с исключением 13 пациентов из 2 исследовательских центров с серьезными несоответствиями GCP. Снижение процентного изменения уровня LDL-C от исходного уровня до 24 недели по-прежнему было статистически значимым в группе алирокумаба (среднее значение, определенное методом наименьших квадратов, в сравнении с исходным уровнем -50,3%) по сравнению с группой плацебо (среднее значение, определенное методом наименьших квадратов, в сравнении с исходным уровнем -2,3%) (различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в

сравнении с плацебо (SE) составляет -48,0% (5,8%), $p < 0,0001$ (см. таблицу 34).

Таблица 32 процентное изменение от исходного уровня в рассчитанных уровнях LDL-C на 24 неделе: MMRM - анализ ИТТ - популяция ИТТ

5	Рассчитанные уровни холестерина LDL	Плацебо (N=35)	Алирокумаб 150 Q2W (N=71)
	Исходный уровень (ммоль/л)		
	Число	35	71
	Среднее значение (SD)	5,205 (1,125)	5,083 (1,499)
	Медиана	5,206	4,662
10	Минимум: максимум	3,55: 7,23	2,31: 10,41
	Исходный уровень (мг/дл)		
	Число	35	71
	Среднее значение (SD)	201,0 (43,4)	196,3 (57,9)
	Медиана	201,0	180,0
	Минимум: максимум	137: 279	89: 402
15	Процентное изменение от исходного уровня на 24 неделе (%)		
	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов (SE)	-6,6 (4,9)	-45,7 (3,5)
	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов (SE), в сравнении с плацебо		-39,1 (6,0)
	95% CI		(от -51,1 до -27,1)
20	p-значение в сравнении с плацебо		<0,0001*
25	Примечание: средние значения, определенные методом наименьших квадратов, стандартные ошибки (SE) и p-значение, полученные из анализа на основе MMRM (модели со смешанными эффектами для повторных измерений). Модель включает фиксированные категориальные эффекты группы лечения, типические группы рандомизации, согласно IVRS, момент времени, взаимосвязь лечение-момент времени и типическая группа-момент времени, а также непрерывные фиксированные ковариаты значения рассчитанного исходного уровня LDL-C и взаимосвязь значение рассчитанного исходного уровня LDL-C-момент времени. Модель MMRM и описание исходного уровня проводили в отношении пациентов со значением на исходном уровне и значением после исходного уровня по меньшей мере в одном из периодов анализа, используемых в модели. За p-значением следует *, если оно является статистически значимым согласно фиксированному иерархическому подходу, применяемому для обеспечения строгого контроля общего показателя ошибки I рода на уровне 0,05.		

Таблица 33 рассчитанные уровни LDL-C в зависимости от времени - анализ ИТТ - популяция ИТТ

30		Плацебо (N=35)			Алирокумаб 150 Q2W (N=71)		
	Рассчитанный уровень LDL-C	Значение	Изменение от исходного уровня	Процентное из- менение от ис- ходного уровня	Значение	Изменение от исходного уровня	Процентное из- менение от ис- ходного уровня
	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов (SE), (ммоль/л)						
35	Исходный уровень ^a	5,205 (0,190)	н.д.	н.д.	5,083 (0,178)	н.д.	н.д.
	4 неделя	4,537 (0,221)	-0,586 (0,221)	-11,5 (4,1)	2,522 (0,154)	-2,601 (0,154)	-52,9 (2,8)
	8 неделя	4,435 (0,229)	-0,688 (0,229)	-12,4 (4,3)	2,647 (0,161)	-2,477 (0,161)	-48,6 (3,1)
	12 неделя	4,702 (0,234)	-0,422 (0,234)	-6,6 (4,6)	2,692 (0,164)	-2,432 (0,164)	-46,9 (3,2)
	16 неделя	4,779 (0,235)	-0,344 (0,235)	-6,1 (4,8)	2,633 (0,161)	-2,490 (0,161)	-48,0 (3,3)
40	24 неделя	4,722 (0,246)	-0,401 (0,246)	-6,6 (4,9)	2,771 (0,174)	-2,352 (0,174)	-45,7 (3,5)
	36 неделя	4,666 (0,251)	-0,457 (0,251)	-8,9 (5,0)	2,832 (0,176)	-2,292 (0,176)	-44,0 (3,5)
	52 неделя	4,862 (0,275)	-0,262 (0,275)	-3,0 (5,9)	2,921 (0,197)	-2,202 (0,197)	-42,1 (4,2)
	78 неделя			1,2 (6,4)			-37,9 (4,5)
	Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов (SE), (мг/дл)						
45	Исходный уровень ^a	201,0 (7,3)	н.д.	н.д.	196,3 (6,9)	н.д.	н.д.
	4 неделя	175,2 (8,5)	-22,6 (8,5)	-11,5 (4,1)	97,4 (5,9)	-100,4 (5,9)	-52,9 (2,8)
	8 неделя	171,2 (8,8)	-26,6 (8,8)	-12,4 (4,3)	102,2 (6,2)	-95,6 (6,2)	-48,6 (3,1)
	12 неделя	181,5 (9,0)	-16,3 (9,0)	-6,6 (4,6)	103,9 (6,3)	-93,9 (6,3)	-46,9 (3,2)

16 неделя	184,5 (9,1)	-13,3 (9,1)	-6,1 (4,8)	101,7 (6,2)	-96,1 (6,2)	-48,0 (3,3)
24 неделя	182,3 (9,5)	-15,5 (9,5)	-6,6 (4,9)	107,0 (6,7)	-90,8 (6,7)	-45,7 (3,5)
36 неделя	180,2 (9,7)	-17,7 (9,7)	-8,9 (5,0)	109,3 (6,8)	-88,5 (6,8)	-44,0 (3,5)
52 неделя	187,7 (10,6)	-10,1 (10,6)	-3,0 (5,9)	112,8 (7,6)	-85,0 (7,6)	-42,1 (4,2)

5

^a Исходный уровень описывается с использованием средних значений и стандартных ошибок.
Примечание: средние значения, определенные методом наименьших квадратов, стандартные ошибки (SE) и р-значение, полученные из анализа на основе MMRM (модели со смешанными эффектами для повторных измерений). Модель включает фиксированные категориальные эффекты группы лечения, типические группы рандомизации согласно IVRS, момента времени, взаимосвязи лечение-момент времени, взаимосвязи страта-момент времени, а также непрерывные фиксированные ковариаты значения исходного уровня LDL-C и взаимосвязи исходный уровень LDL-C-момент времени.
Модель MMRM и описание исходного уровня проводили в отношении пациентов со значением на исходном уровне и значением после исходного уровня по меньшей мере в одном из периодов анализа, используемых в модели.

10

Анализ чувствительности для первичной конечной точки

Таблица 34 процентное изменение от исходного уровня в рассчитанных уровнях LDL-C на 24 неделе: MMRM - анализ ITT - популяция ITT с исключением исследовательских центров с серьезными несоответствиями GCP

15

Рассчитанные уровни холестерина LDL	Плацебо (N=31)	Алирокумаб 150 Q2W (N=62)
Исходный уровень (ммоль/л)		
Число	31	62
Среднее значение (SD)	5,310 (1,146)	5,101 (1,460)
Медиана	5,258	4,675
Минимум: максимум	3,55: 7,23	2,31: 10,41
Исходный уровень (мг/дл)		
Число	31	62
Среднее значение (SD)	205,0 (44,2)	197,0 (56,4)
Медиана	203,0	180,5
Минимум: максимум	137: 279	89: 402
Процентное изменение от исходного уровня на 24 неделе (%)		
Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов (SE)	-2,3 (4,7)	-50,3 (3,3)
Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов (SE), в сравнении с плацебо		-48,0 (5,8)
95% CI		(от -59,4 до -36,6)
р-значение в сравнении с плацебо		<0,0001

25

Примечание: средние значения, определенные методом наименьших квадратов, стандартные ошибки (SE) и р-значение, полученные из анализа на основе MMRM (модели со смешанными эффектами для повторных измерений). Модель включает фиксированные категориальные эффекты группы лечения, типические группы рандомизации, согласно IVRS, момент времени, взаимосвязь лечение-момент времени и типическая группа-момент времени, а также непрерывные фиксированные ковариаты значения рассчитанного исходного уровня LDL-C и взаимосвязь значение рассчитанного исходного уровня LDL-C-момент времени.
Модель MMRM и описание исходного уровня проводили в отношении пациентов со значением на исходном уровне и значением после исходного уровня по меньшей мере в одном из периодов анализа, используемых в модели.
р-значение не корректировали для множественности и предоставляли только для наглядности.
Примечание: Исследовательские центры № 643-710 и № 840-743 исключили из анализа.

35

Ключевые вторичные конечные точки эффективности

В следующей таблице обобщены результаты анализа в отношении ключевых вторичных конечных точек в иерархическом порядке. Все ключевые вторичные конечные точки являются статистически значимыми в соответствии с процедурой иерархического тестирования вплоть до конечной точки уровня Lp(a) на 24 неделе (оцениваемая величина ITT) включительно.

40

Статистическая значимость не достигалась для уровней HDL-C на 24 неделе (оцениваемая величина ITT), и следовательно процедуру тестирования прекращали, р-значения для этой конечной точки представлены только для наглядности. **Таблица 35**

45

Конечная точка	Анализ	Результаты	р-значение
Рассчитанный уровень LDL-C - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	Пациенты, получающие лечение	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо,	<0,0001

			составляющее -38,9%	
	Рассчитанный уровень LDL-C - процентное изменение от исходного уровня до 12 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее -40,3%	<0,0001
5	Рассчитанный уровень LDL-C - процентное изменение от исходного уровня до 12 недели	Пациенты, получающие лечение	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее -40,3%	<0,0001
	Уровень Apo-B - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее -30,3%	<0,0001
10	Уровень Apo-B - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	Пациенты, получающие лечение	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее -30,2%	<0,0001
	Уровень не-HDL-C - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее -35,8%	<0,0001
15	Уровень не-HDL-C - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	Пациенты, получающие лечение	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее -35,5%	<0,0001
	Уровень общего-C - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее -28,4%	<0,0001
20	Уровень Apo-B - процентное изменение от исходного уровня до 12 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее -30,2%	<0,0001
	Уровень не-HDL-C - процентное изменение от исходного уровня до 12 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее -34,5%	<0,0001
25	Уровень общего-C - процентное изменение от исходного уровня до 12 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее -27,8%	<0,0001
	Рассчитанный уровень LDL-C - процентное изменение от исходного уровня до 52 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее -39,1%	<0,0001
30	Доля пациентов с очень высоким CV-риском, достигающая рассчитанного уровня LDL-C < 70 мг/дл (1,81 ммоль/л), или пациентов с высоким CV-риском, достигающая рассчитанного уровня LDL-C < 100 мг/дл (2,59 ммоль/л) на 24 неделе	ITT	Объединенная оценка соотношения шансов в сравнении с плацебо, составляющая 11,7	0,0016
35	Доля пациентов с очень высоким CV-риском, достигающая рассчитанного уровня LDL-C < 70 мг/дл (1,81 ммоль/л), или пациентов с высоким CV-риском, достигающая рассчитанного уровня LDL-C < 100 мг/дл (2,59 ммоль/л) на 24 неделе	Пациенты, получающие лечение	Объединенная оценка соотношения шансов в сравнении с плацебо, составляющая 11,9	0,0014
40	Уровень Lp(a) - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	ITT	Объединенная оценка скорректированного различия для среднего значения в сравнении с плацебо, составляющая -14,8%	0,0164
	Уровень HDL-C - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	ITT	Различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо, составляющее 3,7%	0,2745
45	Уровень TG натощак - процентное изменение от исходного уровня до 24 недели	ITT	Объединенная оценка скорректированного различия для среднего значения в сравнении с плацебо, составляющая -8,7%	0,1386

Анализ процентного изменения уровня LDL-C от исходного уровня до 24 недели у пациентов, получающих лечение, показывает результаты, которые полностью

согласуются с результатами анализа ИТТ (различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо составляет -38,9% в анализе в ходе лечения по сравнению с 39,1% в анализе ИТТ). Действительно только 3 пациента (2 в группе плацебо и 1 в группе алирокумаба) имели значения уровня LDL-C, собранные после окончания лечения (т. е. более чем через 21 день после последней инъекции) на 24 неделе.

Ключевые конечные точки, в том числе уровни Apo B, не-HDL-C, общего-C, Lp(a), в различные моменты времени, а также доля пациентов, достигающих их целевых уровней LDL-C на 24 неделе, были статистически значимыми в соответствии с процедурой иерархического тестирования. Значительные снижения были видны в уровнях не-HDL-C, Apo B, и Lp(a) на 24 неделе. Среднее, определенное методом наименьших квадратов, процентное изменение от исходного уровня до 24 недели для алирокумаба в сравнении с плацебо составляло -41,9 в сравнении с -6,2 для уровня не-HDL-C (p-значение <0,0001), -39,0 в сравнении с -8,7 для уровня Apo B (p-значение <0,0001) и -23,5 в сравнении с -8,7 для уровня Lp(a) (p-значение=0,0164).

Доля пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым (CV) риском, достигающих рассчитанного уровня LDL-C <70 мг/дл (1,81 ммоль/л) или пациентов с высоким сердечно-сосудистым (CV) риском, достигающих рассчитанного уровня LDL-C <100 мг/дл (2,59 ммоль/л) к 24 неделе была значительно выше в группе алирокумаба, чем в группе плацебо (объединенная оценка для доли, составляющей 41,0%, в группе алирокумаба в сравнении с 5,7% в группе плацебо, p=0,0016).

Анализы, выполненные с подходом на основе пациентов, получающих лечение, согласовывались с этими анализами.

Отличия процентного изменения в уровне HDL-C и TG натощак от исходного уровня до 24 недели в анализе ИТТ не были статистически значимыми: уровень HDL-C на 24 неделе: среднее значение, определенное методом наименьших квадратов, в сравнении со значением исходного уровня составляло +7,5% в группе алирокумаба и +3,9% в группе плацебо (различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо составило +3,7%, p=0,2745); и уровень TG натощак на 24 неделе: среднее значение, определенное методом наименьших квадратов, в сравнении со значением исходного уровня составляло -10,5% в группе алирокумаба и -1,1% в группе плацебо (различие для среднего значения, определенного методом наименьших квадратов, в сравнении с плацебо составило -9,4%, p=0,1299).

У четырех (5,6%) пациентов наблюдали два последовательных значения рассчитанного уровня LDL-C <25 мг/дл. Причин для какого-либо особого беспокойства относительно безопасности у этих пациентов не наблюдали.

Обобщенные результаты относительно безопасности

Доля пациентов, которые испытывали возникшее после начала лечения нежелательное явление (TEAE), была меньше в группе алирокумаба (61,1%) по сравнению с группой плацебо (71,4%) в настоящем исследовании. Доля пациентов, которые испытывали серьезное TEAE была схожей между группами лечения. Схожая доля пациентов, испытывавших TEAE, приводящих к прекращению лечения (1 пациент (2,9%) и 3 пациента (4,2%) в группах плацебо и алирокумаба соответственно). Такие результаты соотносятся с долей пациентов, которые испытывали TEAE в предыдущих плацебо-контролируемых исследованиях с алирокумабом фазы 2/3 (результаты от 2476 и 1276 пациентов в группах алирокумаба и плацебо соответственно). А именно, в этом исследовании случаи TEAE составляли 75,8% в сравнении с 76,4%, случаи возникших после начала лечения SAE составляли 13,7% в сравнении с 14,3%, случаи TEAE, приводящих к смерти, составляли

0,5% в сравнении с 0,9%, и случаи ТЕАЕ, приводящих к прекращению лечения, составляли 5,3% в сравнении с 5,1% для группы алирокумаба в сравнении с группой плацебо соответственно.

Наиболее часто сообщаемый SOC (и PT) в обеих группах лечения в настоящем исследовании был: "инфекции и инвазии": 40,3% в группе алирокумаба в сравнении с 34,3% в группе плацебо (учитывая грипп, о котором сообщали 11,1% в сравнении с 2,9%, и инфекцию мочевыводящих путей у 6,9% в сравнении с 0 в группе алирокумаба в сравнении с группой плацебо соответственно); "нарушения со стороны сердца": 12,5% в группе алирокумаба в сравнении с отсутствием случаев в группе плацебо. Среди явлений, посланных на экспертизу, явления подтверждали для 6 пациентов, представляющих: 4 МИ, 1 сердечная недостаточность, требующая госпитализации и 5 случаев ишемии, приведших к процедурам реваскуляризации коронарных сосудов; "нарушения со стороны нервной системы": 11,1% в группе алирокумаба в сравнении с 8,6% в группе плацебо (учитывая головную боль, о которой сообщали 5,6% в сравнении с 0, и головокружение у 4,2% в сравнении с 0 в группе алирокумаба в сравнении с группой плацебо соответственно); и "нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной тканей": 16,7% в группе алирокумаба в сравнении с 28,6% в группе плацебо. В ходе исследования не сообщалось о случаях смерти в любой из групп.

О SAE сообщали 11,1% пациентов в группе алирокумаба и 11,4% в группе плацебо. Отсутствовала конкретная клиническая картина из числа предпочтительных терминов SAE, о них сообщали по отдельности. Наиболее часто сообщаемый SOC (класс системы органов) для SAE представляет собой "нарушения со стороны сердца".

Семь пациентов, 6 (8,3%) в группе алирокумаба и 1 (2,9%) в группе плацебо, испытывали локальную реакцию в месте инъекции, возникшую после начала лечения. Эти явления были легкой степени выраженности, за исключением одного средней степени выраженности. Два пациента, один (1,4%) в группе алирокумаба и один (2,9%) в группе плацебо, испытывали нейрокогнитивные нарушения. У четырех пациентов, трех (4,2%) в группе алирокумаба и одного (2,9%) в группе плацебо, проявлялся уровень ALT >3 x ULN. У двух пациентов из 71 проанализированных (2,8%, по сравнению с 0 пациентов в группе плацебо) проявлялся уровень креатинкиназы > 3 x ULN. Ни одно из этих явлений не было серьезным или не приводило к прекращению лечения. Случаи ТЕАЕ, возникающие в группах пациентов, получавших алирокумаб и плацебо, регистрировали до последнего визита пациента на 52 неделе и категоризировали в таблице 36.

Таблица 36 анализ безопасности ТЕАЕ вплоть до 52 недели.

	Плацебо (N=35)	Алирокумаб 150 Q2W (N=72)
% (n) пациентов		
Все пациенты получали фоновую терапию с максимально переносимой дозой статина ± другая LLT		
Назофарингит	11,4% (4)	11,1% (8)
Грипп	2,9% (1)	11,1% (8)
Местная реакция на инъекцию	2,9% (1)	8,3% (6)
Инфекция мочевыводящих путей	0	6,9% (5)
Диарея	8,6% (3)	5,6% (4)
Синусит	5,7% (2)	5,6% (4)
Бронхит	2,9% (1)	5,6% (4)
Головная боль	0	5,6% (4)
Усталость	0	5,6% (4)
Миалгия	8,6% (3)	4,2% (3)
Тошнота	5,7% (2)	1,4% (1)

Вертиго	5,7% (2)	1,4% (1)
Расстройство желудка	5,7% (2)	0
Повышенный уровень мочевой кислоты в крови	5,7% (2)	0
Ревматоидный артрит	5,7% (2)	0

Среди явлений, представляющих интерес, не было обнаружено какого-либо конкретного признака ТЕАЕ, относящегося к неврологическим явлениям, общим аллергическим явлениям и диабету.

Никакого отклонения, связанного с PCSA, не наблюдали.

Настоящее изобретение не ограничено объемом конкретных вариантов осуществления, описанных в данном документе. Так, различные модификации настоящего изобретения, помимо описанных в данном документе, будут очевидны специалистам в данной области техники исходя из изложенного выше описания и прилагаемых фигур. Такие модификации находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

Заключение

Из исследования ODYSSEY HIGH FH можно сделать следующие выводы относительно пациентов с HeFH и высокими исходными уровнями LDL-C несмотря на максимально переносимую дозу статина с другой LLT или без нее: 1) вводимый самостоятельно алирокумаб обеспечивал значимо большее снижение уровней LDL-C в сравнении с плацебо через 24 недели, при этом абсолютное среднее снижение от исходного уровня в уровне LDL-C составляло -90,8 мг/дл на 24 неделе в случае алирокумаба в сравнении с -15,5 мг/дл в случае плацебо, и получали уровни LDL-C, составляющие 107 мг/дл в случае алирокумаба на 24 неделе в сравнении со 182 мг/дл в случае плацебо; 2) 32% получавших алирокумаб пациентов достигали уровня LDL-C < 70 мг/дл несмотря на исходный уровень LDL-C > 190 мг/дл; 3) 57% получавших алирокумаб пациентов достигали LDL-C < 100 мг/дл на 24 неделе; 4) алирокумаб в основном хорошо переносился, и ТЕАЕ встречались с одинаковой частотой в группах алирокумаба и плацебо.

Пример 5. Эффективность и безопасность моноклонального антитела к PCSK9 алирокумаба в сравнении с плацебо у 1254 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (HeFH): анализы вплоть до 78 недели из четырех испытаний ODYSSEY

Предпосылки

Предыдущие исследования показали, что только ~20% пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (HeFH), которые получали лечение с помощью видов липид-корректирующей терапии (LLT), достигали заранее определенных целевых уровней LDL-C, составляющих $\leq 2,5$ ммоль/л [97 мг/дл]. Эффективность и безопасность приема алирокумаба в сравнении с плацебо исследовали на 1254 пациентах с HeFH, которые получали максимально переносимую дозу статина \pm другую LLT, в четырех длительностью 18 месяцев плацебо-контролируемых испытаниях ODYSSEY (FH1, FH2, HIGH FH, LONG TERM). Это представляет единственную самую большую совокупность пациентов с HeFH, исследованных в 3 фазе программы клинических испытаний. Описание исследования LONG TERM изложено в Robinson *et al.*, (2015) NEJM 372:16 pg 1489-99, которая включена в данный документ при помощи ссылки в полном объеме.

Способы

Данные объединяли по начальной дозе алирокумаба. В I/II FH пациенты с уровнями LDL-C $\geq 1,81/2,59$ ммоль/л [70/100 мг/дл] в зависимости от CV-риска получали плацебо (N=244) или алирокумаб в дозе, составляющей 75 мг, Q2W (N=488); дозу алирокумаба

повышали до 150 мг Q2W на 12 неделе, если уровень LDL-C на 8 неделе составлял $\geq 1,81$ ммоль/л [70 мг/дл] (41,8% пациентов). Отдельно, данные объединяли из HIGH FH (LDL-C $\geq 4,14$ ммоль/л [160 мг/дл]) и от подмножества пациентов с HeFH из LONG TERM (LDL-C $\geq 1,81$ ммоль/л [70 мг/дл]), где пациенты получали плацебо (N=180) или алирокумаб в дозе, составляющей 150 мг, Q2W (N=342). Все дозы представляли собой подкожные (SC) инъекции объемом 1 мл. Данные об изменении в уровне LDL-C от исходного уровня объединяли вплоть до 52 недели.

Результаты

Исходные уровни LDL-C и изменения от исходного уровня с учетом лечения показаны в таблице 37. По сравнению с плацебо алирокумаб снижал уровень LDL-C на 49% и 61% ($p < 0,0001$) на 12 неделе в случае доз, составляющих 75 и 150 мг, Q2W соответственно. На 24 неделе снижения уровня LDL-C при помощи алирокумаба в сравнении с плацебо составляли 56% (алирокумаб в дозе, составляющей 75 мг, Q2W с возможностью увеличения дозы на 12 неделе) и 59% (алирокумаб в дозе, составляющей 150 мг, Q2W) соответственно ($p < 0,0001$). Для обеих схем дозирования несмотря на высокие исходные уровни LDL-C средние, определенные методом наименьших квадратов, уровни LDL-C, составляющие ~ 2 ммоль/л [77 мг/дл], достигались к 12 недели (таблица 37) со снижениями, поддерживаемыми вплоть до 52 недели. Дополнительные благоприятные эффекты наблюдали в отношении других параметров, в том числе уровней не-HDL-C и Apo B.

В отдельных исследованиях на сегодняшний день в общем сходные частоты проявления возникших с началом лечения нежелательных явлений (TEAE) наблюдали у пациентов, получавших лечение алирокумабом и плацебо. По всем плацебо-контролируемым исследованиям в программе ODYSSEY (пациенты как с, так и без HeFH) о TEAE (предпочтительные термины) сообщали $\geq 5\%$ пациентов, получавших алирокумаб или плацебо, в том числе о назофарингите (11,3% и 11,1% пациентов, которых лечили алирокумабом и плацебо соответственно), инфекции верхних дыхательных путей (URI) (6,1% в сравнении с 7,0%), местной реакции на инъекцию (6,7% в сравнении с 4,8%), гриппе (5,7% в сравнении с 4,6%), головной боли (4,8% в сравнении с 5,2%) и артралгии (4,0% в сравнении с 5,5%).

Таблица 37. Среднее значение, определенное методом наименьших квадратов (SE), рассчитанного уровня LDL-C на 12 неделе (W12), 24 неделе (W24) и 52 неделе (W52) (анализ в зависимости от назначенного лечения)

	Пул данных из исследований FHI и FHI†	Плацебо (N=244)			Алирокумаб в дозе, составляющей 75/150 мг, Q2W (N=488)			
		Рассчитанный уровень LDL-C, ммоль/л	Изменение от исходного уровня, ммоль/л	% изменение от исходного уровня	Рассчитанный уровень LDL-C, ммоль/л	Изменение от исходного уровня, ммоль/л	% изменение от исходного уровня	% различие в сравнении с плацебо
	Исходный уровень, среднее значение (SE)	3,65 (0,08)	-	-	3,66 (0,06)	-	-	-
	W12	3,80 (0,06)	0,14 (0,06)	5,4 (1,6)	2,04 (0,04)	-1,62 (0,04)	-43,6 (1,1)*	-49,0 (1,9)*
	W24	3,86 (0,07)	0,21 (0,07)	7,1 (1,7)	1,82 (0,05)	-1,84 (0,05)	-48,8 (1,2)*	-55,8 (2,1)*
	W52	3,90 (0,07)	0,25 (0,07)	8,8 (2,0)	1,85 (0,05)	-1,81 (0,05)	-48,2 (1,5)*	-57,0 (2,5)*
	Пул данных из LONG TERM (пациенты только с HeFH) и HIGH FH‡	Плацебо (N=180)			Алирокумаб в дозе, составляющей 150 мг, Q2W (N=342)			
		Рассчитанный уровень LDL-C, ммоль/л	Изменение от исходного уровня, ммоль/л	% изменение от исходного уровня	Рассчитанный уровень LDL-C, ммоль/л	Изменение от исходного уровня, ммоль/л	% изменение от исходного уровня	% различие в сравнении с плацебо
	Исходный уровень, среднее значение (SE)	3,99 (0,11)	-	-	4,16 (0,09)	-	-	-
	W12	4,03 (0,08)	-0,07 (0,08)	1,9 (1,7)	1,75 (0,06)	-2,35 (0,06)	-58,8 (1,3)*	-60,7 (2,1)*
	W24	4,03 (0,08)	-0,07 (0,08)	2,6 (1,9)	1,86 (0,06)	-2,24 (0,06)	-56,3 (1,4)*	-58,9 (2,4)*

W52	4,19 (0,10)	0,09 (0,10)	6,2 (2,5)	1,94 (0,07)	-2,16 (0,07)	-53,4 (1,8)*	-59,6 (3,1)*
† доза алирокумаба, составляющая 75 мг, Q2W, которую повышают до 150 мг, Q2W на W12, если уровень LDL-C на W8 \geq 1,81 ммоль/л; ‡ доза алирокумаба, составляющая 150 мг, Q2W; *p<0,0001 в сравнении с плацебо							

Выводы

В этой большой когорте из 1254 пациентов с HeFH алирокумаб снижал средние уровни LDL-C до <2 ммоль/л [77 мг/дл] на 24-52 неделях лечения, до уровней прежде недостижимых с существующими видами LLT.

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения гиперхолестеринемии, включающий:

(a) отбор пациента с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (heFH), неадекватно контролируемой максимально переносимой терапией статинами; и
(b) введение пациенту терапевтически эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которое специфически связывает пропротеиновую конвертазу субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9) человека, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат аминокислотные последовательности CDR тяжелой и легкой цепей, имеющие SEQ ID NO: 2, 3, 4, 7, 8 и 10, посредством чего осуществляется лечение гиперхолестеринемии у пациента, и где

введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту включает:

(i) введение двух или более начальных доз, составляющих 75 мг, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с частотой каждые две недели; и

(ii) введение субъекту одной или более дополнительных доз, составляющих 75 мг, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с частотой каждые две недели, если уровень LDL-C у пациента после стадии (i) ниже чем 70 мг/дл, или введение субъекту одной или более доз, составляющих 150 мг, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента каждые две недели, если уровень LDL-C у пациента после стадии (i) превышает или равен 70 мг/дл.

2. Способ по п. 1, где пациент имеет уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C), который превышает 160 мг/дл или равен ему.

3. Способ по п. 1, где диагноз heFH ставят либо на основании генотипирования, либо по клиническим критериям.

4. Способ по п. 3, где клиническими критериями являются либо диагностические критерии регистра Саймона Брума для гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, либо критерии WHO/Голландской сети клиник по лечению липидных нарушений с показателем >8.

5. Способ по п. 1, где пациент имеет сахарный диабет 2 типа.

6. Способ по п. 1, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат аминокислотную последовательность варибельного участка тяжелой цепи (HCVR), представленную в SEQ ID NO: 1, и аминокислотную последовательность варибельного участка легкой цепи (LCVR), представленную в SEQ ID NO: 6.

7. Способ по п. 1, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводится пациенту совместно с максимально переносимой терапией статинами.

8. Способ по п. 7, где антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводится пациенту совместно еще по меньшей мере с одной другой липид-корректирующей терапией.

9. Способ по п. 1, где максимально переносимая терапия статинами предусматривает ежедневную дозу аторвастатина, составляющую от 40 мг до 80 мг.

10. Способ по п. 1, где максимально переносимая терапия статинами предусматривает ежедневную дозу розувастатина, составляющую от 20 мг до 40 мг.

11. Способ по п. 1, где максимально переносимая терапия статинами предусматривает

ежедневную дозу симвастатина, составляющую 80 мг.

12. Способ по п. 1, где способ обеспечивает улучшение по меньшей мере одного ассоциированного с гиперхолестеринемией параметра, выбранное из группы, состоящей из:

- 5 (a) снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) у пациента по меньшей мере на 40%;
- (b) снижения уровня аполипопротеина В (АpoВ) у пациента по меньшей мере на 30%;
- (c) снижения уровня холестерина, не относящегося к холестерину липопротеинов высокой плотности (не-HDL-C), у пациента по меньшей мере на 35%;
- 10 (d) снижения уровня общего холестерина у пациента по меньшей мере на 20%;
- (e) повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-C) у пациента по меньшей мере на 3%;
- (f) снижения уровня триглицеридов у пациента по меньшей мере на 5%;
- (g) снижения уровня липопротеина а (Lp(a)) у пациента по меньшей мере на 10% и
- 15 (h) повышения уровня аполипопротеина А-1 у пациента по меньшей мере на 1%.

13. Способ лечения гиперхолестеринемии у пациента с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (heFH), неадекватно контролируемой максимально переносимой терапией статинами, включающий введение пациенту антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые специфически связывают пропротеиновую

20 конвертазу субтилизин/кексинового типа 9 (PCSK9) человека в дозе, составляющей 75 мг с частотой каждые две недели, и

где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат HCVR и LCVR, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1 и 6, соответственно, и

где введение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента пациенту включает:

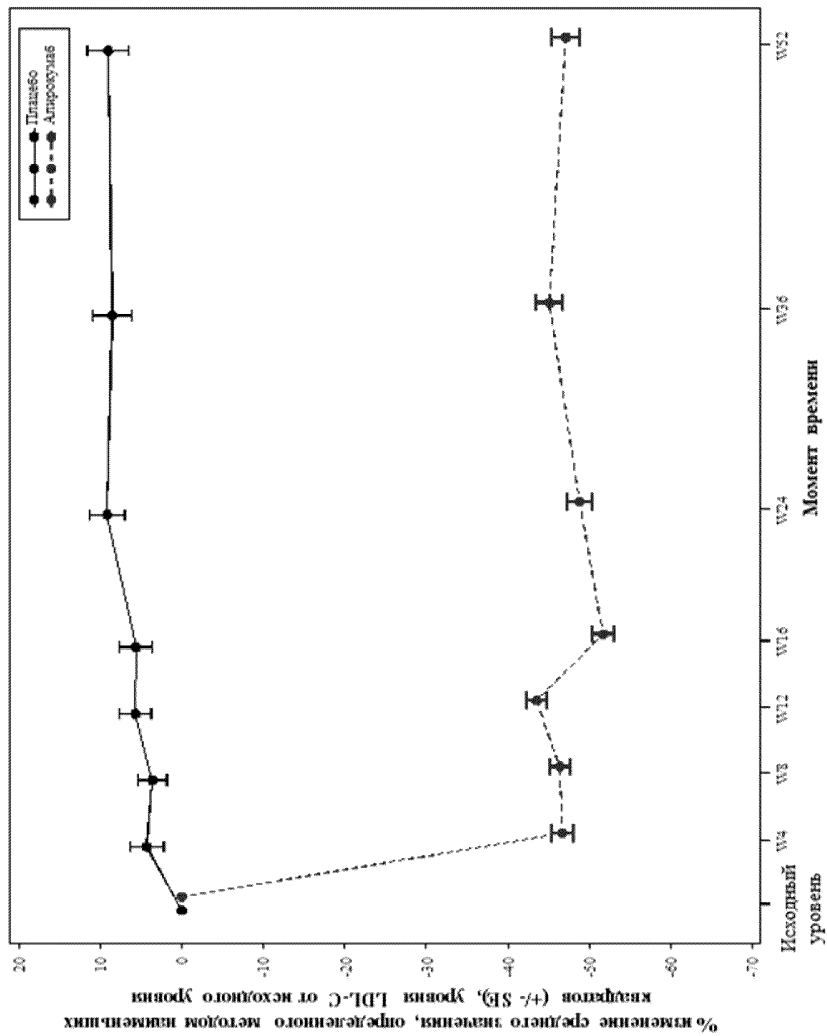
- 25 (i) введение двух или более начальных доз, составляющих 75 мг, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с частотой каждые две недели; и
- (ii) введение субъекту одной или более дополнительных доз, составляющих 75 мг, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с частотой каждые две недели, если
- 30 уровень LDL-C у пациента после стадии (i) ниже чем 70 мг/дл, или введение субъекту одной или более доз, составляющих 150 мг, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента каждые две недели, если уровень LDL-C у пациента после стадии (i) превышает или равен 70 мг/дл.

35

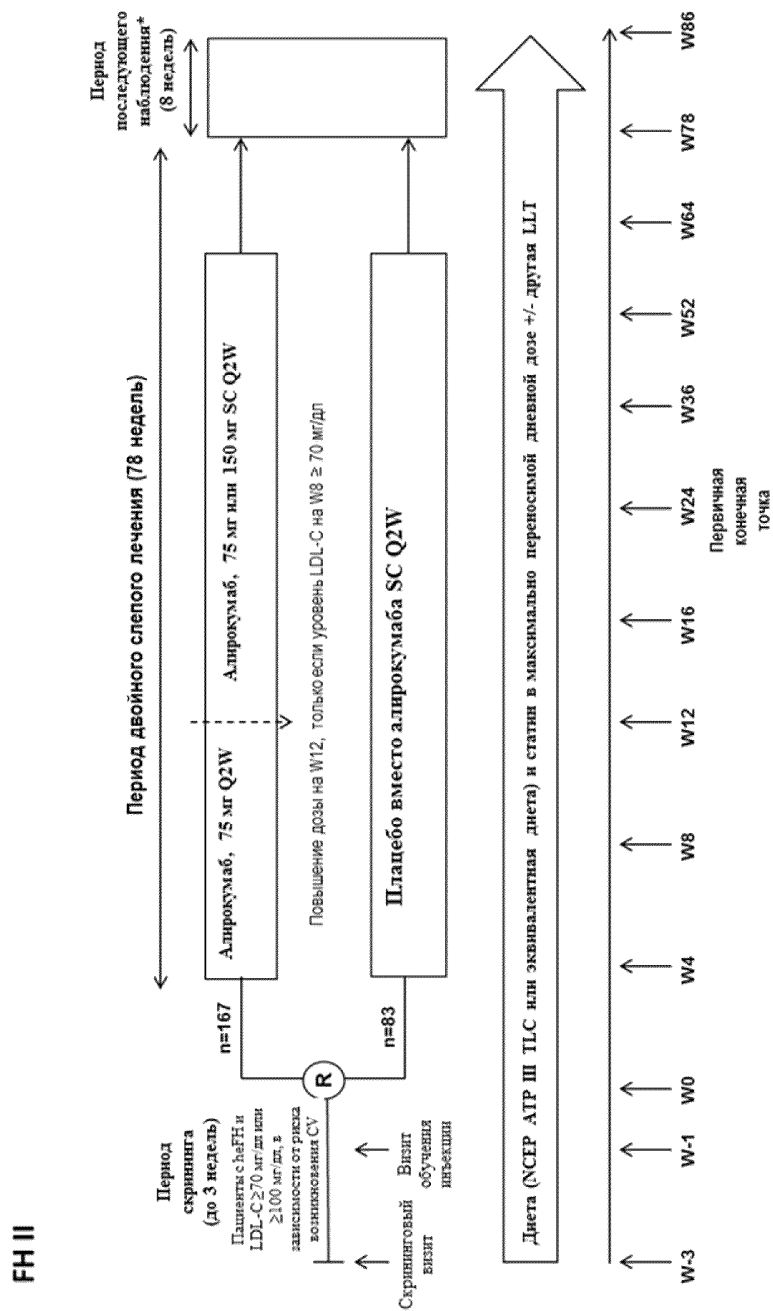
40

45

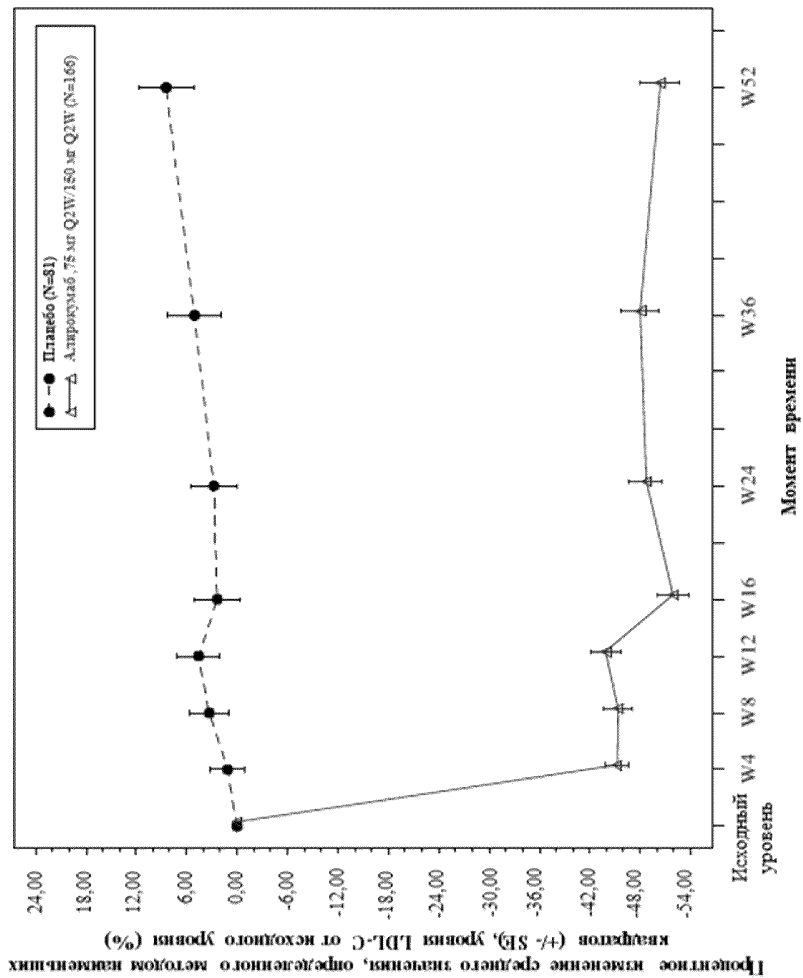
2/16



Фиг. 2

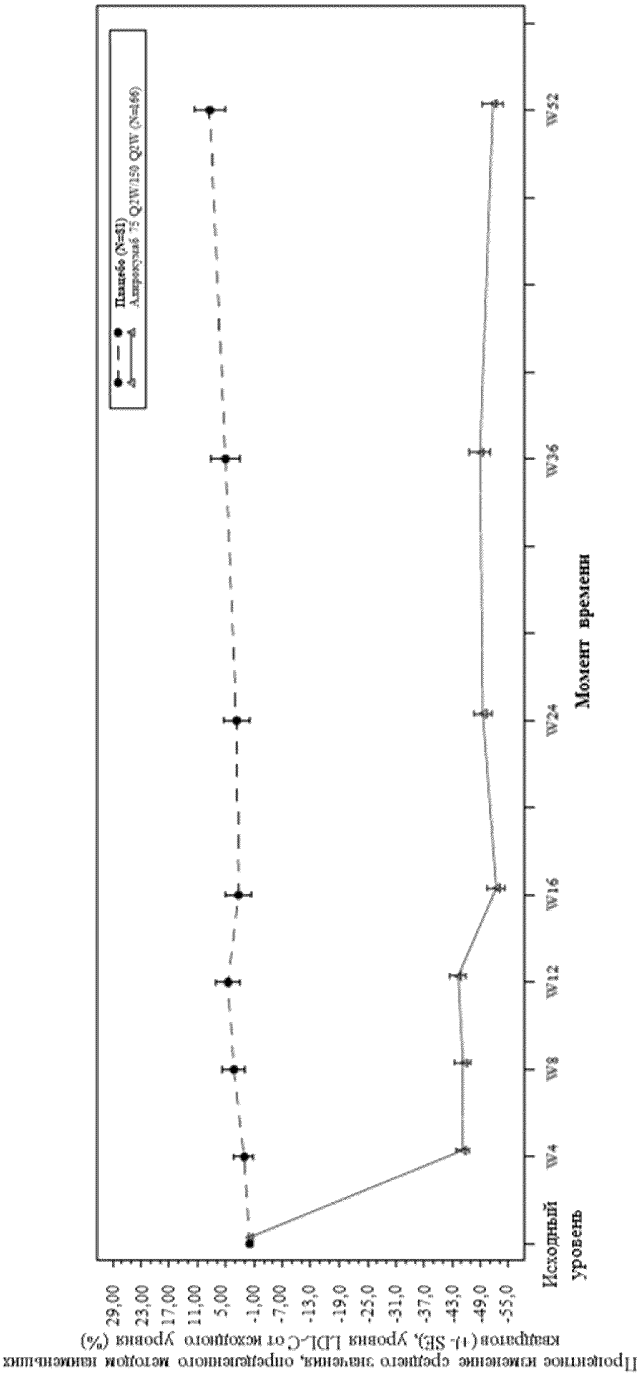


Фиг. 3

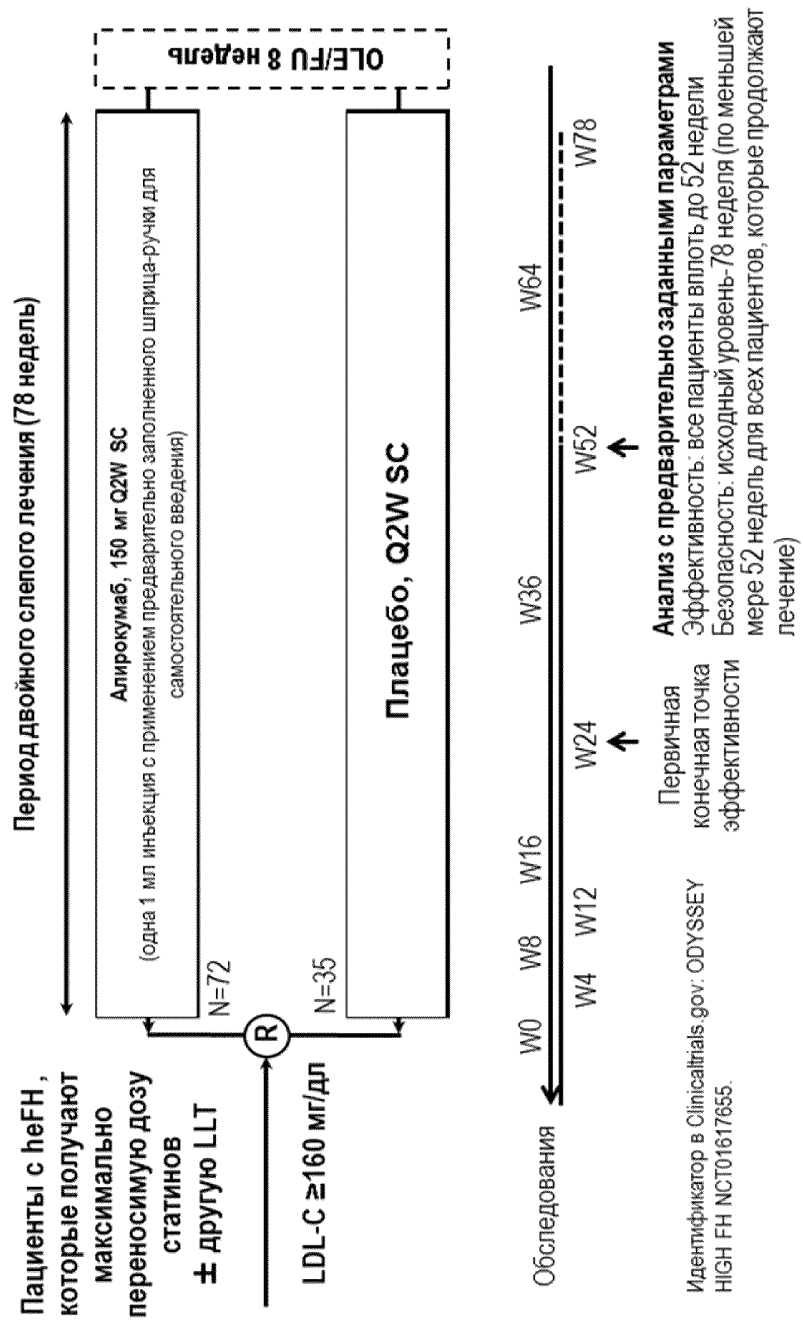


Фиг. 4

5/16

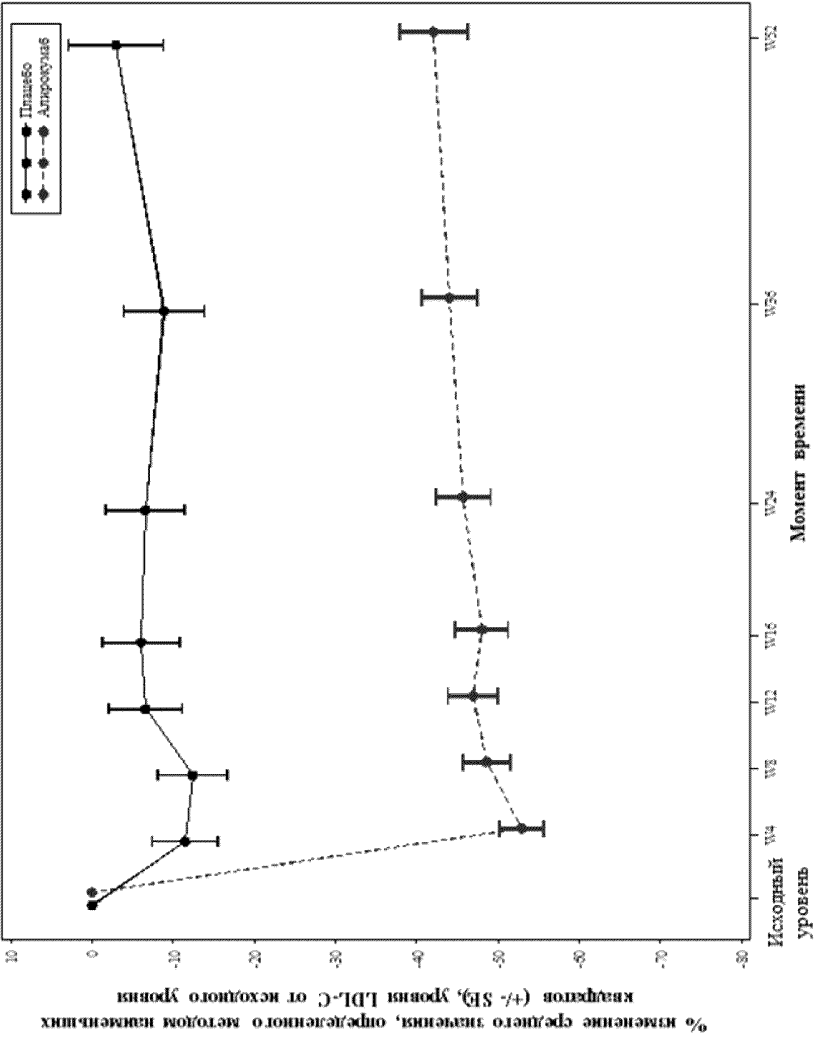


Фиг. 5



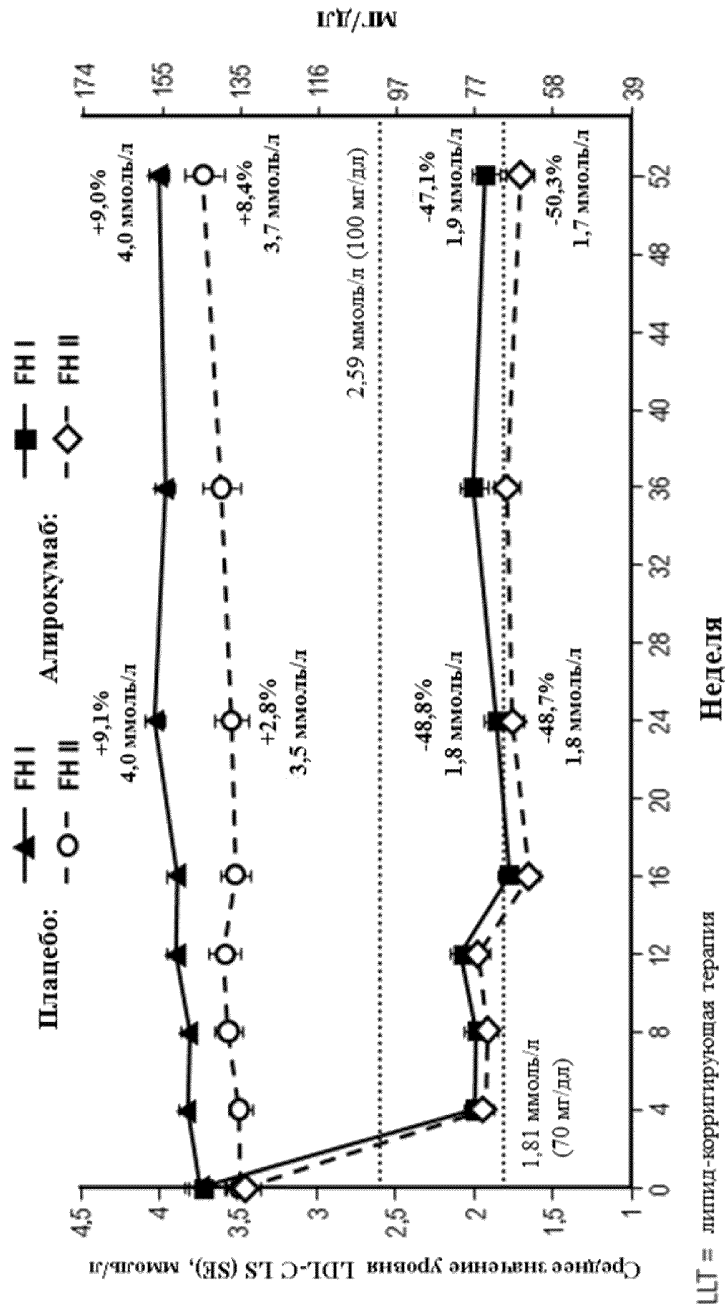
Фиг. 6

7/16

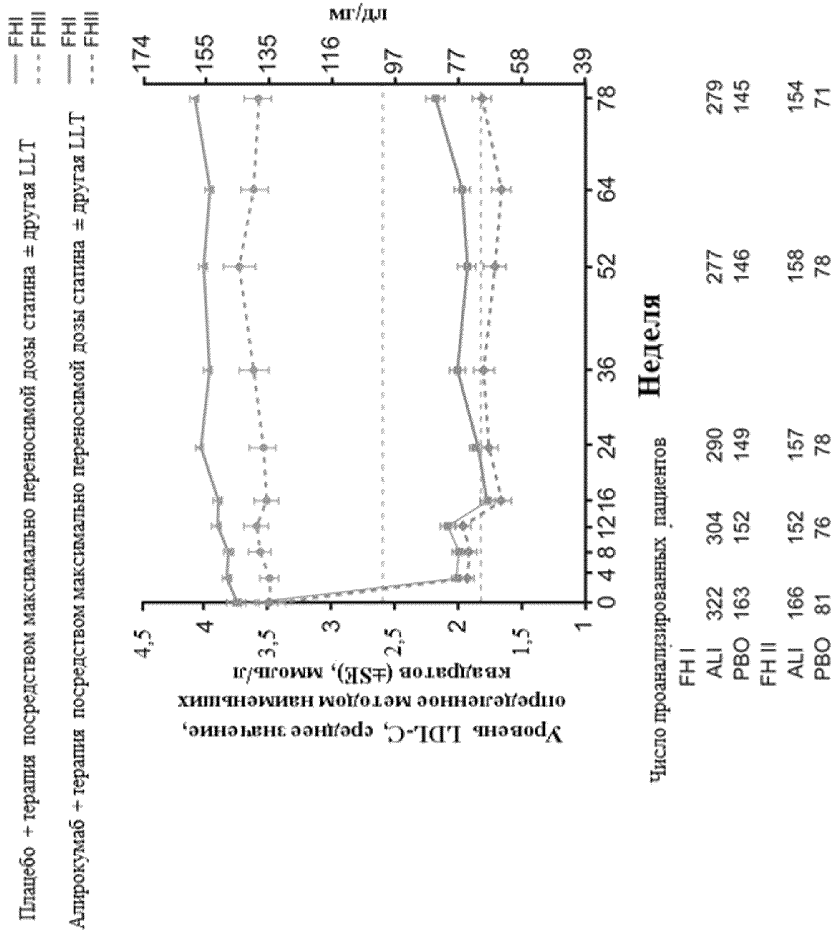


Фиг. 7

Достигнутые уровни LDL-C в зависимости от времени при фоновой терапии посредством максимально переносимой дозы статины ± другая LLT

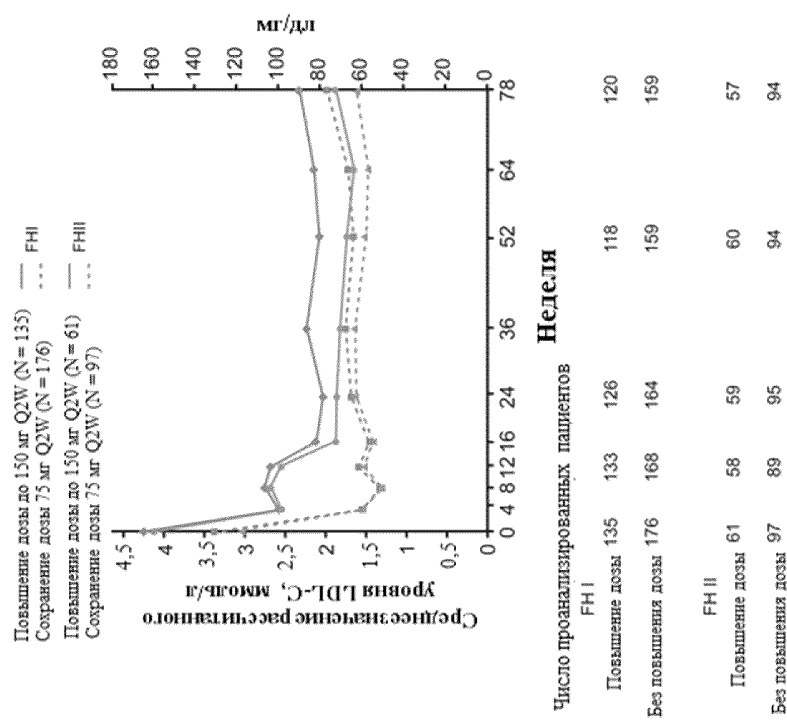


Фиг. 8



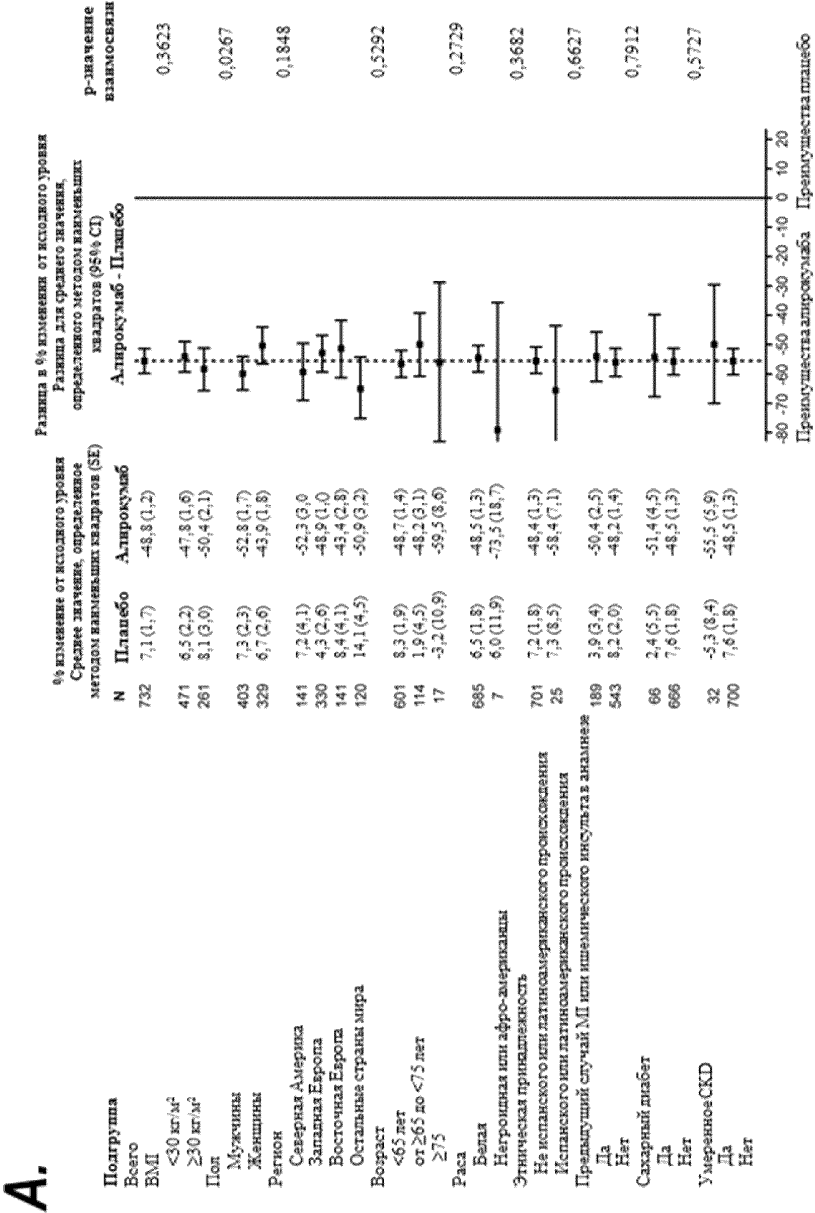
Фиг. 9

10/16

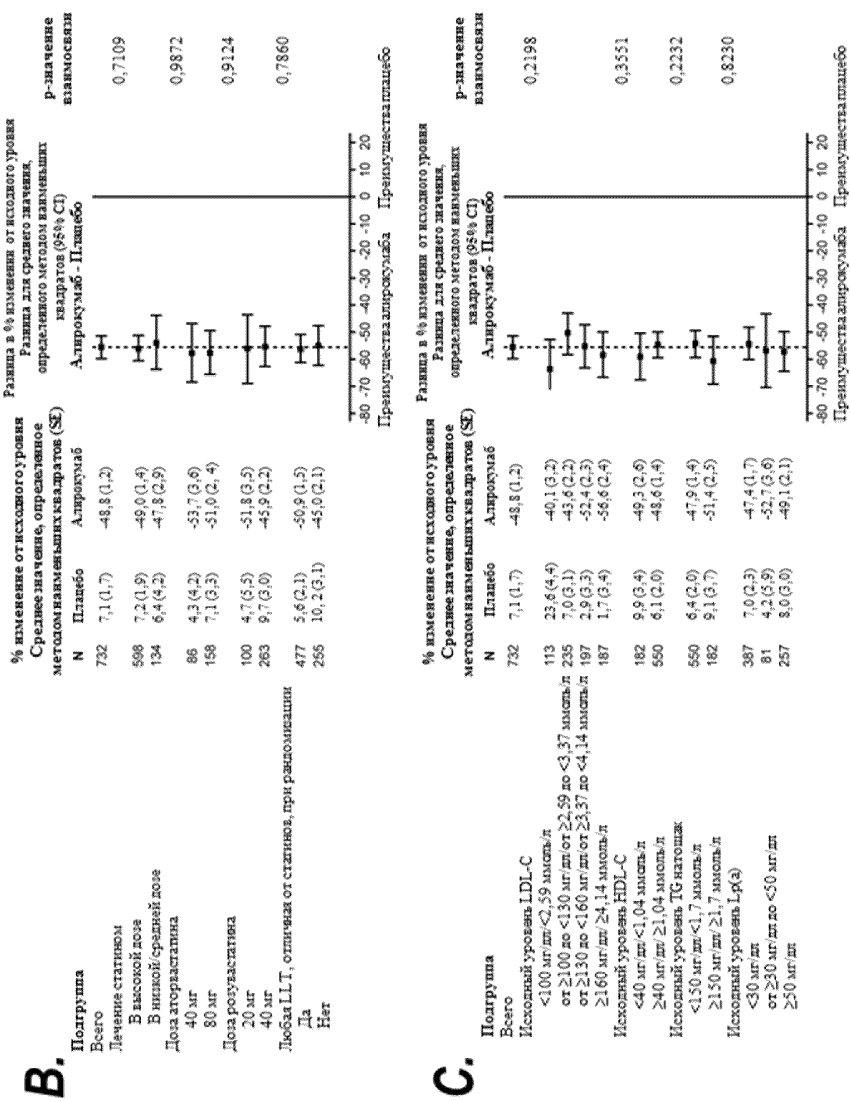


Фиг. 10

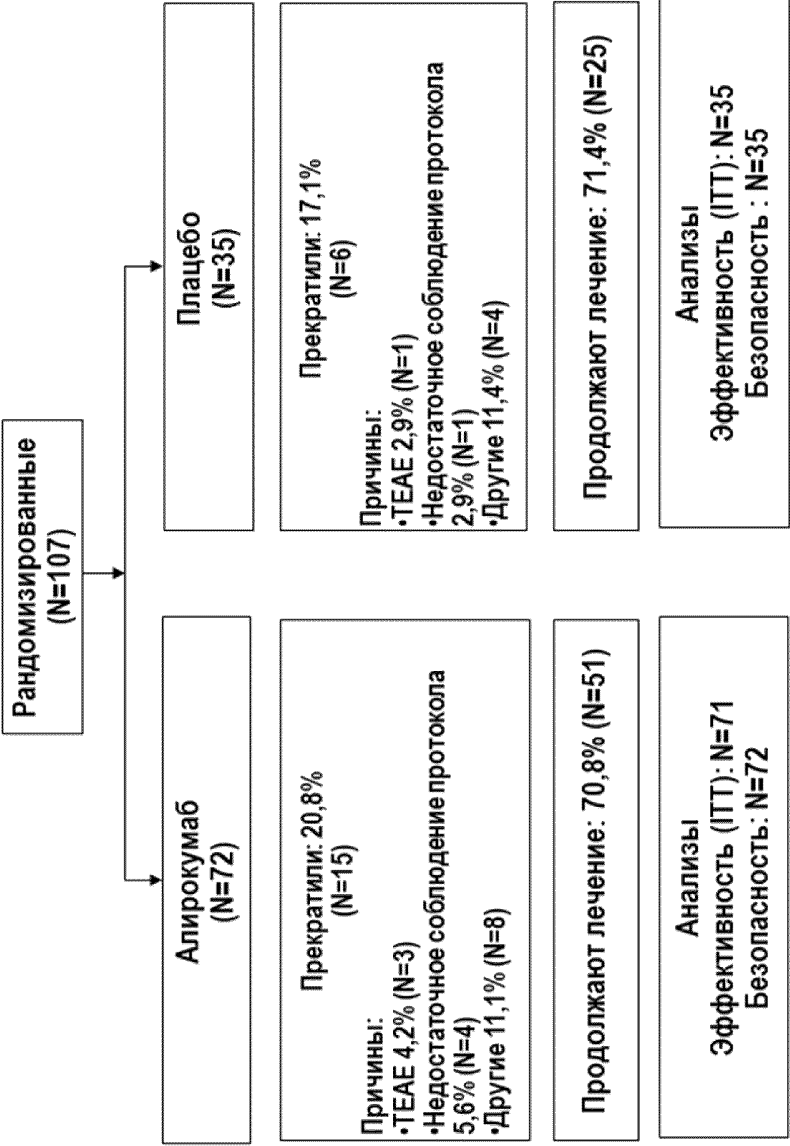
11/16



Фиг. 11

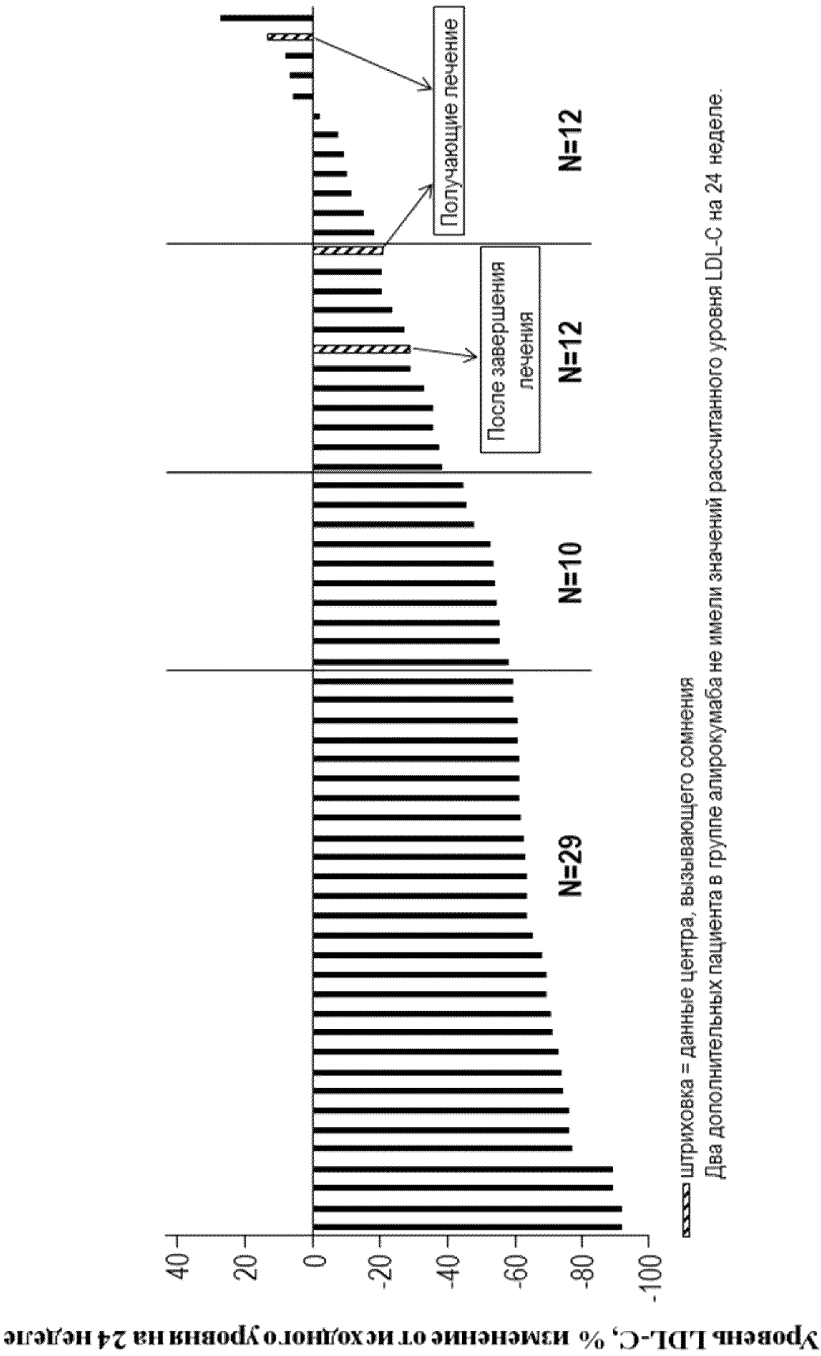


Фиг. 11 (продолж.)

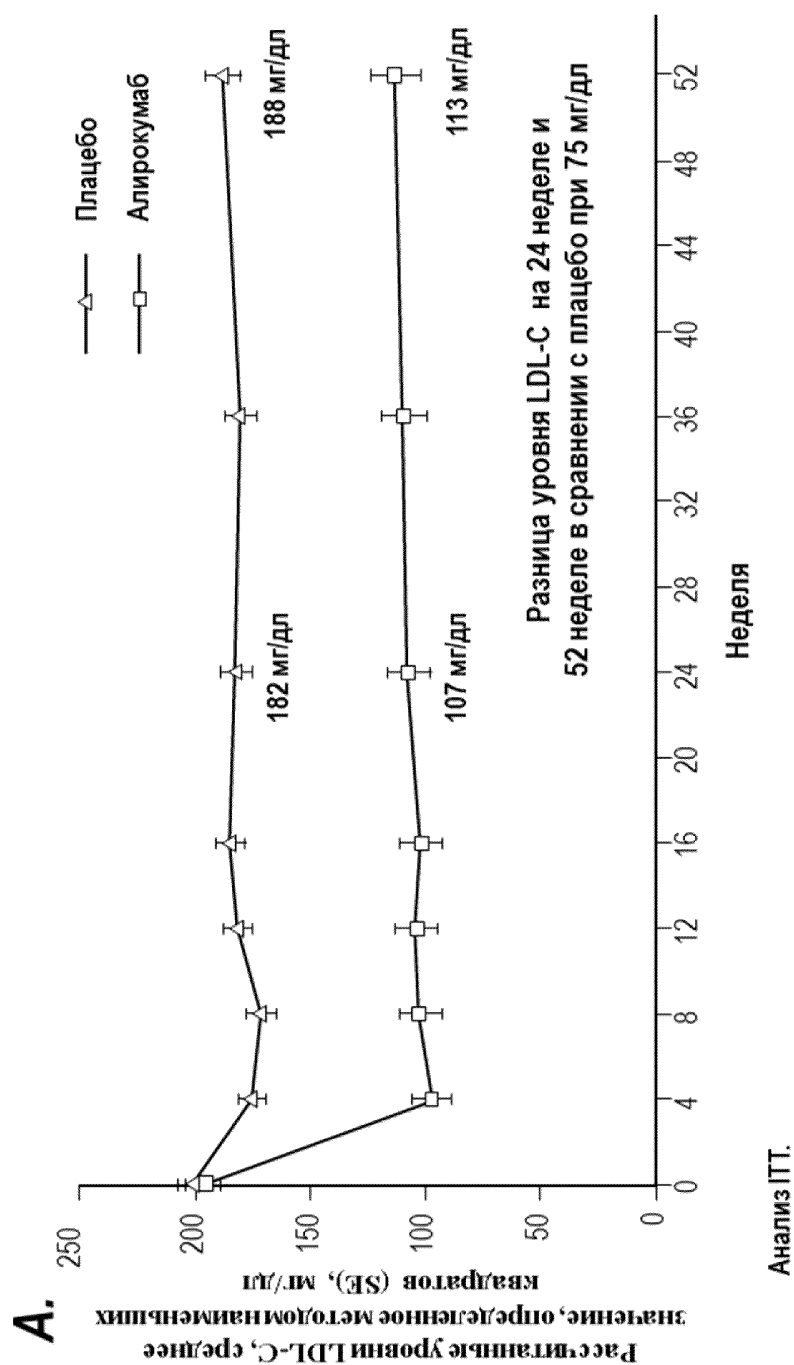


Фиг. 12

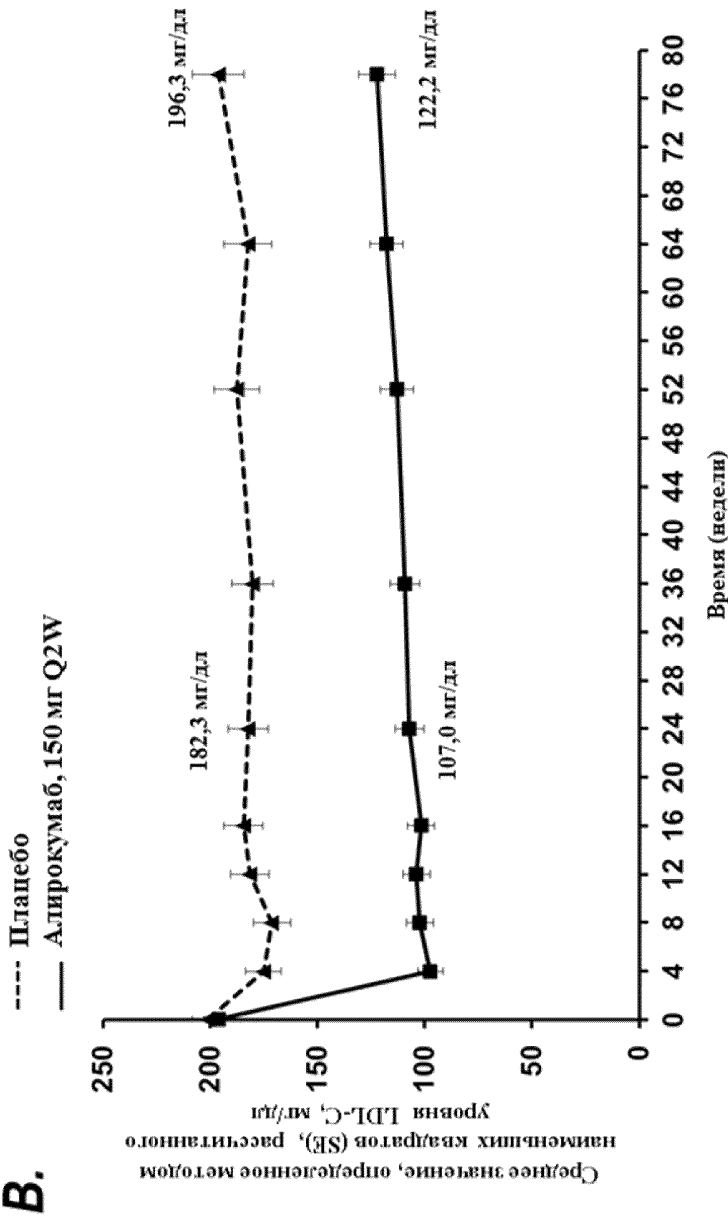
14/16



Фиг. 13



Φυσ. 14



Фиг. 14 (продолж.)