



FUMERO S.r.l.

METODI PER RIDURRE IL RISCHIO DI UN EVENTO CARDIOVASCOLARE IN UN SOGGETTO IN TERAPIA CON STATINE USANDO L'ESTERE ETILICO DELL'ACIDO EICOSAPENTAENOICO

RIASSUNTO

In varie forme di esecuzione, la presente invenzione fornisce metodi per ridurre il rischio di un evento cardiovascolare in un soggetto in terapia con statine e, in particolare, un metodo per ridurre il rischio di un evento cardiovascolare in un soggetto in terapia con statine, che abbia un livello di trigliceridi a digiuno basale compreso tra circa 135 mg/dl e circa 500 mg/dl, e per somministrare al soggetto una composizione farmacologica comprendente da circa 1 g a circa 4 g di estere etilico di acido eicosapentaenoico o di un suo derivato.

DESCRIZIONE

AMBITO

Le malattie cardiovascolari sono una delle principali cause di morte negli Stati Uniti e nella maggior parte dei Paesi europei. Si stima che oltre 70 milioni di persone, solo negli Stati Uniti, soffrano di malattie o disturbi cardiovascolari, compresi, senza esservi limitati, ipertensione, cardiopatia coronarica, dislipidemia, insufficienza cardiaca congestizia e ictus.

Per ridurre i livelli dei trigliceridi in pazienti adulti con livelli di trigliceridi molto alti, è indicato, in aggiunta alla dieta, Lovaza®, un agente di regolazione dei lipidi. Sfortunatamente, Lovaza® può aumentare significativamente i livelli di LDL-C e/o di non-HDL-C in alcuni pazienti. C'è bisogno di cure migliorate per malattie e disturbi cardiovascolari.

DESCRIZIONE SOMMARIA

In varie forme di esecuzione, la presente invenzione riguarda una composizione per l'uso in un metodo per ridurre il rischio di un evento cardiovascolare, scelto tra morte cardiovascolare, rivascolarizzazione coronarica e/o angina instabile in un soggetto in terapia con statine, come



FUMERO S.r.l.

ulteriormente definito nelle rivendicazioni. La composizione comprende 4 g di estere etilico dell'acido eicosapentaenoico. Il soggetto presenta un livello di trigliceridi basale a digiuno compreso tra 135 mg/dl e 500 mg/dl. L'estere etilico dell'acido eicosapentaenoico comprende almeno il 96% in peso di tutti gli acidi grassi omega-3 presenti nella composizione.

Queste e altre forme di esecuzione della presente invenzione verranno descritte in maggiore dettaglio nel seguito.

L'invenzione è definita dalle rivendicazioni. Qualsiasi oggetto non compreso dalle rivendicazioni viene fornito a solo scopo di riferimento o illustrativo.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Mentre la presente invenzione può essere eseguita in varie forme, la descrizione che segue di varie forme di esecuzione è fatta con la consapevolezza che la presente descrizione deve essere considerata come un'esemplificazione dell'invenzione e non destinata a limitare l'invenzione alle forme di esecuzione specifiche illustrate.

NAKAMURA N ET AL. "Joint effects of HMG-CoA reductase inhibitors and eicosapentaenoic acids on serum lipid profile and plasma fatty acid concentrations in patients with hyperlipidemia", INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND LABORATORY RESEARCH, SPRINGER, , BERLINO, DE, vol. 29, n. 1, 1 marzo 1999 (01-03-1999), pagg. 22-25, ISSN: 0940-5437 divulga che l'estere etilico dell'acido eicosapentaenoico (EPA-E, v. pag. 23, colonna di sinistra, paragrafo "Patients and study design") aveva un effetto riducente sulle concentrazioni plasmatiche di trigliceridi in pazienti con iperlipidemia curati con statine (simvastatina o pravastatina), v. paragrafo "Patients and study design"; Tabella 2; e la sezione "Results" (pag. 23). I pazienti sono stati curati con 900 mg o 1800 mg di EPA-E al giorno per tre mesi.

Christie M Ballantyne; Harold E Bays; John J Kastelein; Evan A Stein; Jonathan Isaacsohn; Rene A Braeckman; Paresh N Soni: "Abstract 15071: AMR101 Lowers Triglycerides, Atherogenic Lipoprotein, Phospholipase A2, and Highsensitivity C-reactive Protein Levels in Patients With High



FUMERO S.r.l.

Triglycerides and on Background Statin Therapy (the ANCHOR Study)", 22 novembre 2011 (22-11-2011) divulga informazioni sullo "Studio ANCHOR".

US2012/0121698 descrive composizioni comprendenti acido eicosapentaenoico per la cura o la prevenzione di malattie relative al sistema cardiovascolare, quali "angina instabile".

US2012/0035262 descrive un metodo per abbassare i trigliceridi in un soggetto in terapia con statine che ha trigliceridi a digiuno compresi tra circa 200 mg/dl e meno di 500 mg/dl, in cui il metodo comprende di somministrare al soggetto in terapia con statine da 2 g a 4 g al giorno di una composizione farmacologica contenente almeno il 96% di etil-EPA puro, al fine di abbassare i trigliceridi a digiuno nel soggetto, rispetto al basale. Viene anche descritta una quantità giornaliera di 4 g di etil-EPA.

Composizioni

La composizione dell'invenzione viene somministrata a un soggetto in una quantità di 4000 mg.

In alcune forme di esecuzione, la composizione comprende almeno il 96% in peso di estere etilico di acido eicosapentaenoico e meno del 2% circa in peso di un conservante. In alcune forme di esecuzione, il conservante è un tocoferolo, quale α -tocoferolo totalmente racemico.

In un'altra forma di esecuzione, una composizione utile secondo i metodi dell'invenzione contiene meno del 4%, meno del 3%, meno del 2%, meno dell'1%, meno dello 0,5% o meno dello 0,25% in peso della composizione totale, o in peso del contenuto totale di acidi grassi, di qualsiasi acido grasso diverso da EPA. Esempi illustrativi di un "acido grasso diverso da EPA" comprendono acido linolenico (LA), acido arachidonico (AA), acido docosaesaenoico (DHA), acido alfa-linolenico (ALA), acido stearadonico (STA), acido eicosatrienoico (ETA) e/o acido docosapentaenoico (DPA). In un'altra forma di esecuzione, una composizione utile secondo i metodi dell'invenzione contiene da circa lo 0,1% al 4% circa, da circa lo 0,5% al 3% circa, o da circa l'1% al 2% circa, in peso, di acidi grassi totali diversi da EPA e/o DHA.



FUMERO S.r.l.

In un'altra forma di esecuzione, una composizione utile secondo l'invenzione ha una o più delle seguenti caratteristiche: (a) l'estere etilico dell'acido eicosapentaenoico rappresenta almeno il 96% circa, almeno il 97% circa o almeno il 98% circa, in peso, di tutti gli acidi grassi presenti nella composizione; (b) la composizione contiene non più del 4% circa, non più del 3% circa, o non più del 2% circa, in peso, di acidi grassi totali diversi dall'estere etilico dell'acido eicosapentaenoico; (c) la composizione contiene non più dello 0,6% circa, non più dello 0,5% circa o non più dello 0,4% circa, di qualsiasi acido grasso singolo diverso dall'estere etilico dell'acido eicosapentaenoico; (d) la composizione ha un indice di rifrazione (20°C) da circa 1 a circa 2, da circa 1,2 a circa 1,8, o da circa 1,4 a circa 1,5; (e) la composizione ha un peso specifico (20°C) da circa 0,8 a circa 1,0, da circa 0,85 a circa 0,95, o da circa 0,9 a circa 0,92; (e) la composizione contiene non più di circa 20 ppm, non più di circa 15 ppm o non più di circa 10 ppm di metalli pesanti, (f) la composizione contiene non più di circa 5 ppm, non più di circa 4 ppm, non più di circa 3 ppm, o non più di circa 2 ppm di arsenico, e/o (g) la composizione ha un valore di perossido non superiore a circa 5 meq/kg, non superiore a circa 4 meq/kg, non superiore a circa 3 meq/kg, o non superiore a circa 2 meq/kg.

In un'altra forma di esecuzione, composizioni utili secondo i metodi dell'invenzione sono erogabili per via orale. I termini "erogabile per via orale" o "somministrazione orale" comprendono qui qualsiasi forma di somministrazione di un agente terapeutico o di una sua composizione a un soggetto, in cui l'agente o la composizione viene posto nella bocca del soggetto, indipendentemente dal fatto che l'agente o la composizione venga inghiottito. Pertanto, "somministrazione orale" comprende somministrazione buccale e sublinguale, nonché somministrazione esofagea. In una forma di esecuzione, la composizione è presente in una capsula, ad esempio in una capsula di gelatina morbida.

Una composizione per l'uso secondo l'invenzione può essere formulata come una o più unità di dosaggio. I termini "unità di dose" e "unità di dosaggio" si riferiscono qui a una porzione



FUMERO S.r.l.

di una composizione farmacologica che contiene una quantità di agente terapeutico adatta per una singola somministrazione per fornire un effetto terapeutico. Tali unità di dosaggio possono essere somministrate da una ad una pluralità di volte al giorno (ossia da 1 a circa 10, da 1 a 8, da 1 a 6, da 1 a 4 o da 1 a 2), o tante volte quante sono necessarie per suscitare una risposta terapeutica.

In una forma di esecuzione, le composizioni dell'invenzione, dopo la conservazione in un contenitore chiuso mantenuto a temperatura ambiente, temperatura refrigerata (p.es. da circa 5 a circa 5-10°C), o congelato per un periodo di circa 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 mesi, mostrano almeno il 90% circa, almeno il 95% circa, almeno il 97,5% circa o almeno il 99% circa, dell'ingrediente attivo (o ingredienti) originariamente presente in esso.

Metodi terapeutici

La presente invenzione fornisce metodi per ridurre il rischio di un evento cardiovascolare in un soggetto in terapia con statine, come definito nelle rivendicazioni.

Il soggetto presenta un livello di trigliceridi basale a digiuno compreso tra 135 mg/dl e 500 mg/dl, ad esempio tra 150 mg/dl e 500 mg/dl, o tra 200 mg/dl e <500 mg/dl. In alcune forme di esecuzione, il soggetto presenta un livello di trigliceridi basale a stomaco pieno o a digiuno, di circa 135 mg/dl, circa 140 mg/dl, circa 145 mg/dl, circa 150 mg/dl, circa 155 mg/dl, circa 160 mg/dl, circa 165 mg/dl, circa 170 mg/dl, circa 175 mg/dl, circa 180 mg/dl, circa 185 mg/dl, circa 190 mg/dl, circa 195 mg/dl, circa 200 mg/dl, circa 205 mg/dl, circa 210 mg/dl, circa 215 mg/dl, circa 220 mg/dl, circa 225 mg/dl, circa 230 mg/dl, circa 235 mg/dl, circa 240 mg/dl, circa 245 mg/dl, circa 250 mg/dl, circa 255 mg/dl, circa 260 mg/dl, circa 265 mg/dl, circa 270 mg/dl, circa 275 mg/dl, circa 280 mg/dl, circa 285 mg/dl, circa 290 mg/dl, circa 295 mg/dl, circa 300 mg/dl, circa 305 mg/dl, circa 310 mg/dl, circa 315 mg/dl, circa 320 mg/dl, circa 325 mg/dl, circa 330 mg/dl, circa 335 mg/dl, circa 340 mg/dl, circa 345 mg/dl, circa 350 mg/dl, circa 355 mg/dl, circa 360 mg/dl, circa 365 mg/dl, circa 370 mg/dl, circa 375 mg/dl, circa 380 mg/dl, circa 385 mg/dl,

circa 390 mg/dl, circa 395 mg/dl, circa 400 mg/dl, circa 405 mg/dl, circa 410 mg/dl, circa 415 mg/dl, circa 420 mg/dl, circa 425 mg/dl, circa 430 mg/dl, circa 435 mg/dl, circa 440 mg/dl, circa 445 mg/dl, circa 450 mg/dl, circa 455 mg/dl, circa 460 mg/dl, circa 465 mg/dl, circa 470 mg/dl, circa 475 mg/dl, circa 480 mg/dl, circa 485 mg/dl, circa 490 mg/dl, circa 495 mg/dl o circa 500 mg/dl.

In alcune forme di esecuzione, il soggetto o il gruppo di soggetti è anche in terapia stabile con una statina (con o senza ezetimibe). Il soggetto o il gruppo di soggetti ha anche una malattia cardiovascolare accertata o è a forte rischio di sviluppare una malattia cardiovascolare. In alcune forme di esecuzione, la terapia con statine del soggetto comprende la somministrazione di una o più statine. Ad esempio, e senza limitazione, la terapia con statine del soggetto può comprendere uno o più tra: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e simvastatina. In alcune forme di esecuzione, al soggetto viene somministrato in aggiunta uno o più tra: amlodipina, ezetimibe, niacina e sitagliptina. In alcune forme di esecuzione, la terapia con statine del soggetto comprende la somministrazione di una statina ed ezetimibe. In alcune forme di esecuzione, la terapia con statine del soggetto comprende la somministrazione di una statina senza ezetimibe.

In alcune forme di esecuzione, la terapia con statine del soggetto non comprende la somministrazione di 200 mg o più al giorno di niacina e/o di fibrati. In alcune forme di esecuzione, il soggetto non è in terapia concomitante con acidi grassi omega-3 (p.es., non gli viene somministrata o co-somministrata una composizione con ricetta e/o da banco comprendente un principio attivo di acidi grassi omega-3). In alcune forme di esecuzione, il soggetto non ingerisce o non gli viene somministrato un integratore alimentare, comprendente un acido grasso omega-3.

In alcune forme di esecuzione, il soggetto ha una malattia cardiovascolare accertata ("malattia CV" o "CVD"). Lo stato di un soggetto può essere determinato come affetto da malattia



FUMERO S.r.l.

cardiovascolare mediante un qualsiasi metodo adatto, noto agli esperti della tecnica. In alcune forme di esecuzione, un soggetto viene identificato come affetto da malattia cardiovascolare accertata mediante la presenza di uno qualsiasi tra: cardiopatia coronarica documentata, malattia cerebrovascolare documentata, malattia carotidea documentata, arteriopatia periferica documentata, o loro combinazioni. In alcune forme di esecuzione, un soggetto viene identificato come affetto da malattia CV se il soggetto ha almeno 45 anni e: (a) presenta una o più stenosi di più del 50% in due arterie coronarie epicardiche principali; (b) ha avuto un precedente IM documentato; (c) è stato ospedalizzato per SCA-NSTE ad alto rischio con evidenza oggettiva di ischemia (p.es. deviazione del tratto ST e/o positività di bioindicatori); (d) presenta un precedente ictus ischemico documentato; (e) ha una malattia arteriosa sintomatica con stenosi arteriosa carotidea di almeno il 50%; (f) ha una malattia dell'arteria carotidea asintomatica con stenosi arteriosa carotidea di almeno il 70% usando angiografia o ecografia duplex; (g) presenta un indice caviglia-braccio ("ABI") inferiore a 0,9, con sintomi di claudicazione intermittente; e/o (h) presenta precedenti di intervento aorto-iliaco o arterioso periferico (via catetere o chirurgico).

In alcune forme di esecuzione, il soggetto curato secondo i metodi dell'invenzione è a forte rischio di sviluppare una malattia cardiovascolare. Ad esempio, e senza limitazioni, un soggetto o gruppo di soggetti è a forte rischio di sviluppare una malattia CV se il soggetto o il soggetto in un gruppo di soggetti ha 50 anni o più, ha diabete mellito (di Tipo 1 o Tipo 2) e almeno uno tra : (a) è un maschio di età pari o superiore a 55 anni o una donna di età pari o superiore a 65 anni; b) è un fumatore di sigarette o è stato un fumatore di sigarette che ha smesso di fumare meno di 3 mesi prima; (c) ha l'ipertensione (p.es. una pressione sanguigna sistolica di 140 mmHg o superiore, o diastolica superiore a 90 mmHg); (d) ha un livello di HDL-C \leq 40 mg/dl per gli uomini o \leq 50 mg/dl per le donne; (e) presenta un livello di hs-CRP $>3,0$ mg/L; (f) ha una disfunzione renale (p.es. una clearance della creatinina ("CrCL") superiore a 30 ml/min e inferiore a 60 ml/min); (g) presenta retinopatia (p.es. definita come una qualsiasi tra: retinopatia non



FUMERO S.r.l.

proliferativa, retinopatia preproliferativa, retinopatia proliferativa, maculopatia, malattia oculare diabetica avanzata o precedenti di fotocoagulazione); (h) ha la microalbuminuria (p.es. una prova micrale o altro esame su striscia positivi, un rapporto albumina/creatinina $\geq 2,5$ mg/mmol o un tasso di escrezione di albumina su raccolta temporizzata ≥ 20 mg/min, tutto in almeno due occasioni consecutive); (i) presenta macroalbuminuria (p.es. evidenza di proteinuria grave con albumix o altra striscia reattiva (dipstick), un rapporto albumina/creatinina ≥ 25 mg/mmol o un tasso di escrezione di albumina su raccolta temporizzata ≥ 200 mg/min, tutto in almeno due occasioni consecutive); e/o (j) presenta un indice caviglia-braccio $< 0,9$ senza sintomi di claudicazione intermittente.

Prima di somministrare al soggetto la composizione farmacologica viene misurato o determinato il profilo lipidico basale del soggetto. Le caratteristiche del profilo lipidico possono essere determinate mediante qualsiasi metodo adatto noto agli esperti della tecnica, compreso ad esempio sottoporre a prova un campione ematico a digiuno o non a digiuno acquisito dal soggetto, usando saggi ordinari del profilo lipidico nel sangue. In alcune forme di esecuzione, il soggetto presenta uno o più tra: un valore di non-HDL-C basale compreso tra circa 200 mg/dl e circa 300 mg/dl; un valore di colesterolo totale basale compreso tra circa 250 mg/dl e circa 300 mg/dl; un valore di VLDL-C basale compreso tra circa 140 mg/dl e circa 200 mg/dl; un valore di HDL-C basale compreso tra circa 10 e circa 30 mg/dl; e/o un valore di LDL-C basale compreso tra circa 40 e circa 100 mg/dl.

L'evento cardiovascolare per il quale viene ridotto il rischio è uno o più tra: morte cardiovascolare; rivascolarizzazione coronarica; e angina instabile (p.es. angina instabile che si è stabilito che è stata causata da ischemia miocardica mediante, ad esempio, prove invasive o non invasive, e che richiede ricovero).

In alcune forme di esecuzione, al soggetto vengono somministrati 4 g al giorno della composizione farmacologica, per circa 4 mesi, circa 1 anno, circa 2 anni, circa 3 anni, circa 4 anni,



FUMERO S.r.l.

circa 5 anni o più di circa 5 anni. Successivamente, in alcune forme di esecuzione il soggetto mostra uno o più tra

- (a) livelli ridotti di trigliceridi rispetto al basale;
 - (b) livelli ridotti di Apo B rispetto al basale;
 - (c) livelli aumentati di HDL-C rispetto al basale;
 - (d) nessun aumento dei livelli di LDL-C rispetto al basale;
 - (e) una riduzione dei livelli di LDL-C rispetto al basale;
 - (f) una riduzione dei livelli di non-HDL-C rispetto al basale;
 - (g) una riduzione dei livelli di VLDL rispetto al basale;
 - (h) una riduzione dei livelli di colesterolo totale rispetto al basale;
 - (i) una riduzione dei livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) rispetto al basale;
- e/o
- (j) una riduzione dei livelli di troponina ad alta sensibilità (hsTnT) rispetto al basale.

In alcune forme di esecuzione, il soggetto mostra uno o più tra:

- (a) una riduzione del livello dei trigliceridi di almeno il 5% circa, almeno il 10% circa, almeno il 15% circa, almeno il 20% circa, almeno il 25% circa, almeno il 30% circa, almeno il 35% circa, almeno il 40% circa, almeno il 45% circa, almeno il 50% circa o almeno il 55% circa rispetto al basale;
- b) un aumento inferiore al 30%, un aumento inferiore al 20%, un aumento inferiore al 10%, un aumento inferiore al 5% o nessun aumento dei livelli di non-HDL-C o una riduzione dei livelli di non-HDL-C di almeno l'1% circa, almeno il 3% circa, almeno il 5% circa, almeno il 10% circa, almeno il 15% circa, almeno il 20% circa, almeno il 25% circa, almeno il 30% circa, almeno il 35% circa, almeno il 40% circa, almeno il 45% circa o almeno il 50% circa rispetto al basale;
- (c) un aumento dei livelli di HDL-C di almeno il 5% circa, almeno il 10% circa, almeno il 15% circa, almeno il 20% circa, almeno il 25% circa, almeno il 30% circa, almeno il 35% circa, almeno



FUMERO S.r.l.

il 40% circa, almeno il 45% circa o almeno il 50% circa rispetto al basale; e/o

d) un aumento inferiore al 30%, un aumento inferiore al 20%, un aumento inferiore al 10%, un aumento inferiore al 5% o nessun aumento dei livelli di LDL-C o una riduzione dei livelli di LDL-C di almeno il 5% circa, almeno il 10% circa, almeno il 15% circa, almeno il 20% circa, almeno il 25% circa, almeno il 30% circa, almeno il 35% circa, almeno il 40% circa, almeno il 45% circa, almeno il 50% circa o almeno il 55% circa rispetto al basale.

In una forma di esecuzione, il soggetto o il gruppo di soggetti curato presenta un livello di EPA nel sangue basale su una base di (moli%) inferiore a 2,6, inferiore a 2,5, inferiore a 2,4, inferiore a 2,3, inferiore a 2,2, inferiore a 2,1, inferiore a 2, inferiore a 1,9, inferiore a 1,8, inferiore a 1,7, inferiore a 1,6, inferiore a 1,5, inferiore a 1,4, inferiore a 1,3, inferiore a 1,2, inferiore a 1,1 o inferiore a 1.

In alcune forme di esecuzione, il soggetto o il gruppo di soggetti curato secondo i metodi dell'invenzione è in terapia stabile con una statina (con o senza ezetimibe). Nel senso qui utilizzato, la frase "in terapia stabile con una statina" significa che il soggetto o il gruppo di soggetti assume la stessa dose giornaliera della stessa statina da almeno 28 giorni e, se del caso, la stessa dose giornaliera di ezetimibe da almeno 28 giorni. In alcune forme di esecuzione, il soggetto o gruppo di soggetti in terapia stabile con statine presenta un livello di LDL-C compreso tra circa 40 mg/dl e circa 100 mg/dl.

In alcune forme di esecuzione, esami di laboratorio di sicurezza dei campioni ematici in oggetto comprendono uno o più tra: ematologia con emocromo completo ("CBC"), tra cui globuli rossi, emoglobina (Hgb), ematocrito (Hct), conta dei globuli bianchi (WBC)), differenziale dei globuli bianchi e conta piastrinica; e pannello biochimico, comprendente proteine totali, albumina, fosfatasi alcalina, alanina amminotransferasi (ALT/SGPT), aspartato amminotransferasi (AST/SGOT), bilirubina totale, glucosio, calcio, elettroliti, (sodio, potassio, cloruro), azoto ureico (BUN)), creatinina sierica, acido urico, creatina chinasi e HbA1c.



FUMERO S.r.l.

In alcune forme di esecuzione, un pannello lipidico a digiuno, associato a un soggetto comprende TG, TC, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C e VLDL-C. In alcune forme di esecuzione, l'LDL-C viene calcolato usando l'equazione di Friedewald, o viene misurato mediante ultracentrifugazione preparativa (Beta Quant), se il livello di trigliceridi del soggetto è maggiore di 400 mg/dl. In alcune forme di esecuzione, l'LDL-C viene misurato mediante ultracentrifugazione (Beta Quant) al momento della casualizzazione e nuovamente dopo un anno circa dopo la casualizzazione.

In alcune forme di esecuzione, un saggio di bioindicatori associato al sangue acquisito da un soggetto comprende hs-CRP, Apo B e hsTnT.

In alcune forme di esecuzione, una storia clinica associata a un soggetto comprende storia familiare, dettagli riguardanti tutte le malattie e le allergie, tra cui, ad esempio, data/e di insorgenza, stato attuale della condizione (o condizioni) e consumo di fumo e alcool.

In alcune forme di esecuzione, le informazioni demografiche associate a un soggetto comprendono giorno, mese e anno di nascita, razza e sesso.

In alcune forme di esecuzione, i segni vitali associati a un soggetto comprendono pressione sanguigna sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura corporea (p.es. temperatura corporea orale).

In alcune forme di esecuzione, un esame obiettivo di un soggetto comprende valutazioni dell'aspetto generale del soggetto, della pelle, della testa, del collo, del cuore, dei polmoni, dell'addome, delle estremità e della neuromuscolatura.

In alcune forme di esecuzione, vengono misurati l'altezza e il peso del soggetto. In alcune forme di esecuzione, il peso del soggetto viene registrato con il soggetto che indossa indumenti da interno, senza scarpe e con la vescica del soggetto vuota.

In alcune forme di esecuzione, viene misurato il girovita associato al soggetto. In alcune forme di esecuzione, il girovita viene determinato con un metro a nastro, in corrispondenza della parte superiore dell'osso dell'anca del soggetto.



FUMERO S.r.l.

In alcune forme di esecuzione, si acquisisce un elettrocardiogramma associato al soggetto.

In alcune forme di esecuzione, si acquisisce un ECG ogni anno, durante la parte di cura/proseguimento (follow-up) dello studio. In alcune forme di esecuzione, l'ECG è un ECG a 12 derivazioni. In alcune forme di esecuzione, viene analizzato l'ECG per la rivelazione di IM silente.

I soggetti assegnati al gruppo di cura ricevono 4 g al giorno di una composizione comprendente almeno il 96% in peso di estere etilico all'acido eicosapentaenoico. In alcune forme di esecuzione, la composizione è incapsulata in una capsula di gelatina. In alcune forme di esecuzione, i soggetti in questo gruppo di cura continuano ad assumere 4 g al giorno della composizione per circa 1 anno, circa 2 anni, circa 3 anni, circa 4 anni, circa 4,75 anni, circa 5 anni, circa 6 anni, circa 7 anni, circa 8 anni, circa 9 anni, circa 10 anni o più di circa 10 anni. In alcune forme di esecuzione, si pianifica una durata mediana di cura di circa 4 anni.

Nell'ambito della presente invenzione, il rischio di eventi CV ridotto viene indicato o determinato confrontando la quantità di tempo (p.es. una quantità media di tempo), associata a un soggetto o a un gruppo di soggetti, che intercorre tra il primo dosaggio e un primo evento CV, scelto nel gruppo composto da: morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica e ricovero (p.es. ricovero d'urgenza) per angina instabile che si è stabilito che era stata causata da ischemia miocardica (p.es. mediante prove invasive o non invasive), con la quantità di tempo (p.es. una quantità media di tempo), associata a un gruppo placebo o soggetto o gruppo di soggetti non curato, che intercorre tra il primo dosaggio con un placebo e un primo evento CV scelto nel gruppo costituito da: morte CV, IM non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica e ricovero (p.es. ricovero d'urgenza) per angina instabile che si è stabilito che era stata causata da ischemia miocardica (p.es. mediante prove invasive o non invasive), in cui detto placebo non comprende estere etilico di acido eicosapentaenoico. In alcune forme di esecuzione, la quantità di tempo associata al soggetto o al gruppo di soggetti viene confrontata con la quantità di tempo associata al placebo oppure il soggetto o gruppo di soggetti



FUMERO S.r.l.

non curato viene confrontato usando un test dei ranghi logaritmici. In alcune forme di esecuzione, il test dei ranghi logaritmici comprende uno o più fattori di stratificazione, quali categoria di rischio CV, uso di ezetimibe e/o regione geografica.

In alcune forme di esecuzione, la presente invenzione fornisce un metodo per ridurre il rischio di morte CV in un soggetto in terapia stabile con statine e con malattia CV o con forte rischio di sviluppare una malattia CV, che comprende di somministrare al soggetto una composizione come qui descritta.

In alcune forme di esecuzione, la presente invenzione fornisce un metodo per ridurre il rischio di rivascolarizzazione coronarica in un soggetto in terapia stabile con statine e con una malattia CV o a forte rischio di sviluppare una malattia CV, che comprende di somministrare al soggetto una composizione come qui descritta.

In alcune forme di esecuzione, la presente invenzione fornisce un metodo per ridurre il rischio di sviluppare angina instabile causata da ischemia miocardica in un soggetto in terapia stabile con statine e con una malattia CV o a forte rischio di sviluppare una malattia CV, che comprende di somministrare al soggetto una composizione come qui descritta.

In un'altra forma di esecuzione, viene usato uno qualsiasi dei metodi qui descritti nella cura o nella prevenzione di un soggetto o soggetti che consumano una dieta occidentale tradizionale. In una forma di esecuzione, i metodi dell'invenzione comprendono la fase di identificare un soggetto come consumatore di dieta occidentale o consumatore di dieta prudente e poi curare il soggetto se il soggetto è considerato un consumatore di dieta occidentale. Il termine "dieta occidentale" si riferisce qui generalmente a una dieta tipica composta, in percentuale di calorie totali, dal 45% circa al 50% circa di carboidrati, dal 35% circa al 40% circa di grassi e dal 10% circa al 15% circa di proteine. Una dieta occidentale può essere alternativamente o in aggiunta caratterizzata da assunzioni relativamente elevate di carni rosse e lavorate, dolci, cereali raffinati e dolci, ad esempio più del 50%, più del 60% o più, o il 70% delle calorie totali provengono



FUMERO S.r.l.

da queste fonti.

In un'altra forma di esecuzione, una composizione come qui descritta viene somministrata a un soggetto una o due volte al giorno. In un'altra forma di esecuzione, vengono somministrate a un soggetto 4 capsule al giorno, ciascuna contenente circa 1 g di una composizione come qui descritta. In un'altra forma di esecuzione, vengono somministrate al soggetto 2 capsule, contenenti circa 1 g ciascuna di una composizione come qui descritta, al mattino, ad esempio tra circa le 5:00 e circa le 11:00, e vengono somministrate al soggetto 2 capsule contenenti circa 1 g ciascuna di una composizione come qui descritta, la sera, ad esempio tra le 17:00 circa e le 23:00 circa.

In alcune forme di esecuzione, il rischio di un evento cardiovascolare in un soggetto viene ridotto rispetto a una popolazione di controllo. In alcune forme di esecuzione, una pluralità di soggetti di controllo rispetto a una popolazione di controllo, in cui ogni soggetto di controllo è in terapia stabile con statine, presenta un livello di trigliceridi basale a digiuno compreso tra circa 135 mg/dl e circa 500 mg/dl e ha una malattia cardiovascolare accertata o è a forte rischio di sviluppare una malattia cardiovascolare e ai soggetti di controllo non viene somministrata la composizione farmacologica comprendente 4 g di estere etilico di acido eicosapentaenoico al giorno.

In alcune forme di esecuzione, un primo intervallo di tempo che va da (a) una somministrazione iniziale di una composizione come qui descritta a (b) un primo evento cardiovascolare del soggetto, è maggiore o sostanzialmente maggiore di un primo intervallo di tempo di controllo che va da (a') la somministrazione iniziale di un placebo ai soggetti di controllo fino a (b') un primo evento cardiovascolare nei soggetti di controllo. In alcune forme di esecuzione, il primo evento cardiovascolare del soggetto è un evento cardiovascolare maggiore, scelto nel gruppo costituito da: morte cardiovascolare, rivascolarizzazione coronarica e angina instabile causata da ischemia miocardica. In alcune forme di esecuzione, il primo evento cardiovascolare



FUMERO S.r.l.

dei soggetti di controllo è un evento cardiovascolare maggiore, scelto nel gruppo costituito da: morte cardiovascolare, rivascolarizzazione coronarica e angina instabile causata da ischemia miocardica. In alcune forme di esecuzione, il primo evento cardiovascolare del soggetto e il primo evento cardiovascolare dei soggetti di controllo sono uno qualsiasi tra: morte per causa cardiovascolare, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile.

Viene anche descritto un secondo intervallo di tempo che va da (a) una somministrazione iniziale della composizione farmacologica al soggetto a (c) un secondo evento cardiovascolare del soggetto, che è maggiore o sostanzialmente maggiore di un secondo intervallo di tempo di controllo che va da (a') somministrazione iniziale di un placebo ai soggetti di controllo a (c') un secondo evento cardiovascolare nei soggetti di controllo. In alcune forme di esecuzione, il secondo evento cardiovascolare del soggetto e il secondo evento cardiovascolare dei soggetti di controllo sono un evento cardiovascolare maggiore, scelto nel gruppo costituito da: morte cardiovascolare, ictus miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica e angina instabile causata da ischemia miocardica.

In alcune forme di esecuzione, il soggetto mostra uno o più tra (a) livelli di trigliceridi ridotti rispetto alla popolazione di controllo; (b) livelli di Apo B ridotti rispetto alla popolazione di controllo; (c) livelli di HDL-C aumentati rispetto alla popolazione di controllo; (d) nessun aumento dei livelli di LDL-C rispetto alla popolazione di controllo; (e) una riduzione dei livelli di LDL-C rispetto alla popolazione di controllo; (f) una riduzione dei livelli di non-HDL-C rispetto alla popolazione di controllo; (g) una riduzione dei livelli di VLDL rispetto alla popolazione di controllo; (h) una riduzione dei livelli di colesterolo totale rispetto alla popolazione di controllo; (i) una riduzione dei livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) rispetto alla popolazione di controllo; e/o (j) una riduzione dei livelli di troponina ad alta sensibilità (hsTnT) rispetto alla popolazione di controllo.

In alcune forme di esecuzione, il peso del soggetto dopo la somministrazione della



FUMERO S.r.l.

composizione è inferiore al peso basale, determinato prima della somministrazione della composizione. In alcune forme di esecuzione, il girovita del soggetto dopo la somministrazione della composizione è inferiore al girovita basale, determinato prima della somministrazione della composizione.

Nei metodi della presente invenzione, in cui viene determinato o valutato un intervallo di tempo, l'intervallo di tempo può essere ad esempio una media, una mediana o un intervallo di tempo medio. Ad esempio, in forme di esecuzione in cui un primo intervallo di tempo di controllo è associato a una pluralità di soggetti di controllo, il primo intervallo di tempo di controllo è un valore medio, una mediana o una media di una pluralità di primi intervalli di tempo di controllo associati a ciascun soggetto di controllo. Analogamente, in forme di esecuzione in cui un secondo intervallo di tempo di controllo è associato a una pluralità di soggetti di controllo, il secondo intervallo di tempo di controllo è un valore medio, una mediana o una media di una pluralità di secondi intervalli di tempo di controllo associati a ciascun soggetto di controllo.

In alcune forme di esecuzione, il rischio ridotto di eventi cardiovascolari è espresso come una differenza nei tassi di incidenza tra un gruppo di studio e una popolazione di controllo.

ESEMPI

Viene eseguito uno studio di fase 3, multicentrico, casualizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di 12 settimane con estensione in aperto, per valutare l'efficacia e la sicurezza di AMR101 in pazienti con livelli di trigliceridi a digiuno ≥ 150 mg/dl e < 500 mg/dl. L'obiettivo primario è, nei pazienti con obiettivo LDL-C durante terapia con statine, con malattia cardiovascolare accertata (CVD) o forte rischio di CVD e ipertrigliceridemia (trigliceridi a digiuno, TG, ≥ 200 mg/dl e < 500 mg/dl), determinare l'efficacia di 4 g di AMR101 al giorno, rispetto al placebo, nel prevenire la manifestazione di un primo evento cardiovascolare maggiore dell'esito combinato, comprendente:

morte cardiovascolare ("CV");

ictus miocardico non fatale ("IM");

ictus non fatale;

rivascolarizzazione coronarica; e

angina instabile risultata mediante prove invasive/non invasive come causata da ischemia miocardica e che richiede ricovero d'urgenza.

Gli obiettivi secondari di questo studio sono i seguenti:

Valutare l'effetto della terapia sulla combinazione di morte per cause CV, ictus miocardico non fatale, rivascolarizzazione coronarica, angina instabile risultata mediante prove invasive/non invasive come causata da ischemia miocardica e che richiede ricovero d'urgenza, ictus non fatale o malattia cardiovascolare periferica che richiede intervento, angioplastica, chirurgia di bypass e riparazione di aneurisma;

Valutare l'effetto della terapia su combinazioni di ciascuno degli eventi clinici elencati nell'obiettivo secondario n. 1 sopra, in aggiunta ad aritmia cardiaca che richiede ricovero, arresto cardiaco, malattia cardiovascolare periferica che richiede intervento, angioplastica, bypass chirurgico, riparazione di aneurisma e mortalità totale;

Valutare l'effetto della terapia sulla manifestazione di un secondo, terzo, quarto e quinto evento cardiovascolare maggiore (p.es. manifestazione di morte cardiovascolare, ictus miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica e angina instabile risultata mediante prove invasive/non invasive come causata da ischemia miocardica e che richiede ricovero d'urgenza, dopo una prima manifestazione di uno qualsiasi degli stessi);

Valutare l'effetto della terapia sulla prima manifestazione di un evento cardiovascolare maggiore in sottogruppi di pazienti, tra cui (a) quelli con diabete mellito e (b) quelli con sindrome metabolica (p.es. come definito in NCEP ATP III o criteri futuri nel modo in cui potranno evolversi da questo);

Valutare l'effetto della terapia su una nuova insufficienza cardiaca congestizia ("CHF"), su nuova CHF come causa primaria di ricovero, su attacco ischemico transitorio, su amputazione per

malattia CV e su rivascolarizzazione carotidea;

Valutare l'effetto della terapia sulla manifestazione di rivascolarizzazione coronarica elettiva e rivascolarizzazione coronarica emergente;

Valutare gli effetti della terapia su lipidi, lipoproteine e indicatori infiammatori, tra cui trigliceridi, colesterolo totale, colesterolo lipoproteico a bassa densità ("LDL-C"), colesterolo lipoproteico ad alta densità ("HDL-C"), non-HDL-C, colesterolo lipoproteico a bassissima densità ("VLDL-C"), apolipoproteina B ("apo B"), proteina C-reattiva ad alta sensibilità ("hs-CRP") e troponina ad alta sensibilità ("hsTnT") come segue:

Valutazione dell'effetto della terapia su ciascun indicatore;

Valutazione dell'effetto del valore di partenza di ciascun indicatore sugli effetti della terapia; e

Valutazione dell'effetto della terapia per prevenire gli eventi clinici definiti sopra tra tutti i pazienti dello studio e in sottogruppi, quali pazienti con diabete mellito e pazienti con sostanziali cambiamenti di uno qualsiasi degli indicatori durante la cura;

Valutare l'effetto della terapia su diabete di nuova insorgenza; e

Esplorare l'effetto della terapia su peso e girovita.

Popolazione dello studio

La popolazione per questo studio è costituita da uomini e donne di età ≥ 45 anni con CVD accertata, o uomini e donne di età ≥ 50 anni con diabete, in combinazione con un fattore di rischio di CVD aggiuntivo. Inoltre, tutti i pazienti presenteranno dislipidemia aterogena, definita come in cura per ipercolesterolemia (ma all'obiettivo di cura per LDL-C, mediante cura con una statina) e ipertrigliceridemia. Maggiori dettagli sono elencati nei criteri di inclusione.

I pazienti dovranno fornire il consenso per partecipare allo studio ed essere disposti e in grado di rispettare il protocollo e le procedure di studio.

Periodi dello studio

Questo studio consiste nei seguenti periodi di studio:



FUMERO S.r.l.

Periodo di selezione: durante il periodo di selezione, i pazienti verranno valutati rispetto a criteri di inclusione/esclusione.

Alla prima visita all'Unità di Ricerca (Visita 1), verranno eseguite procedure di studio per la valutazione dell'idoneità del paziente allo studio. In questa visita di selezione, i pazienti firmeranno un modulo di consenso informato, prima che venga eseguita qualsiasi procedura di studio; il modulo di consenso informato coprirà il periodo di cura/proseguimento. Sulla base della valutazione della Visita 1, possono manifestarsi le seguenti situazioni:

Pazienti idonei alla partecipazione sulla base delle procedure di studio alla Visita 1 torneranno all'Unità di Ricerca per la Visita 2 (visita di casualizzazione) per iniziare il periodo di cura/proseguimento. Questo caso comprende, ad esempio, i pazienti che alla Visita 1 stanno assumendo una dose stabile di una statina, intendono rimanere con la stessa statina e con la stessa dose di statina e non hanno bisogno di eliminare alcun medicinale alterante i lipidi diverso dalle statine.

Pazienti che non sono idonei alla partecipazione sulla base delle procedure di studio durante la Visita 1 e che è improbabile diventino idonei nei successivi 28 giorni (ad esempio: che è improbabile che stabilizzino la dose di statine, o sono incapaci di eliminare medicinali alteranti i lipidi diversi da statine, ecc.): questi pazienti non supereranno la Visita 1.

Pazienti non idonei alla partecipazione allo studio sulla base delle procedure di studio alla Visita 1 potrebbero eventualmente diventare idonei nei successivi 28 giorni: questi pazienti possono tornare, a discrezione del ricercatore per una seconda visita di selezione facoltativa (Visita 1.1), momento in cui verranno ripetute le procedure necessarie per la rivalutazione dei criteri di inclusione/esclusione precedentemente non soddisfatti. Questo caso comprende, ad esempio, i pazienti che hanno iniziato ad assumere una statina alla Visita 1, la cui dose di statina viene modificata alla Visita 1 e/o che avevano bisogno di eliminare medicinali alteranti i lipidi non statine. Per questi pazienti si applica quanto segue:



FUMERO S.r.l.

I pazienti con una variazione della statina o della dose di statina durante la Visita 1 dovranno assumere una dose di statine stabile per almeno 28 giorni prima delle misurazioni dei lipidi qualificanti alla Visita 1.1. Altri medicinali concomitanti (terapia antidiabetica, ad esempio) possono essere ottimizzati o stabilizzati durante questo periodo.

I pazienti che iniziano un lavaggio (washout) alla Visita 1 avranno un periodo di lavaggio di almeno 28 giorni (solo 7 giorni per sequestranti degli acidi biliari) prima delle misurazioni dei lipidi qualificanti alla Visita 1.1.

I pazienti che alla Visita 1 stanno assumendo una dose stabile di una statina, intendono rimanere con la stessa statina alla stessa dose e che non hanno bisogno di alcun lavaggio di medicinale, ma a cui è stato chiesto di tornare per la Visita 1.1 per ripetere una o più delle altre procedure di studio non correlate a medicinali concomitanti

I pazienti che diventano idonei alla partecipazione sulla base delle procedure di studio aggiuntive alla Visita 1.1 torneranno all'Unità di Ricerca per la Visita 2 (visita di casualizzazione) per iniziare il periodo di cura/proseguimento.

Alla fine del periodo di selezione, i pazienti dovranno soddisfare tutti i criteri di inclusione/esclusione prima di poter essere casualizzati. I pazienti che non sono idonei alla partecipazione dopo il periodo di selezione (sulla base delle procedure di studio alla Visita 1 e/o alla Visita 1.1) possono tornare in un secondo momento per una nuova selezione. Questi pazienti dovranno ricominciare con tutte le procedure a partire dalla Visita 1. Ciò comprende i pazienti che necessitano di più tempo per stabilizzare una o più condizioni o terapie (ad esempio: terapia con statine, antidiabetici, antipertensivi, ormone tiroideo, inibitore della proteasi dell'HIV).

Periodo di cura/proseguimento: entro 42 giorni dopo la prima visita di selezione (Visita 1) o entro 60 giorni dopo la prima visita di selezione (Visita 1) per i pazienti che hanno una seconda visita di selezione (Visita 1.1), i pazienti idonei entreranno nel periodo di cura/proseguimento. Durante questo periodo, i pazienti riceveranno il farmaco in studio durante le visite programmate



FUMERO S.r.l.

presso il Sito di Ricerca e assumeranno il farmaco in studio mentre sono lontani dal Sito di Ricerca.

Durante le visite verranno svolte procedure di studio per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza. Una programmazione dettagliata delle procedure è fornita nella Tabella 1.

Durata dello studio

La durata stimata dello studio comprende un periodo di arruolamento, pianificato in 18 mesi, seguito da un periodo di proseguimento di circa 3,5 anni come durata prevista (circa 5 anni in totale). I pazienti verranno casualizzati in momenti diversi durante il periodo di arruolamento, ma tutti termineranno lo studio nella stessa data (data di fine studio). È pianificato che tutti i pazienti casualizzati ricevano il medicinale in studio e vengano seguiti fino alla data di fine studio. Questa è una sperimentazione guidata dagli eventi e i pazienti continueranno nella sperimentazione se la sperimentazione durerà più a lungo del previsto, o termineranno prima se la sperimentazione sarà più breve del previsto.

La durata totale della sperimentazione si basa su un periodo di proseguimento mediano tra i pazienti di 4 anni. Il primo paziente casualizzato verrebbe seguito per 4,75 anni (la durata di proseguimento individuale più lunga) e l'ultimo paziente casualizzato verrebbe seguito per 3,25 anni (la durata di proseguimento individuale più breve).

Gruppi di studio

Alla Visita 2 (Giorno 0), i pazienti dello studio idonei verranno assegnati in modo casuale ai seguenti gruppi di cura:

Gruppo 1: 4 g di AMR101 al giorno (quattro capsule da 1000 mg al giorno)

Gruppo 2: placebo (quattro capsule al giorno)

Le quattro capsule di AMR101 o placebo al giorno verranno assunte come due capsule al mattino e due capsule alla sera (regime di dosaggio due volte al giorno).

Numero di pazienti

Questa è una sperimentazione guidata dagli eventi: si prevede che durante lo studio siano



FUMERO S.r.l.

necessari un minimo di 1612 eventi di esito di efficacia primario. Verrà inserito nello studio un totale di circa 7990 pazienti per ricevere AMR101 o placebo (circa 3995 pazienti per gruppo di cura), al fine di osservare una stima di 1612 eventi che costituiscono l'esito di efficacia primario combinato.

Numero di Siti di Studio

I partecipanti verranno arruolati in una serie di Siti di Ricerca in una serie di Paesi.

Casualizzazione

Il Giorno 0, i pazienti idonei verranno casualizzati in uno dei 2 gruppi di studio usando uno schema di casualizzazione generato dal computer. L'assegnazione casualizzata della cura con AMR101 o placebo in un rapporto 1:1 sarà fornita usando Internet (IWR).

Cieco

Questo è uno studio in doppio cieco. Pazienti, ricercatori, farmacisti e altro personale di supporto presso i Siti di Ricerca, personale e delegati del finanziatore, i somministratori dello studio e il personale dell'organizzazione/i e fornitori che supportano lo studio non saranno a conoscenza del codice di casualizzazione (ossia, non sapranno quali partecipanti allo studio staranno ricevendo il farmaco sperimentale e quali staranno ricevendo il farmaco placebo). Le capsule di medicinale in studio AMR101 e di placebo saranno simili per dimensioni e aspetto, per mantenere il cieco.

Durante il periodo di cura/proseguimento in doppio cieco, tutti (pazienti, ricercatori, farmacisti e altro personale di supporto presso i Siti di Ricerca, personale e delegati del finanziatore, somministratori dello studio e personale dell'organizzazione/i e fornitori che gestiscono/supportano lo studio), ad eccezione del personale di laboratorio che esegue l'analisi, saranno in cieco rispetto ai risultati individuali delle misurazioni di efficacia di laboratorio (compresi i valori lipidici). I risultati di profilo lipidico individuali possono essere svelati in caso di emergenza per un paziente.

Stratificazione

I partecipanti verranno assegnati a gruppi di cura stratificati per categoria di rischio CV, uso di ezetimibe e per regione geografica (Paesi occidentalizzati, dell'Europa orientale e dell'Asia-Pacifico). Esistono due categorie di rischio CV:

Categoria di rischio CV 1: pazienti con CVD accertata, definita nei criteri di inclusione. I pazienti con diabete e CVD accertata sono compresi in questa categoria.

Categoria di rischio CV 2: pazienti con diabete e almeno un fattore di rischio di CVD aggiuntivo, ma nessuna CVD accertata.

La stratificazione verrà registrata nell'IWR al momento dell'arruolamento. Il 70% circa dei pazienti casualizzati rientrerà nella categoria di rischio CV 1 e il 30% circa dei pazienti casualizzati rientrerà nella categoria di rischio CV 2. L'arruolamento di pazienti di una categoria di rischio CV verrà interrotta quando verrà raggiunto il numero pianificato di pazienti in quella categoria di rischio.

POPOLAZIONE DELLO STUDIO

Criteri di inclusione

I pazienti che soddisfano i seguenti criteri saranno idonei a partecipare allo studio:

Livelli di TG a digiuno ≥ 200 mg/dl (2,26 mmol/L) e < 500 mg/dl (5,64 mmol/L).

LDL-C > 40 mg/dl (1,04 mmol/L) e ≤ 100 mg/dl (2,60 mmol/L) e in terapia stabile con una statina (con o senza ezetimibe) da almeno 4 settimane prima delle misurazioni di LDL-C/TG iniziale di qualificazione per la casualizzazione

Terapia stabile è definita come la stessa dose giornaliera della stessa statina da almeno 28 giorni prima delle misurazioni di qualificazione lipidica (TG e LDL-C) e, se prevista, la stessa dose giornaliera di ezetimibe per almeno 28 giorni prima delle misurazioni di qualificazione lipidica (TG e LDL-C). I pazienti che hanno iniziato la terapia con statine o l'uso di ezetimibe alla Visita 1, o che hanno cambiato la loro dose di statine, statine e/o dose di ezetimibe alla Visita 1, dovranno



FUMERO S.r.l.

affrontare un periodo di stabilizzazione di almeno 28 giorni dall'inizio/modifica e far misurare le loro misurazioni dei lipidi qualificanti (TG e LDL-C) dopo il periodo di lavaggio (alla Visita 1.1).

Le statine possono essere somministrate con o senza ezetimibe.

Se i pazienti si qualificano per TG e LDL-C alla prima visita di qualificazione (Visita 1) e soddisfano tutti gli altri criteri di inclusione/esclusione, possono essere casualizzati alla Visita 2. Se i pazienti non si qualificano alla prima visita di qualificazione (Visita 1), è consentita una seconda visita di riqualificazione (Visita 1.1). Per alcuni pazienti, poiché hanno bisogno di stabilizzare i medicinali e/o hanno bisogno di eliminare medicinali, sarà necessaria la seconda visita di riqualificazione (Visita 1.1) dopo il periodo di stabilizzazione/lavaggio.

Avere CVD accertata (nella categoria di rischio CV 1) o essere a forte rischio di CVD (nella categoria di rischio CV 2). Le categorie di rischio CV sono definite come segue:

Categoria di rischio CV 1: definita come uomini e donne di età ≥ 45 anni con uno o più dei seguenti (Cardiopatia coronarica documentata (CAD; devono essere soddisfatti uno o più dei seguenti criteri primari):

CAD multivasale documentata ($>50\%$ di stenosi in almeno due arterie coronarie epicardiche maggiori - con o senza rivascolarizzazione antecedente)

Precedente IM documentato

Ricovero per SCA-NSTE ad alto rischio (con evidenza oggettiva di ischemia: deviazione del tratto ST o positività a indicatore)

Malattia cerebrovascolare o carotidea documentata (deve essere soddisfatto uno dei seguenti criteri primari):

Precedente ictus ischemico documentato

Malattia dell'arteria carotidea sintomatica con stenosi arteriosa carotidea $\geq 50\%$

Malattia dell'arteria carotidea asintomatica con stenosi arteriosa carotidea $\geq 70\%$ mediante angiografia o ecografia duplex

Precedenti di rivascularizzazione carotidea (con catetere o chirurgica)

Arteriopatia periferica documentata (PAD; devono essere soddisfatti uno o più dei seguenti criteri primari):

ABI <0,9 con sintomi di claudicazione intermittente

Precedenti di intervento aorto-iliaco o arterioso periferico (con catetere o chirurgico)

OPPURE

Categoria di rischio CV 2: definita come pazienti con:

Diabete mellito (Tipo 1 o Tipo 2) che richiede una cura con medicinali

E

Uomini e donne di età ≥ 50 anni

E

Uno dei seguenti alla Visita 1 (fattore di rischio aggiuntivo per CVD):

Uomini di età ≥ 55 anni o donne di età ≥ 65 anni;

Fumatore di sigarette o che ha smesso di fumare entro 3 mesi prima della Visita 1;

Ipertensione (pressione sanguigna ≥ 140 mmHg sistolica OPPURE ≥ 90 mmHg diastolica) o sotto medicinali antipertensivi;

HDL-C ≤ 40 mg/dl per gli uomini o ≤ 50 mg/dl per le donne;

Hs-CRP $> 3,00$ mg/L (0,3 mg/dl);

Disfunzione renale: CrCL > 30 e < 60 ml/min ($> 0,50$ e $< 1,00$ ml/sec);

Retinopatia, definita come una qualsiasi delle seguenti: retinopatia non proliferativa, retinopatia preproliferativa, retinopatia proliferativa, maculopatia, malattia oculare diabetica avanzata o precedenti di fotocoagulazione;

Micro o macroalbuminuria. La microalbuminuria è definita come un esame micrale o altro esame su striscia positivo (può essere acquisito da cartelle cliniche), rapporto albumina/creatinina $\geq 2,5$ mg/mmol o velocità di escrezione di albumina su raccolta temporizzata ≥ 20 mg/min, tutti in



FUMERO S.r.l.

almeno due occasioni consecutive; macroalbuminuria definita come evidenza di proteinuria grave con albustix o altra striscia reattiva, rapporto albumina/creatinina ≥ 25 mg/mmol o tasso di escrezione di albumina su raccolta temporizzata ≥ 200 mg/min, tutti in almeno due occasioni consecutive;

ABI $< 0,9$ senza sintomi di claudicazione intermittente (i pazienti con ABI $< 0,9$ con sintomi di claudicazione intermittente sono conteggiati nella categoria di rischio CV 1).

I pazienti con diabete con CVD come definito sopra sono idonei sulla base dei requisiti CVD e verranno conteggiati nella Categoria di rischio CV 1. Solo i pazienti con diabete e nessuna CVD documentata come definita sopra hanno bisogno di almeno un fattore di rischio aggiuntivo elencato e verranno conteggiati nella categoria di rischio CV 2.

Le donne possono essere arruolate se vengono soddisfatti tutti e 3 i seguenti criteri:

Non sono incinte;

Non stanno allattando al seno;

Non intendono rimanere incinta durante lo studio.

Le donne in età fertile devono avere un test di gravidanza sulle urine negativo prima della casualizzazione.

Le donne non sono considerate potenzialmente fertili se soddisfano uno dei seguenti criteri documentati dal ricercatore:

Hanno subito un intervento di isterectomia, legatura delle tube o ooforectomia bilaterale prima di firmare il modulo di consenso informato;

Sono in post-menopausa, definita come ≥ 1 anno dall'ultima mestruazione o hanno un livello di ormone follicolo-stimolante (FSH) che rientra nell'intervallo della menopausa.

Le donne in età fertile devono accettare di usare un metodo accettabile per evitare una gravidanza, dalla selezione fino alla fine dello studio, a meno che il loro o i loro partner sessuali non siano chirurgicamente sterili o la donna sia astinente.

Comprensione delle procedure di studio, disponibilità a aderire ai programmi di studio e accordo a partecipare allo studio dando il consenso informato prima della selezione.

Accettare di seguire una dieta consigliata dal medico e mantenerla per tutta la durata dello studio.

Criteri di esclusione

I pazienti vengono esclusi dalla partecipazione allo studio se è soddisfatto uno qualsiasi dei seguenti criteri:

Grave insufficienza cardiaca (classe IV).

Qualsiasi malattia potenzialmente mortale che si prevede provocherà la morte entro i successivi 2 anni (diversa da CVD).

Malattia epatica grave attiva (valutata alla Visita 1): cirrosi, epatite attiva, ALT o AST >3 x ULN, od ostruzione biliare con iperbilirubinemia (bilirubina totale >2 x ULN).

Emoglobina A1c $>10,0\%$ (o 86 mmol/mol unità IFCC) alla selezione (Visita 1). Se i pazienti non soddisfano questo criterio (HbA1c $>10,0\%$ o 86 mmol/mol unità IFCC) alla Visita 1, possono ottimizzare la loro terapia antidiabetica ed essere riesaminati alla Visita 1.1.

Ipertensione mal controllata: pressione sanguigna ≥ 200 mmHg sistolica OPPURE ≥ 100 mmHg diastolica (nonostante terapia antipertensiva).

Intervento coronarico pianificato (quale piazzamento di uno stent o di un bypass cardiaco) o qualsiasi procedura chirurgica maggiore non cardiaca. I pazienti possono essere (ri)valutati per la partecipazione alla sperimentazione (a partire dalla Visita 1.1) dopo il loro recupero dall'intervento/operazione chirurgica.

Carenza di lipoproteinlipasi familiare nota (Fredrickson Tipo I), carenza di apolipoproteina C-II o disbetalipoproteinemia familiare (Fredrickson Tipo III).

Partecipazione a un'altra sperimentazione clinica che coinvolga un agente in fase di sperimentazione nei 90 giorni prima della selezione (Visita 1). I pazienti non possono partecipare



FUMERO S.r.l.

a nessun'altra sperimentazione di medicinale o dispositivo medico sperimentali durante la partecipazione a questo studio (è consentita la partecipazione a uno studio di registro od osservazionale, senza un intervento terapeutico aggiuntivo).

Intolleranza o ipersensibilità a terapia con statine.

Ipersensibilità nota a qualsiasi ingrediente del prodotto in studio o del placebo; nota ipersensibilità a pesce e/o crostacei.

Precedenti di pancreatite acuta o cronica.

Sindrome da malassorbimento e/o diarrea cronica (Nota: i pazienti che hanno subito intervento chirurgico di bypass gastrico/intestinale sono considerati affetti da malassorbimento, quindi sono esclusi; i pazienti che abbiano subito bendaggio gastrico sono autorizzati a partecipare alla sperimentazione).

Medicinali, integratori o alimenti alteranti i lipidi, non correlati al farmaco in studio, non statine:

I pazienti vengono esclusi se hanno usato niacina >200 mg/giorno o fibrati durante il periodo di selezione (dopo la Visita 1) e/o se intendono usarli durante lo studio; i pazienti che assumono niacina >200 mg/giorno o fibrati negli ultimi 28 giorni prima della Visita 1 devono sottoporsi a un lavaggio di almeno 28 giorni dal loro ultimo uso e far misurare i loro lipidi qualificanti (TG e LDL-C) dopo il periodo di lavaggio (Visita 1.1);

I pazienti vengono esclusi se assumono medicinali con acidi grassi omega-3 (medicinali contenenti EPA e/o DHA soggetti a prescrizione) durante il periodo di selezione (dopo la Visita 1) e/o intendono usarli durante il periodo di cura/proseguimento dello studio. Per essere idonei alla partecipazione allo studio, i pazienti che stanno assumendo medicinali con acidi grassi omega-3 negli ultimi 28 giorni prima della Visita 1 (eccetto i pazienti nei Paesi Bassi), devono affrontare un periodo di lavaggio di almeno 28 giorni dal loro ultimo uso e far misurare i loro lipidi qualificanti (TG e LDL-C) dopo il periodo di lavaggio (alla Visita 1.1);

Solo per i pazienti nei Paesi Bassi: sono esclusi i pazienti in cura con medicinali con acidi grassi omega-3 contenenti EPA e/o DHA; non è consentito il lavaggio.

I pazienti vengono esclusi se usano integratori alimentari contenenti acidi grassi omega-3 (p.es. semi di lino, pesce, krill o oli di alghe) durante il periodo di selezione (dopo la Visita 1) e/o intendono usarli durante il periodo di cura/proseguimento dello studio. Per essere idonei alla partecipazione allo studio, i pazienti che assumono >300 mg/giorno di acidi grassi omega-3 (quantità combinata di EPA e DHA) nei 28 giorni prima della Visita 1 (eccetto i pazienti nei Paesi Bassi), devono affrontare un periodo di lavaggio di almeno 28 giorni dal loro ultimo uso e far misurare le loro misurazioni dei lipidi qualificanti (TG e LDL-C) dopo il periodo di lavaggio (alla Visita 1.1);

Solo per i pazienti nei Paesi Bassi: sono esclusi i pazienti in cura con integratori alimentari contenenti acidi grassi omega-3 >300 mg/giorno EPA e/o DHA; non è consentito il lavaggio.

I pazienti vengono esclusi se usano sequestranti degli acidi biliari durante il periodo di selezione (dopo la Visita 1) e/o intendono usarli durante il periodo di cura/proseguimento dello studio. Per essere idonei alla partecipazione allo studio, i pazienti che assumono sequestranti degli acidi biliari nei 7 giorni prima della Visita 1 devono affrontare un periodo di lavaggio di almeno 7 giorni dal loro ultimo uso e far misurare le loro misurazioni dei lipidi qualificanti (TG e LDL-C) dopo il periodo di lavaggio (alla Visita 1.1);

Altri medicinali (non indicati per l'alterazione dei lipidi):

Cura con tamoxifene, estrogeni, progestinici, terapia ormonale tiroidea, corticosteroidi sistemici (sono consentiti corticosteroidi locali, topici, per inalazione o nasali), inibitori della proteasi dell'HIV che non siano stati stabili per ≥ 28 giorni prima delle misurazioni dei lipidi qualificanti (TG e LDL-C) durante la selezione. Per essere idonei alla partecipazione allo studio, i pazienti che non assumono una dose stabile di questi medicinali nei 28 giorni prima della Visita 1 devono affrontare un periodo di stabilizzazione di almeno 28 giorni dall'ultima modifica della loro dose e far misurare

le misurazioni dei lipidi qualificanti (TG e LDL-C) dopo il periodo di lavaggio (alla Visita 1.1).

I pazienti vengono esclusi se usano ciclofosfammide o retinoidi sistemici durante il periodo di selezione (dopo la Visita 1) e/o se intendono usarli durante il periodo di cura/proseguimento dello studio. Per essere idonei alla partecipazione allo studio, i pazienti che assumono questi medicinali nei 28 giorni prima della Visita 1 devono affrontare un periodo di lavaggio di almeno 28 giorni dal loro ultimo uso e far misurare le loro misurazioni dei lipidi qualificanti (TG e LDL-C) dopo il periodo di lavaggio (alla Visita 1.1).

AIDS noto (i pazienti positivi per HIV senza AIDS sono ammessi).

Requisito per dialisi o emodialisi peritoneale per insufficienza renale o in caso di clearance della creatinina (CrCL) <30 ml/min (0,50 ml/sec).

Concentrazione di creatina chinasi inspiegabile $>5 \times$ ULN o aumento della creatina chinasi a causa di malattie muscolari note (p.es. polimiosite, disfunzione mitocondriale) alla Visita 1.

Qualsiasi condizione o terapia che, a parere del ricercatore, potrebbe rappresentare un rischio per il paziente o rendere la partecipazione allo studio non nel migliore interesse del paziente.

Abuso di droghe o alcool negli ultimi 6 mesi e incapacità/non volontà di astenersi dall'abuso di droghe e dal consumo eccessivo di alcool durante lo studio o bere 5 unità o più per gli uomini o 4 unità o più per le donne in un orario qualsiasi (abuso di alcool o ubriacatura episodici). Il consumo eccessivo di alcool è in media >2 unità di alcol al giorno. Un'unità di alcool è definita come 12 once (350 ml) di birra, 5 once (150 ml) di vino o 1,5 once (45 ml) di alcool 80 gradi per le bevande alcoliche.

Compromissione mentale/psicologica o qualsiasi altro motivo per cui ci si aspetti una difficoltà da parte del paziente a soddisfare i requisiti dello studio o a comprendere l'obiettivo e i potenziali rischi della partecipazione allo studio (valutata alla Visita 1).

PROCEDURE DI STUDIO

Programma di valutazione

Periodo di selezione

Visita di selezione (Visita 1)

I pazienti verranno al Sito di Ricerca per la Visita 1. Riceveranno istruzione di digiunare per almeno 10 ore prima della loro visita.

Se i pazienti si qualificano per la casualizzazione sulla base delle procedure alla Visita 1, devono essere casualizzati entro 60 giorni dalla Visita 1. Durante la visita di selezione verranno eseguite le seguenti procedure:

Acquisire il consenso informato firmato

Assegnare al paziente un numero paziente

Acquisire una storia clinica, chirurgica e familiare

Registrare i dati demografici

Acquisire altezza, peso e indice di massa corporea

Acquisire i segni vitali (pressione sanguigna sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura corporea)

Acquisire un elettrocardiogramma a 12 derivazioni

Valutare i criteri di inclusione/esclusione

Ciò comprende procedure e campioni ematici (a digiuno) (p.es. hs-CRP, clearance della creatinina calcolata) necessari per determinare la categoria di rischio CV (v. criteri di inclusione)

Acquisire campioni ematici a digiuno per le prove chimiche ed ematologiche

Acquisire un campione ematico a digiuno per il profilo lipidico (TG, TC, HDL-C, LDL-C, non-HDL-C, VLDL-C)

Eseguire un test di gravidanza sulle urine sulle donne in età fertile

Registrare medicinali concomitanti

Dare istruzione al paziente di digiunare per almeno 10 ore prima della visita successiva



FUMERO S.r.l.

Visita di selezione (Visita 1.1)

Alcuni pazienti salteranno la Visita 1.1: i pazienti che si qualificano per la partecipazione allo studio dopo la Visita 1 perché soddisfano tutti i criteri di inclusione e nessuno dei criteri di esclusione, possono tornare al Sito di Ricerca per la Visita 2, per essere casualizzati e per iniziare il periodo di cura/proseguimento dello studio. Per questi pazienti, la Visita 2 avverrà subito dopo la Visita 1.

I pazienti che non si qualificano alla Visita 1, possono tornare al Sito di Ricerca per una seconda visita di riqualificazione (Visita 1.1), a discrezione del ricercatore. Alla Visita 1.1, verranno ripetute le procedure che hanno causato la mancata idoneità alla Visita 1. I pazienti saranno idonei per la casualizzazione dopo la Visita 1.1 se soddisfano tutti i criteri di inclusione e se non soddisfano più i criteri di esclusione. Se i pazienti vengono valutati alla Visita 1.1 e si qualificano per la casualizzazione sulla base delle procedure ripetute alla Visita 1.1, devono essere casualizzati entro 60 giorni dalla Visita 1.

Per alcuni pazienti, la Visita 1.1 sarà obbligatoria almeno 28 giorni dopo la Visita 1 per verificare l'idoneità. Si tratta di pazienti che alla Visita 1 hanno iniziato la cura con una statina, cambiato la loro statina, cambiato la dose giornaliera della loro statina, iniziato a eliminare i medicinali proibiti o iniziato un periodo di stabilizzazione con determinati medicinali (v. criteri di inclusione/esclusione per i dettagli). Uno qualsiasi di questi cambiamenti alla Visita 1 può condizionare i livelli di lipidi qualificanti e quindi i pazienti dovranno sottoporsi alla Visita 1.1 per determinare se si qualificano o meno sulla base dei requisiti dei livelli di lipidi (TG e LDL-C) determinati alla Visita 1. Alla Visita 1.1 verranno ripetute anche altre procedure che hanno causato la mancata idoneità alla Visita 1.

Durante la visita di selezione, verranno eseguite le seguenti procedure:

Acquisire i segni vitali (pressione sanguigna sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura corporea)

Valutare i criteri di inclusione/esclusione; verranno ripetute solo le valutazioni che hanno fatto ritenere il paziente non idoneo alla Visita 1.

Acquisire campioni ematici a digiuno per prove chimiche ed ematologiche. Verranno acquisiti solo i campioni che hanno fatto ritenere il paziente non idoneo alla Visita 1.

Acquisire un campione ematico a digiuno per il profilo lipidico (TG, TC, HDL-C, LDL-C, non-HDL-C, VLDL-C) se il paziente è stato ritenuto non idoneo alla Visita 1. Ciò comprende i pazienti che alla Visita 1 hanno iniziato una cura con una statina, cambiato la loro statina, cambiato la dose giornaliera della loro statina, iniziato a eliminare i medicinali proibiti o iniziato un periodo di stabilizzazione con determinati medicinali (v. criteri di inclusione/esclusione per i dettagli). A questi pazienti verrà raccolto durante la Visita 1.1 un campione ematico a digiuno per i valori di lipidi qualificanti (TG e LDL-C) e verranno valutati i criteri di inclusione di TG e LDL-C.

Registrare medicinali (o medicinale) concomitanti

Periodo di cura/proseguimento

Va fatto ogni sforzo per completare le visite di proseguimento durante i periodi finestra definiti.

Visita di casualizzazione (Visita 2; Giorno 0)

I pazienti qualificati torneranno al Sito di Ricerca per la Visita 2.

Alla Visita 2 verranno eseguite le seguenti procedure:

Eeguire un esame fisico

Acquisire il peso

Acquisire i segni vitali (pressione sanguigna sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura corporea)

Misurare il girovita (uno dei fattori per diagnosticare una sindrome metabolica)

Acquisire un elettrocardiogramma a 12 derivazioni

Valutare i criteri di inclusione/esclusione

Acquisire campioni ematici a digiuno per:

Prove chimiche ed ematologiche

Profilo lipidico (al basale)

Saggi di bioindicatori (al basale)

Esame genetico (campione ematico facoltativo)

Archiviazione (in Paesi e in Siti approvati da IRB/IEC e a seconda dalle normative nazionali)

Eeguire un test di gravidanza sulle urine sulle donne in età fertile (deve essere negativo per la casualizzazione)

Dispensare il farmaco in studio e registrare il numero di casualizzazione

Dare istruzioni al paziente di come assumere il farmaco in studio

Somministrare il farmaco in studio - Nota: il farmaco in studio deve essere assunto per via orale con cibo dopo la raccolta di tutti i campioni ematici a digiuno

Valutare e registrare eventi avversi

Registrare medicinali (o medicinale) concomitanti

Dare istruzione al paziente di:

Portare con sé tutto il materiale dello studio alla visita successiva

Non assumere il farmaco in studio la mattina della loro visita successiva

Digiunare per ≥ 10 ore prima della visita successiva

Visita 3 (Giorno 120; ~4 mesi)

I pazienti torneranno al Sito di Ricerca per la Visita 3 il Giorno 120 ± 10 giorni.

Verranno eseguite le seguenti procedure:

Eeguire un esame fisico

Acquisire il peso

Acquisire i segni vitali (pressione sanguigna sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura corporea)

Acquisire campioni ematici a digiuno per:

Prove chimiche ed ematologiche

Profilo lipidico

Verificare l'aderenza al farmaco in studio in base al numero di capsule non utilizzate; discutere e consigliare i pazienti sull'aderenza al farmaco, se necessario

Somministrare il farmaco in studio - Nota: il farmaco in studio deve essere assunto per via orale con cibo dopo la raccolta di tutti i campioni ematici a digiuno

Valutare e registrare eventi di efficacia

Valutare e registrare eventi avversi

Registrare medicinali concomitanti

Dare istruzione al paziente di:

Portare con sé tutto il materiale dello studio alla visita successiva

Non assumere il farmaco in studio la mattina della loro visita successiva

Digiunare per ≥ 10 ore prima della visita successiva

Visite 4, 5, 6 e 7

Alla Visita 4: Giorno 360 ± 10 ; Visita 5: Giorno 720 ± 10 ; Visita 6: Giorno 1080 ± 10 ; e Visita 7:

Giorno 1440 ± 10 , verranno eseguite le seguenti procedure:

Eeguire un esame fisico

Acquisire il peso

Acquisire i segni vitali (pressione sanguigna sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura corporea)

Misurare il girovita (preso solo alla Visita 5)

Acquisire un elettrocardiogramma a 12 derivazioni

Acquisire campioni ematici a digiuno per:

Prove chimiche ed ematologiche

Profilo lipidico

Saggi bioindicatori (presi solo alla Visita 5)

Archiviazione (in Paesi e in Siti approvati da IRB/IEC e dipendenti dalle normative nazionali)

Verificare l'aderenza al farmaco in studio in base al numero di capsule non utilizzate; discutere e consigliare i pazienti sull'aderenza al farmaco, se necessario

Somministrare il farmaco in studio - Nota: il farmaco in studio deve essere assunto per via orale col cibo dopo la raccolta di tutti i campioni ematici a digiuno

Valutare e registrare eventi di efficacia

Valutare e registrare eventi avversi

Registrare medicinali concomitanti

Dare istruzione al paziente di:

Portare con sé tutto il materiale dello studio alla visita successiva

Non assumere il farmaco in studio la mattina della loro visita successiva

Digiunare per ≥ 10 ore prima della visita successiva

Visite aggiuntive

La data di fine studio è prevista per il Giorno 1800, ma la data di fine effettiva dipenderà dalla determinazione della data di fine studio da parte del DMC. La data di fine studio viene determinata quando si sono verificati circa 1612 eventi di efficacia primari. Se la data di fine effettiva dello studio è successiva alla data di fine prevista, saranno programmate visite aggiuntive tra la Visita 7 e l'ultima visita con un massimo di 360 ± 10 giorni tra le visite. Se la data di fine effettiva dello studio è prima della data di fine prevista, si eseguiranno meno visite e l'ultima visita (v. Sezione 6.1.2.5) verrà eseguita prima.

Nelle visite aggiuntive verranno eseguite le stesse procedure elencate nella Sezione 6.1.2.3. Indipendentemente dal numero di visite aggiuntive, dopo che il DMC avrà stabilito la data di fine studio, ci sarà un'ultima visita con le procedure elencate nella Sezione 6.1.2.5.



FUMERO S.r.l.

Ultima visita - Fine dello studio

Tutti i pazienti completeranno lo studio contemporaneamente (entro una finestra di 30 giorni dalla data di fine studio), indipendentemente dalla data in cui sono stati casualizzati. La data di fine studio è pianificata per il Giorno 1800, ma la data di fine effettiva dipenderà dalla determinazione della data di fine studio quando si saranno verificati circa 1612 eventi di efficacia primari (sperimentazione guidata dagli eventi). Per ogni paziente, l'ultima visita può avvenire entro 30 giorni dalla data di fine effettiva dello studio. Tuttavia, per gli esiti di efficacia basati su eventi CV, nelle analisi di efficacia saranno compresi solo gli eventi che si verificheranno entro, e compresa, la data di fine effettiva dello studio prevista.

È richiesta una visita di proseguimento finale per tutti i pazienti. Nei rari casi in cui non possa avvenire una visita di proseguimento finale entro il lasso di tempo dei 30 giorni successivi alla data di fine studio, qualsiasi tentativo di contattare il paziente deve essere registrato su un modulo di contatto speciale, fino a quando/a meno che non si acquisiscano adeguate informazioni.

All'Ultima Visita verranno eseguite le seguenti procedure:

Eeguire un esame fisico

Acquisire il peso

Acquisire i segni vitali (pressione sanguigna sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura corporea)

Misurare il girovita

Acquisire un elettrocardiogramma a 12 derivazioni

Acquisire campioni ematici a digiuno per:

Prove chimiche ed ematologiche

Profilo lipidico

Saggi di bioindicatori

Archiviazione (in Paesi e in Siti approvati da IRB/IEC e dipendenti dalle normative nazionali)



FUMERO S.r.l.

Determinare l'aderenza al farmaco in studio in base al numero di capsule non utilizzate

Valutare e registrare eventi di efficacia

Valutare e registrare eventi avversi

Registrare medicinali (o medicinale) concomitanti

Contatto telefonico di proseguimento

Il personale del Sito contatterà telefonicamente ogni paziente nei seguenti giorni dello studio:

Giorno 60 \pm 3 giorni

Giorno 180 \pm 5 giorni

Giorno 270 \pm 5 giorni

Giorno 450 \pm 5 giorni

Giorno 540 \pm 5 giorni

Giorno 630 \pm 5 giorni

Giorno 810 \pm 5 giorni

Giorno 900 \pm 5 giorni

Giorno 990 \pm 5 giorni

Giorno 1170 \pm 5 giorni

Giorno 1260 \pm 5 giorni

Giorno 1350 \pm 5 giorni

Giorno 1530 \pm 5 giorni

Giorno 1620 \pm 5 giorni

Giorno 1710 \pm 5 giorni

Se il periodo di cura/proseguimento dello studio viene prolungato oltre la data di fine prevista (Giorno 1800), verranno effettuate ulteriori telefonate di proseguimento ogni 3 mesi \pm 5 giorni tra le visite aggiuntive. Se il periodo di cura/proseguimento dello studio è più breve della data di fine prevista, saranno necessarie meno telefonate di proseguimento.



FUMERO S.r.l.

Verrà fatto ogni tentativo per parlare con ogni paziente entro questo lasso di tempo.

Verranno raccolte dal paziente le seguenti informazioni:

Possibili esiti di efficacia correlati a eventi CV. Ai pazienti verrà chiesto di tornare al Sito di Ricerca per valutare eventuali esiti o eventi identificati.

Eventi avversi

Medicinali concomitanti

Indirizzo corrente e informazioni di contatto (aggiornare se è cambiato o sta per essere cambiato)

Ai pazienti verranno ricordati i seguenti punti:

Assumere il farmaco in studio secondo la posologia assegnata, con cibo

Quando tornare al Centro di Ricerca per la visita successiva

Portare il farmaco in studio non utilizzato alla visita successiva

Non assumere il farmaco in studio la mattina della loro visita successiva

Digiunare per almeno 10 ore prima della visita successiva

Procedure di laboratorio

Procedure cliniche di laboratorio

Tutte le determinazioni cliniche di laboratorio per la selezione e la sicurezza verranno eseguite da un laboratorio clinico certificato, sotto la supervisione del finanziatore o di un suo delegato.

Quando possibile e appropriato, i campioni per le procedure cliniche di laboratorio verranno raccolti dopo un digiuno di almeno 10 ore. Ai fini di questo studio, il digiuno è definito come niente per bocca tranne acqua (e ogni medicinale essenziale).

Il ricercatore deve verificare e firmare tutti i risultati delle prove di laboratorio. Alla selezione, i pazienti che hanno valori di laboratorio fuori dai limiti di esclusione specificati nei criteri di esclusione potrebbero non essere arruolati nello studio (i pazienti possono essere considerati per lo studio se i valori vengono classificati come non clinicamente significativi dal



FUMERO S.r.l.

ricercatore). Dopo la casualizzazione, il ricercatore verrà informato se i valori di laboratorio sono fuori dal loro intervallo normale. In questo caso, al ricercatore sarà richiesto di condurre procedure di proseguimento clinicamente appropriate.

Prove di laboratorio di sicurezza

Le prove di laboratorio di sicurezza comprendono:

Ematologia con emocromo completo (CBC), tra cui RBC, emoglobina (Hgb), ematocrito (Hct), conta dei globuli bianchi (WBC), differenziale dei globuli bianchi e conta piastrinica

Pannello biochimico, comprendente proteine totali, albumina, fosfatasi alcalina, alanina amminotransferasi (ALT/SGPT), aspartato amminotransferasi (AST/SGOT), bilirubina totale, glucosio, calcio, elettroliti (sodio, potassio, cloruro), azoto ureico nel sangue (BUN), creatinina sierica, acido urico, creatina chinasi e HbA1c.

Profilo lipidico a digiuno

Il pannello lipidico a digiuno comprende: TG, TC, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C e VLDL-C.

In tutte le visite, l'LDL-C verrà calcolato usando l'equazione di Friedewald. Alla Visita 1 e alla Visita 1.1 verrà usato LDL-C diretto se nella stessa visita TG >400 mg/dl (4,52 mmol/L). Questi valori di LDL-C verranno usati per la valutazione del criterio di inclusione di LDL-C (misurazioni di qualificazione di LDL-C per la casualizzazione) e per la valutazione dei cambiamenti nella terapia con statine quando l'LDL-C non sia in obiettivo. In tutte le restanti visite (eccetto la Visita 2 e la Visita 4) LDL-C verrà misurato tramite Colesterolo LDL Diretto o Ultracentrifugazione Preparativa, se alla stessa visita TG >400 mg/dl (4,52 mmol/L). Inoltre, indipendentemente dai livelli di TG, alla Visita 2 (0 mesi di proseguimento, al basale) e alla Visita 4 (12 mesi di proseguimento), l'LDL-C verrà misurato mediante ultracentrifugazione preparativa. Queste misurazioni di LDL-C per ultracentrifugazione preparativa verranno usate nell'analisi statistica, compreso il calcolo della variazione percentuale rispetto al basale (1 anno vs basale).

Esami genetici



FUMERO S.r.l.

Un campione ematico a digiuno verrà conservato per futuri esami genetici a discrezione del finanziatore. Le specifiche di questo esame saranno determinate in un secondo momento. Questo campione è facoltativo, in quanto le normative locali potrebbero vietare la raccolta o la spedizione di campioni genetici al di fuori del Paese, oppure i pazienti potrebbero non acconsentire.

La ricerca sugli esami genetici cercherà collegamenti tra i geni e determinate malattie, comprese le loro cure (o cura) quali medicinali e cure mediche. I campioni ematici saranno raccolti nel Centro di Studio con i normali laboratori richiesti dal protocollo. Ciascuna provetta di paziente col campione per esame genetico verrà etichettata solo con il numero di paziente. Il Sito manterrà un elenco di identificazione del codice soggetto per riferimento incrociato. Il numero di paziente non contiene nessuna informazione identificabile (p.es. iniziali del paziente, data di nascita, ecc.). I campioni non analizzati verranno conservati congelati dal finanziatore per un periodo fino a 2 anni dopo la fine dello studio, momento in cui verranno distrutti. Se i campioni vengono sottoposti a prova, i risultati non verranno riferiti al paziente, ai genitori, ai parenti o al medico curante e non verranno registrati nelle cartelle cliniche del paziente. Non ci saranno contatti di proseguimento con i Siti o co-pazienti riguardo a questo campione. Il soggetto può revocare il proprio consenso all'esame genetico in qualsiasi momento fino all'analisi, anche dopo che sia stato acquisito il campione. Il soggetto può notificare al Sito per iscritto che ritira il proprio consenso alla parte di esame genetico dello studio e sarà documentato dal Sito nella tabella del soggetto, nonché acquisito nel CRF. Il laboratorio verrà avvisato di prelevare il campione e distruggerlo.

Saggi di bioindicatori

I saggi di bioindicatori comprendono: hs-CRP, Apo B e hsTnT.

Prove di laboratorio aggiuntive

Ulteriori prove di laboratorio comprendono:

Un test di gravidanza sulle urine verrà somministrato a donne in età fertile in determinate visite,



FUMERO S.r.l.

come elencato nel programma delle procedure (Tabella 1). I test di gravidanza sulle urine verranno eseguiti presso il Sito di Ricerca, usando corredi di prova commercializzati, o presso un laboratorio clinico certificato.

Un campione ematico a digiuno (12 ml) per l'archiviazione. Questo campione verrà raccolto solo nei Siti in Paesi dove è consentito dalle normative locali e nei Siti per i quali è approvato da IRB o IEC. Il plasma del campione archiviato verrà conservato congelato in 2 frazioni uguali separate e verrà usato a discrezione del finanziatore per eseguire le analisi ripetute descritte nel protocollo o per eseguire altre prove relative alla salute cardiovascolare.

Cieco dei risultati di laboratorio

Tutti i risultati di laboratorio sull'efficacia durante il periodo in doppio cieco dello studio saranno in cieco (valori non forniti) per pazienti, ricercatori, farmacisti e altro personale di supporto presso i Siti di Ricerca, personale e delegati del Finanziatore, somministratori dello studio e personale presso l'organizzazione (od organizzazioni) e fornitori che gestiscono e/o supportano lo studio, ad eccezione del personale di laboratorio che conduce i saggi. Per garantire la sicurezza del paziente, i valori hsTnT verranno riferiti al Sito.

Contrassegno dei valori critici di laboratorio

I valori critici di laboratorio sono valori che potrebbero giustificare un intervento medico per evitare possibili danni a un paziente. I valori critici di laboratorio saranno definiti nel Manuale di laboratorio per lo studio e il Centro di ricerca verrà informato della manifestazione di un valore critico di laboratorio (critico alto o critico basso) mediante un'apposita annotazione (bandierina) nei risultati di laboratorio forniti ai Siti di Ricerca. Anche se i valori di laboratorio che fanno parte degli esiti di efficacia durante il periodo in doppio cieco dello studio non verranno forniti al Sito di Ricerca (v. Sezione 6.3.1.6), i Siti verranno informati quando il valore di TG di un campione di paziente è >1000 mg/dl (11,29 mmol/l) (valore di TG critico alto) o se i valori di LDL-C di un campione del paziente sono >130 mg/dl (3,37 mmol/l) (valore di LDL-C critico alto). Questi valori



FUMERO S.r.l.

critici alti dovranno essere confermati da una misurazione ripetuta (nuovo campione ematico a digiuno) entro 7 giorni. Verrà inoltre contrassegnato un valore di TG >2000 mg/dl (22,58 mmol/l), in modo che le azioni mediche appropriate possono essere avviate dal ricercatore il prima possibile.

Se è confermato che i valori di TG sono criticamente alti, i pazienti potrebbero sospendere il farmaco in studio con la possibilità di continuare lo studio. Il ricercatore deve usare il miglior giudizio clinico per ogni paziente, che potrebbe comprendere l'uso di medicinali approvati per abbassare i TG dopo che i pazienti abbiano interrotto il farmaco in studio.

Se è confermato che i valori di LDL-C sono criticamente alti, il ricercatore potrebbe dover intraprendere un'azione medica appropriata che potrebbe comprendere di: rafforzare/intensificare i cambiamenti dello stile di vita terapeutico (comprese dieta e attività fisica), aumentare la dose dell'attuale terapia con statine, aggiungere ezetimibe o prescrivere una statina più potente per abbassare l'LDL-C. Il ricercatore deve usare il miglior giudizio clinico per ogni paziente.

Procedure mediche

Storia clinica, chirurgica e familiare

Sarà raccolta la storia clinica, compresa la storia familiare e i dettagli relativi a ogni malattia e allergia, la data (o date) di insorgenza, lo stato delle condizioni attuali e il consumo di fumo e alcol, per tutti i pazienti.

Dati demografici

Per tutti i pazienti verranno raccolte informazioni demografiche, tra cui giorno, mese e anno di nascita, razza e sesso.

Segni vitali

I segni vitali comprendono pressione sanguigna sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura corporea. La pressione sanguigna verrà misurata usando un processo standardizzato:

Il paziente deve sedersi per ≥ 5 minuti con i piedi appoggiati sul pavimento e il braccio di misurazione supportato in modo che il punto medio del bracciale del manometro sia a livello del cuore.

Usare uno sfigmomanometro a mercurio o un dispositivo automatico per la pressione sanguigna con un bracciale di dimensioni adeguate, con la camera d'aria centrata sull'arteria brachiale.

La pressione sanguigna deve essere registrata al più vicino segno di 2 mmHg sul manometro o al più vicino numero intero su un dispositivo automatico. Deve essere ripetuta una lettura di pressione sanguigna 1-2 minuti più tardi e anche la seconda lettura deve essere registrata al più vicino segno di 2 mmHg.

Esame fisico

Un esame fisico deve comprendere documentazione sorgente su aspetto generale, pelle e valutazioni specifiche su testa e collo, cuore, polmoni, addome, estremità e neuromuscolari.

Altezza, peso e indice di massa corporea

Verranno misurati altezza e peso. La misurazione del peso deve essere eseguita con il paziente vestito con indumenti da interno, senza scarpe e con la vescica vuota.

Girovita

Il girovita verrà misurato con un metro a nastro, come segue: iniziare dalla parte superiore dell'osso iliaco, poi girare il metro a nastro tutto intorno - all'altezza dell'ombelico. Assicurarsi che il metro aderisca, ma senza comprimere la pelle, e che sia parallelo al pavimento.

I pazienti non devono trattenere il respiro durante la misurazione del girovita.

Elettrocardiogramma (ECG)

Verranno acquisiti annualmente ECG (ordinari a 12 derivazioni). Il personale del Sito deve provare in ogni modo a eseguire l'ECG di un paziente usando la stessa apparecchiatura ad ogni visita. Gli ECG verranno verificati dal Sito per la rivelazione di IM silente. Gli IM silenti verranno

inviati per un giudizio di evento.

CURA E RESTRIZIONI

Cura

Regime di cura, dosaggio e durata

I pazienti idonei allo studio verranno assegnati in modo casuale a uno dei 2 gruppi di cura nel Giorno 0. I pazienti di ciascun gruppo riceveranno 4 g/giorno di AMR101 o di placebo per un massimo di 4,75 anni (durata di cura mediana pianificata di 4 anni), secondo la Tabella 2.

La dose giornaliera del farmaco in studio è di 4 capsule al giorno, assunte come due capsule due volte al giorno (2 capsule somministrate due volte al giorno).

Tabella 2. Programma di dosaggio durante il periodo di cura

| Gruppo di cura | Dose giornaliera | Numero di capsule al giorno |
|----------------|------------------|-------------------------------------|
| 1 | 4g | 4 capsule di AMR101 1000 mg |
| 2 | Placebo | 4 capsule di placebo corrispondente |

Ai pazienti verrà data istruzione di assumere il farmaco in studio col cibo (ossia durante o alla fine dei pasti mattutini e serali). Nei giorni in cui i pazienti hanno una visita di studio programmata, la dose giornaliera del farmaco in studio verrà somministrata dal personale del Sito col cibo fornito dal Sito, dopo la raccolta di tutti i campioni ematici a digiuno. Ai fini di questo studio, il digiuno è definito come niente per bocca, tranne acqua (e ogni medicinale essenziale), per almeno 10 ore.

Assegnazione della cura

Numero identificativo

Verrà stabilito un numero univoco identificativo di paziente (numero paziente) per ciascun paziente in ciascun Sito. Il numero paziente verrà usato per identificare il paziente durante lo

studio e verrà inserito in tutta la documentazione. Se un paziente non è idoneo a ricevere la cura o se un paziente interrompe lo studio, il numero paziente non può essere riassegnato a un altro paziente. Il numero paziente verrà usato per assegnare i pazienti a uno dei 2 gruppi di cura secondo il programma di casualizzazione.

Casualizzazione del farmaco

Solo i pazienti qualificati che soddisfano tutti i criteri di inclusione e nessuno dei criteri di esclusione verranno casualizzati e riceveranno il farmaco in studio a partire dalla Visita 2 (Giorno 0). I pazienti idonei verranno assegnati in modo casuale a uno dei 2 gruppi di cura. La casualizzazione sarà stratificata per categoria di rischio CV, uso di ezetimibe e per regione geografica (Paesi occidentalizzati, dell'Europa orientale e dell'Asia-Pacifico) (v. Sezione 3.10). Il 70% circa dei pazienti casualizzati rientrerà nella categoria di rischio CV 1, compresi i pazienti con CVD accertata e il 30% circa dei pazienti casualizzati rientrerà nella categoria di rischio CV 2, compresi i pazienti con diabete e almeno un fattore di rischio, ma nessuna CVD accertata. L'arruolamento di pazienti di una categoria di rischio CV verrà interrotta quando verrà raggiunto il numero pianificato di pazienti in quella categoria di rischio.

Apertura del cieco per emergenza

In caso di emergenza, quando la conoscenza dell'assegnazione di cura del paziente è indispensabile per la gestione clinica o il benessere del paziente, il ricercatore può richiedere l'apertura del cieco per la cura del paziente. Prima di aprire il cieco per l'assegnazione di cura individuale del paziente, il ricercatore deve valutare la relazione tra un evento avverso e la somministrazione del farmaco in studio (Sì o No). Se si rompe il cieco per qualsiasi motivo, il ricercatore deve registrare la data e il motivo della rottura del cieco sull'apposito modulo di segnalazione del caso (CRF) e sui documenti sorgente.

Controllo dell'aderenza al farmaco

Si raccomanda che, salvo insorgenza di chiare controindicazioni, i pazienti siano fortemente



FUMERO S.r.l.

incoraggiati ad aderire al loro regime di cura con il farmaco in studio per la durata della sperimentazione. Eventuali interruzioni della terapia devono, se possibile, essere brevi (p.es. <4 settimane) e solo per ragioni indicate clinicamente, quali eventi avversi. Si scoraggeranno il più possibile le interruzioni. Qualsiasi interruzione deve basarsi su validi motivi clinici.

Per ogni paziente, deve essere acquisita ad ogni visita programmata una valutazione dell'aderenza al regime di cura con il farmaco in studio. Il farmaco in studio verrà erogato in quantità superiori a quelle richieste per lo studio. Ai pazienti verrà data istruzione di restituire tutto il medicinale in studio non utilizzato alla visita successiva. Ad ogni visita sarà valutata l'aderenza al regime del farmaco in studio, contando le capsule non utilizzate. Verranno valutate le discrepanze, e verranno discusse con ciascun paziente per valutare l'aderenza al farmaco. Se l'aderenza al farmaco è insoddisfacente, il paziente verrà consigliato riguardo l'importanza dell'aderenza al regime di dosaggio. Alla fine dello studio, verrà determinata l'aderenza al medicinale in studio finale mediante conteggio delle capsule non utilizzate.

Restrizioni dello studio

Medicinali concomitanti durante il periodo di cura/proseguimento

Eventuali medicinali somministrati durante il periodo di studio devono essere documentati sul CRF dei medicinali concomitanti. I pazienti non devono non aver assunto alcun agente sperimentale nei 90 giorni precedenti la selezione. I pazienti non possono partecipare a nessun'altra sperimentazione di farmaco sperimentale mentre partecipano a questo studio.

I seguenti medicinali e integratori alimentari alteranti i lipidi, non correlati al farmaco in studio, non statine, e alimenti, sono proibiti durante lo studio (dalla Visita 1 fino a dopo l'ultima visita-fine dello studio), salvo validi motivi clinici in Pazienti ODIS:

niacina >200 mg/giorno;

fibrati;

medicinali con acidi grassi omega-3 soggetti a prescrizione;

integratori alimentari contenenti acidi grassi omega-3 (p.es. semi di lino, pesce, krill o oli di alghe);

sequestranti degli acidi biliari;

ciclofosfamide;

retinoidi sistemici

Se uno qualsiasi di questi prodotti venisse usato durante il periodo di cura/proseguimento dello studio, dovrebbe essere per validi motivi clinici in Pazienti ODIS e deve essere documentato nel CRF dei medicinali concomitanti. Se il paziente ODIS accetta di riprendere il medicinale in studio, deve interrompere l'uso del medicinale escluso.

Gli alimenti arricchiti con acidi grassi omega-3 sono fortemente sconsigliati dopo la Visita 1 per la durata dello studio (non valido solo per i Paesi Bassi o il Canada. Pertanto, tutti i centri nei Paesi Bassi e in Canada devono ignorare questa richiesta).

I seguenti prodotti sono consentiti: statine, ezetimibe e prodotti erboristici e integratori alimentari non contenenti acidi grassi omega-3.

Statine:

Deve essere proseguita la stessa statina alla stessa dose fino alla fine dello studio, a meno che non sia ritenuto necessario dal punto di vista medico cambiare a causa di un evento avverso o di mancanza di efficacia (LOE). È preferibile che, se il fattore determinante è LOE, venga aggiunto ezetimibe alla dose esistente.

Il passaggio da una statina di marca alla versione generica della stessa statina è consentito in qualsiasi momento durante lo studio.

Le statine possono essere somministrate con o senza ezetimibe.

In base alla raccomandazione della FDA, simvastatina 80 mg può essere usata solo in pazienti che abbiano assunto questa dose per 12 mesi o più e non abbiano manifestato alcuna tossicità muscolare. (v. riferimento: Comunicazione sulla sicurezza dei farmaci della FDA: FDA



FUMERO S.r.l.

Drug Safety Communication: Ongoing safety review of high-dose Zocor (simvastatin) and increased risk of muscle injury. (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm>)

La modifica del tipo di statina o della dose di statina durante il periodo di cura/proseguimento dello studio deve essere effettuata solo per validi motivi clinici e deve essere documentata nel CRF.

Recupero di LDL-C:

Se il livello di LDL-C supera i 130 mg/dl (3,37 mmol/l) durante lo studio (misurazione iniziale e confermata da una seconda determinazione almeno 1 settimana dopo), il ricercatore può aumentare la dose della terapia con statine in corso oppure può aggiungere ezetimibe per abbassare l'LDL-C. Il ricercatore deve usare il miglior giudizio clinico per ogni paziente.

Non sono disponibili dati in merito alle potenziali interazioni tra etil-EPA e contraccettivi orali. Non esistono resoconti che suggeriscano che gli acidi grassi omega-3, compreso etil-EPA, diminuiscano l'efficacia dei contraccettivi orali.

Restrizioni per il paziente

A partire dalla visita di selezione, tutti i pazienti devono ricevere istruzione di astenersi dal consumo eccessivo di alcool, seguire una dieta raccomandata dal medico e mantenerla per tutta la durata dello studio. Un consumo eccessivo di alcool è in media >2 unità di alcool al giorno o bere 5 unità o più per gli uomini o 4 unità o più per le donne in un orario qualsiasi (abuso di alcool o ubriacatura episodici). Un'unità di alcool è definita come 12 once (350 ml) di birra, 5 once (150 ml) di vino o 1,5 once (45 ml) di alcool a 80 gradi per le bevande alcoliche.

PRODOTTO SPERIMENTALE

Materiale di sperimentazione clinica

Quanto segue sarà fornito dal finanziatore:

Capsule di AMR101 1000 mg

Capsule di placebo

Il finanziatore fornirà quantità di capsule di AMR101 1000 mg e capsule di placebo sufficienti a consentire il completamento dello studio. I numeri di lotto dei farmaci forniti saranno registrati nella relazione finale dello studio.

Verranno conservate registrazioni indicanti la ricezione e la dispensa di tutte le forniture di farmaci. Alla conclusione dello studio, eventuale farmaco in studio non utilizzato verrà distrutto.

Formulazioni farmaceutiche

Le capsule di AMR101 1000 mg e placebo (paraffina) sono fornite in capsule di gelatina oblunghe, riempite di liquido. Ogni capsula è riempita con un liquido trasparente (da incolore a color giallo pallido). Le capsule sono lunghe circa 25,5 mm, con un diametro di circa 9,5 mm.

Etichettatura e imballaggio

Il medicinale in studio sarà confezionato in flaconi di polietilene ad alta densità. L'etichettatura e l'imballaggio verranno eseguiti secondo le linee guida GMP e tutti i requisiti applicabili specifici del Paese. I flaconi saranno numerati per ogni paziente, in base al programma di casualizzazione. Il numero di casualizzazione del paziente, assegnato mediante IWR o da un delegato del finanziatore per lo studio (se non viene usato un sistema IWR), corrisponderà al numero sui flaconi. Il numero del flacone per ogni paziente verrà registrato nel sistema di acquisizione elettronica dei dati (EDC) per lo studio.

Procedure di dispensa e condizioni di conservazione

Procedure di dispensa

Alla Visita 2 (Giorno 0), verrà assegnato ai pazienti il farmaco in studio in base al loro gruppo di cura, determinato con il programma di casualizzazione. Una volta assegnati a un gruppo di cura, i pazienti riceveranno una scorta del farmaco in studio. Ad ogni visita, i pazienti porteranno le scorte di farmaco non utilizzato dispensate loro precedentemente. Dalle scorte di farmaco

assegnate a ciascun paziente, il personale del Sito somministrerà il farmaco mentre i pazienti si trovano nel Sito di Ricerca.

Il ricercatore o un delegato deve contattare il sistema IWR o un delegato del finanziatore per lo studio (se non viene usato alcun sistema IWR) quando sono necessarie sostituzioni del medicinale in studio non programmate.

Durante l'ultima visita durante il periodo di cura, i pazienti porteranno le scorte di farmaco non utilizzato, affinché il personale del Sito calcoli l'aderenza al farmaco in studio finale mediante conteggio delle capsule non utilizzate.

Condizioni di conservazione

Nei Siti di Ricerca, i farmaci in studio devono essere conservati a temperatura ambiente, da 68°F a 77°F (da 20°C a 25°C). Non lasciare che la temperatura di conservazione vada sotto i 59°F (15°C) o sopra gli 86°F (30°C). Conservare nella confezione originale.

I farmaci in studio devono essere conservati in una farmacia o in una struttura di immagazzinamento chiusa e sicura, accessibile solo alle persone autorizzate dal ricercatore a dispensare il farmaco. Il ricercatore o il delegato conserverà registrazioni accurate delle dispense. Alla conclusione dello studio, il personale del Sito di Studio renderà conto di tutto il farmaco in studio utilizzato e non utilizzato. Eventuale farmaco in studio non utilizzato verrà distrutto. Il ricercatore accetta di non dispensare il farmaco in studio ad alcun paziente, all'infuori dei pazienti che partecipano allo studio.

VALUTAZIONI DI EFFICACIA

Specifiche di variabili e procedure

L'esito primario e la maggior parte degli esiti secondari e terziari si basano su eventi clinici correlati a CVD e mortalità. Tutti gli eventi che si verificano tra la casualizzazione e la data di fine studio (compresa) devono essere registrati. Solo gli eventi giudicati verranno compresi nelle analisi finali. Ulteriori dettagli sulla valutazione degli eventi clinici e delle loro definizioni si

troveranno nell'atto costitutivo del CEC.

Esiti di efficacia

Esito di efficacia primario

Tempo dalla casualizzazione alla prima manifestazione della combinazione dei seguenti eventi clinici:

Morte CV,

IM non fatale (compreso IM silente; verranno eseguiti ECG ogni anno per la rivelazione di IM silenti),

Ictus non fatale,

Rivascolarizzazione coronarica

Ricovero per angina instabile, risultata mediante prove invasive/non invasive come causata da ischemia miocardica.

La prima manifestazione di uno qualsiasi di questi eventi vascolari indesiderati maggiori durante il periodo di proseguimento dello studio verrà inclusa nell'incidenza.

Esiti di efficacia secondari

L'esito di efficacia secondario chiave è:

Combinazione di morte per cause CV, IM non fatale, rivascolarizzazione coronarica, angina instabile risultata mediante prove invasive/non invasive come causata da ischemia miocardica e che richiede ricovero d'urgenza, ictus non fatale o CVD periferica che richiede intervento, angioplastica, intervento chirurgico di bypass o riparazione di aneurisma.

Altri esiti di efficacia secondari sono i seguenti (da sottoporre a prova in detto ordine):

Combinazione di mortalità totale, IM non fatale o ictus non fatale;

Combinazione di morte per cause CV, IM non fatale, rivascolarizzazione coronarica, angina instabile risultata mediante prove invasive/non invasive come causata da ischemia miocardica e che richiede ricovero d'urgenza, CVD periferica che richiede intervento, o aritmia cardiaca che



FUMERO S.r.l.

richiede ricovero;

Combinazione di morte per cause CV, IM non fatale, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile risultata mediante prove invasive/non invasive come causata da ischemia miocardica e che richiede ricovero d'urgenza;

Combinazione di morte per cause CV o IM non fatale;

Mortalità totale;

IM fatale e non fatale (compreso IM silente);

Rivascolarizzazione coronarica;

Ricovero per angina instabile risultata mediante prove invasive/non invasive come causata da ischemia miocardica;

Ictus fatale e non fatale.

Per gli esiti secondari che contano un singolo evento, verrà conteggiata in ciascun paziente la prima manifestazione di questo tipo di evento. Per gli esiti secondari che sono combinazioni di due o più tipi di eventi, verrà conteggiata in ciascun paziente la prima manifestazione di uno qualsiasi dei tipi di eventi compresi nella combinazione.

Esiti di efficacia terziari:

Il secondo, terzo, quarto e quinto evento CV maggiore di esito primario combinato. Il tipo di eventi (non fatali) può manifestarsi in qualsiasi ordine.

Esito primario in un sottogruppo di pazienti con diabete mellito;

Esito primario in un sottogruppo di pazienti con sindrome metabolica;

Nuova CHF, nuova CHF che conduce a ricovero, attacco ischemico transitorio, amputazione per CVD e rivascolarizzazione carotidea;

Rivascolarizzazione coronarica elettiva e rivascolarizzazione coronarica emergente;

Diabete di nuova insorgenza;

TG, TC, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, VLDL-C, apo B, hs-CRP e hsTnT a digiuno: effetto del

cambiamento rispetto al basale e durante la cura dei bioindicatori sugli esiti primari e secondari chiave;

Mortalità CV;

Aritmie cardiache che richiedono ricovero;

Arresto cardiaco;

Esplorare l'effetto di AMR101 su peso e girovita.

Per gli esiti terziari che contano un singolo evento, verrà conteggiata in ciascun paziente la prima manifestazione di questo tipo di evento. Per gli esiti terziari che sono combinazioni di due o più tipi di eventi, verrà conteggiata in ciascun paziente la prima manifestazione di uno qualsiasi dei tipi di eventi compresi nella combinazione (eccetto quando diversamente specificato, per il secondo, terzo, quarto e quinto evento CV maggiore).

VALUTAZIONI DI SICUREZZA

Specifiche di variabili e procedure

Le valutazioni di sicurezza comprenderanno eventi avversi, misurazioni cliniche di laboratorio (chimica, ematologia), ECG a 12 derivazioni, segni vitali (pressione sanguigna sistolica e diastolica, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura corporea) ed esame fisico come per le Procedure di studio/Tabella 1.

Alla Visita 1 verrà completata una storia clinica, chirurgica e familiare completa.

Tutti i risultati delle prove di laboratorio devono essere valutati dal ricercatore rispetto alla loro significatività clinica. Qualsiasi osservazione in occasione degli esami fisici o valore di laboratorio considerato dal ricercatore clinicamente significativo deve essere considerato un evento avverso.

Eventi avversi

Un evento avverso è definito come qualsiasi manifestazione medica indesiderata, che non ha necessariamente una relazione causale con il medicinale in sperimentazione. Un evento



FUMERO S.r.l.

avverso può quindi essere qualsiasi segno sfavorevole e/o non intenzionale (compreso un risultato di laboratorio anormale), sintomo o malattia temporaneamente associato all'uso di un prodotto medicinale sperimentale, correlato o meno al medicinale sperimentale. Tutti gli eventi avversi, tra cui problemi, reclami o sintomi osservati o riferito, devono essere registrati sul CRF appropriato. Ogni evento avverso deve essere valutato per durata, intensità e relazione causale con il medicinale in studio o altri fattori.

Gli eventi avversi, che comprendono le variabili delle prove cliniche di laboratorio, verranno sorvegliati dal momento del consenso informato fino al completamento della partecipazione allo studio. Ai pazienti deve essere data istruzione di segnalare al ricercatore gli eventuali eventi avversi che sperimentano. A partire dalla Visita 2, i ricercatori devono valutare gli eventi avversi a ogni visita e registrare l'evento sull'appropriato CRF degli eventi avversi.

Ove possibile, il ricercatore deve identificare una malattia o una sindrome specifica, piuttosto che i segni e sintomi associati individuali e registrarla sul CRF. Tuttavia, se un segno o sintomo osservato o riferito non è considerato dal ricercatore una componente di una specifica malattia o sindrome, deve essere registrato sul CRF come evento avverso separato.

Qualsiasi condizione medica presente quando un paziente viene selezionato o presente al basale, che non si deteriora, non deve essere segnalata come evento avverso. Tuttavia, condizioni o segni o sintomi medici presenti al basale e che cambiano gravità o serietà in qualsiasi momento durante lo studio devono essere segnalati come evento avverso.

Risultati di laboratorio anormali clinicamente significativi o altre valutazioni anormali rivelate durante lo studio o presenti al basale e significativamente peggiorate verranno riportate come eventi avversi o SAE. Il ricercatore eserciterà il proprio giudizio medico e scientifico nel decidere se un risultato di laboratorio anormale o altra valutazione anormale sia clinicamente significativo o meno.

Il ricercatore giudicherà la gravità (intensità) di ciascun evento avverso come lieve,



FUMERO S.r.l.

moderata o grave e classificherà inoltre ciascun evento avverso in base alla sua potenziale relazione con il farmaco in studio, usando le categorie Sì o No.

Gravità:

Lieve - Un evento che è di solito di natura transitoria e generalmente non interferisce con le normali attività.

Moderato - Un evento che è sufficientemente fastidioso da interferire con le normali attività.

Grave - Un evento invalidante con incapacità di lavorare o svolgere le normali attività o incapacità di lavorare o svolgere la normale attività quotidiana.

Valutazione di causalità:

La relazione di un evento avverso con la somministrazione del farmaco in studio deve essere valutata in base alle seguenti definizioni:

No (scollegato, non correlato, nessuna relazione) - Il decorso temporale tra la somministrazione del farmaco in studio e la manifestazione o il peggioramento dell'evento avverso esclude una relazione causale e si sospetta un'altra causa (farmaci concomitanti, terapie, complicazioni, ecc.).

Sì - Il decorso temporale tra la somministrazione del farmaco in studio e la manifestazione o il peggioramento dell'evento avverso è coerente con una relazione causale e non è possibile identificare altre cause (farmaci concomitanti, terapie, complicazioni, ecc.).

Devono essere considerati anche i seguenti fattori:

La sequenza temporale dalla somministrazione del medicinale in studio

L'evento deve manifestarsi dopo la somministrazione del medicinale in studio. Il periodo di tempo tra l'esposizione al medicinale in studio e l'evento deve essere valutato nel contesto clinico dell'evento.

Malattie sottostanti, concomitanti, intercorrenti

Ciascuna segnalazione deve essere valutata nel contesto della storia naturale e del decorso

della malattia in cura e di qualsiasi altra malattia il paziente possa avere.

Medicinali concomitanti

Devono essere esaminati gli altri medicinali che il paziente sta assumendo o la cura che il paziente riceve per determinare se qualcuno di essi possa essere riconosciuto come causa dell'evento in questione.

Schema di risposta noto per questa classe di medicinali in studio

I dati clinici e/o preclinici possono indicare se sia probabile o meno che una determinata risposta sia un effetto di classe.

Esposizione a stress fisici e/o mentali

L'esposizione a stress potrebbe indurre cambiamenti avversi nel paziente e fornire una spiegazione logica e migliore dell'evento.

La farmacologia e la farmacocinetica del medicinale in studio

Devono essere considerate le proprietà farmacologiche note del medicinale in studio (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione).

Eventi avversi inaspettati - Un evento avverso inaspettato è un evento avverso non riportato in precedenza o in cui la natura, la serietà, la gravità o il risultato non è coerente con l'attuale manuale del ricercatore.

Eventi avversi seri

Un evento avverso serio (SAE) è definito come un evento avverso che soddisfa uno dei seguenti criteri:

Determina morte

È potenzialmente mortale - Nota: il termine "potenzialmente mortale" nella definizione di "serio" si riferisce ad un evento in cui il paziente era in pericolo di morte al momento dell'evento. Non si riferisce ad un evento che ipoteticamente avrebbe potuto causare la morte se fosse stato più grave.



FUMERO S.r.l.

Richiede ricovero o prolungamento di ricovero esistente- Nota: in generale, il ricovero per la cura di una condizione (o di condizioni) preesistente che non è peggiorata rispetto al basale non è considerato evento avverso e non deve essere segnalato come SAE.

Determina disabilità/incapacità

È un'anomalia congenita/difetto alla nascita;

È un evento medico importante - Nota: eventi medici importanti che potrebbero non provocare la morte, mettere in pericolo la vita o richiedere ricovero possono essere considerati SAE quando, sulla base di un giudizio medico appropriato, possono mettere in pericolo il paziente e possono richiedere un intervento medico o chirurgico per evitare uno dei risultati sopra elencati. Esempi di tali eventi medici comprendono broncospasmo allergico che richiede una cura intensiva in un pronto soccorso o a casa, discrasie ematiche o convulsioni che non determinano ricovero, o sviluppo di farmaco-dipendenza.

In base al progetto di questo studio, i SAE che sono eventi di esito verranno registrati solo per la determinazione dell'esito e non acquisiti come SAE. L'intenzione è che gli eventi di esito non vengano segnalati all'IRB come SAE, a meno che l'IRB non richieda che vengano segnalati. I ricercatori devono informare specificamente il loro ente/IRB di questo piano e confermare se vogliono o meno che gli eventi di esito vengano segnalati. Previo accordo con la US FDA, anche questi esiti non saranno segnalati alla US FDA come SAE; verranno invece segnalati come eventi di esito. A seguito di giudizio, se viene determinato che l'evento non soddisfa i criteri per un evento, l'evento verrà valutato come SAE, partendo da quel giorno come Giorno 0.

Segnalazione di eventi avversi seri - Procedura per i ricercatori

Segnalazioni iniziali

Tutti i SAE che si verificano dal momento del consenso informato fino a 28 giorni dopo l'ultima somministrazione del medicinale in studio devono essere segnalati al finanziatore o al delegato entro 24 ore dalla conoscenza dell'evento (questo si riferisce a qualsiasi evento avverso



FUMERO S.r.l.

che soddisfi uno qualsiasi dei suddetti criteri gravi). Saranno segnalati al finanziatore o al delegato anche i SAE che il ricercatore considera correlati al medicinale in studio, che si verificano dopo il periodo di proseguimento di 28 giorni.

Il ricercatore è tenuto a presentare i risultati SAE all'Institutional Review Board (IRB) o al Comitato etico indipendente (IEC) in conformità con i requisiti locali. Tutti i ricercatori coinvolti in studi che usano lo stesso medicinale sperimentale (IMP) riceveranno qualsiasi segnalazione di Sospetta Inaspettata Reazione Avversa Seria (SUSAR) per la successiva trasmissione al loro IRB locale, come richiesto. Tutti i rapporti inviati ai ricercatori saranno in cieco.

Inoltre, le agenzie di regolamentazione verranno informate dei SAE sulla base dei requisiti delle normative e delle leggi specifiche della giurisdizione normativa.

Segnalazioni di proseguimento

Il ricercatore deve continuare a seguire il paziente fino a quando il SAE non si sia attenuato, o fino a quando la condizione non diventi di natura cronica, si stabilizzi (in caso di compromissione permanente) o il paziente muoia. Entro 24 ore dal ricevimento delle informazioni di proseguimento, il ricercatore deve aggiornare elettronicamente il modulo SAE nel sistema EDC per lo studio e trasferire qualsiasi documentazione a supporto (p.es. risultati di prove di laboratorio, riepilogo di dimissione del paziente o risultati di autopsia) al finanziatore o al delegato, via fax o e-mail.

Segnalazione da parte del finanziatore

IRB e IEC verranno informate dei SUSAR, secondo i requisiti locali. Verrà aperto il cieco dei casi ai fini della segnalazione, se necessario.

Esposizione in utero durante le sperimentazioni cliniche

Se una paziente rimane incinta durante lo studio, il ricercatore deve segnalare la gravidanza al finanziatore o al delegato entro 24 ore dalla notifica. Il finanziatore o il delegato inoltrerà quindi al ricercatore il modulo di esposizione in utero, per il completamento.



FUMERO S.r.l.

La paziente deve essere seguita dal ricercatore fino a completamento della gravidanza. Se la gravidanza termina per qualsiasi motivo prima della data prevista, il ricercatore deve avvisare il finanziatore o il delegato. Al termine della gravidanza, il ricercatore documenterà l'esito della gravidanza. Se l'esito della gravidanza soddisfa i criteri per la classificazione immediata come SAE (ossia, complicanza postpartum, aborto spontaneo, parto di feto morto, morte neonatale o anomalia congenita), il ricercatore deve seguire le procedure per la segnalazione di un SAE.

INTERRUZIONE DELLA CURA/RECESSO DEL PAZIENTE

I pazienti possono ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento e per qualsiasi motivo. Anche la somministrazione del farmaco in studio può essere interrotta in qualsiasi momento, a discrezione del ricercatore. In ogni caso si deve continuare il proseguimento per quanto riguarda efficacia e sicurezza.

Motivi per l'interruzione anticipata del farmaco in studio

La sospensione del farmaco in studio deve essere evitata il più possibile, ma può essere eseguita per uno dei seguenti motivi:

Il paziente ritira il consenso o richiede l'interruzione anticipata dallo studio per qualsiasi motivo. I pazienti devono essere incoraggiati a continuare a partecipare allo studio per l'intera durata dello studio anche se scelgono di non assumere più il medicinale in studio.

Manifestazione di un evento avverso clinico o di laboratorio, grave o non grave, a discrezione del ricercatore. Il finanziatore o il delegato devono essere informati se un paziente interrompe a causa di un evento avverso o di un'anomalia di laboratorio. Si raccomanda che, salvo insorgenza di chiare controindicazioni, i pazienti vengano fortemente incoraggiati ad aderire al loro regime di cura con il farmaco in studio per la durata della sperimentazione. Eventuali interruzioni della terapia devono, se possibile, essere brevi (ad es. <4 settimane) e solo per ragioni indicate clinicamente, quali eventi avversi. Quelli che seguono devono essere considerati motivi di interruzione:



FUMERO S.r.l.

ALT >3x ULN e bilirubina >1,5x ULN

ALT >5x ULN

ALT >3x ULN e manifestazione o peggioramento di epatite

ALT >3x ULN persistente per >4 settimane

ALT >3x ULN e non può essere seguito settimanalmente per 4 settimane

Qualsiasi condizione medica o circostanza personale che, a giudizio del ricercatore, esponga il paziente a rischio se continua lo studio, o precluda l'adesione al protocollo.

Il finanziatore interrompe lo studio.

Valore di TG contrassegnato come criticamente alto, ossia >1000 mg/dl (11,29 mmol/l) e confermato come criticamente alto da una misurazione ripetuta (nuovo campione ematico a digiuno) entro 7 giorni. In questo caso, si può sospendere il farmaco in studio ad un paziente (con la possibilità di rimanere ODIS) e si possono (ri)cominciare altri medicinali alteranti i lipidi. Se il valore di TG è contrassegnato come >2000 mg/dl (22,58 mmol/l), adeguate azioni mediche possono essere prese il prima possibile dal ricercatore.

Non è considerata motivo valido per l'interruzione del farmaco in studio la manifestazione di un evento di esito secondo il giudizio del ricercatore.

I pazienti la cui cura con il medicinale in studio sia stato interrotto anticipatamente e che non abbiano revocato il consenso, resteranno nello studio e verranno sorvegliati fino alla fine dello studio. I pazienti che proseguono lo studio dopo l'interruzione indefinita della terapia saranno caratterizzati come Fuori dal Farmaco Dentro lo Studio (ODIS). Ai pazienti ODIS deve essere chiesto di tornare al Sito di Studio per una visita intermedia, una volta che il paziente sia stato senza farmaco in studio per >30 giorni. Le procedure di questa visita sono coerenti con quelle della Visita 5. Salvo controindicazioni, i pazienti avranno anche la scelta di riprendere il medicinale in studio in qualsiasi momento, una volta caratterizzati come ODIS.

Il motivo della sospensione o interruzione del farmaco in studio verrà registrato sul CRF.

Proseguimento dopo interruzione anticipata del farmaco in studio/mancato proseguimento

I pazienti che interrompono anticipatamente il farmaco in studio non devono essere sostituiti.

Tutti i pazienti casualizzati devono essere seguiti secondo il diagramma di flusso dello studio, fino alla data di fine studio o alla morte, indipendentemente dal fatto che interrompano anticipatamente il farmaco in studio o meno. Fino alla data di fine studio verrà registrato qualsiasi evento che si verifichi dopo l'interruzione anticipata del farmaco in studio.

Al fine di seguire lo stato medico dei pazienti, specialmente quando abbiano interrotto lo studio, i ricercatori sono incoraggiati ad acquisire informazioni dal medico di base del paziente (medico o qualsiasi altro fornitore di cure mediche). Ai ricercatori è inoltre richiesto di cercare il più possibile di ricontattare quei pazienti alla fine della sperimentazione, per acquisire almeno il loro stato vitale e il loro stato rispetto all'esito primario e quindi di evitare perdita di proseguimenti per la valutazione di efficacia.

Se i pazienti vengono persi nel proseguimento, il CRF deve essere completato fino all'ultima visita o contatto.

STATISTICHE

Popolazioni di analisi

Popolazione casualizzata

La popolazione casualizzata comprenderà tutti i pazienti che firmano il modulo di consenso informato e a cui viene assegnato un numero di casualizzazione alla Visita 2 (Giorno 0).

Popolazione Intent-to-Treat

La popolazione Intent-to-Treat (ITT) sarà composta da tutti i pazienti casualizzati che assumono almeno una dose di farmaco in studio. La popolazione ITT è la popolazione di analisi primaria. Tutte le analisi di efficacia verranno eseguite sulla popolazione ITT.

Popolazione per-protocol



FUMERO S.r.l.

La popolazione per-protocol (PP) comprenderà tutti i pazienti ITT senza deviazioni importanti dal protocollo e che hanno avuto un'aderenza al farmaco in studio $\geq 80\%$ durante la cura (fino alla sospensione, per i pazienti il cui cura è terminata anticipatamente). L'analisi di efficacia per-protocol per eventi CV sarà limitata al tempo di farmaco in studio per ciascun paziente più i 30 giorni successivi.

Popolazione di sicurezza

Tutte le analisi di sicurezza verranno condotte in base alla popolazione di sicurezza, che è definita come tutti i pazienti casualizzati che ricevono almeno una dose del farmaco in studio. Corrisponde alla popolazione ITT.

Metodi statistici

Le variabili di sicurezza e di efficacia verranno analizzate usando metodi statistici appropriati, da descrivere in dettaglio in un piano di analisi statistica (SAP) separato. Il SAP verrà perfezionato prima dell'apertura del cieco dello studio.

Disposizione del paziente e caratteristiche demografiche/al basale

Verranno elencati il numero di pazienti sottoposti a selezione, il numero di pazienti casualizzati per gruppo di cura (popolazione casualizzata) e il numero di pazienti nelle popolazioni ITT e PP per gruppo di cura.

Per i pazienti casualizzati che hanno interrotto la cura con il farmaco in studio, verrà elencato e riassunto per gruppo di cura il motivo principale dell'interruzione.

Verranno fornite le statistiche riassuntive (media, deviazione standard, mediana, minimo e massimo) per gruppo di cura per caratteristiche demografiche (p.es. età, sesso, razza ed etnia) e caratteristiche basali (p.es. peso corporeo, altezza e indice di massa corporea) nelle popolazioni ITT e PP.

Verranno confrontati i dati demografici e le caratteristiche basali tra i gruppi di cura per la popolazione ITT e PP. Le differenze nelle caratteristiche demografiche e basali verranno sottoposte

a prova usando un test chi quadrato (per variabili categoriali) o un'analisi a una via del modello di varianza con trattamento come fattore (per variabili continue). I valori di p verranno usati come statistiche descrittive, principalmente come valutazione dell'adeguatezza della casualizzazione.

Esposizione e aderenza al medicinale in studio

L'aderenza finale al farmaco in studio verrà calcolata come percentuale di dosi assunte rispetto alle dosi programmate per l'assunzione. L'aderenza percentuale complessiva verrà calcolata per paziente nelle popolazioni ITT e PP e riepilogata per gruppo di cura, usando statistiche riassuntive (n, media, deviazione standard, mediana, minimo e massimo).

Terapie concomitanti

I termini letterali di medicinali/terapie concomitanti verranno codificati usando l'ultima versione del Dizionario dei farmaci dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Saranno riassunti il numero e le percentuali dei pazienti in ciascun gruppo di cura che assumono farmaci concomitanti, per classificazione chimica anatomica e terapeutica e con il termine preferito.

Analisi di efficacia

Per gli esiti di efficacia comprendenti eventi CV, saranno compresi nelle analisi statistiche finali solo gli eventi giudicati.

Statistiche riassuntive

Le statistiche riassuntive (n, media, deviazione standard, mediana, minimo e massimo) per le misurazioni basali e successive al basale, le variazioni percentuali o le variazioni rispetto al basale saranno presentate per gruppo di cura e per visita per tutte le variabili di efficacia da analizzare. Le statistiche riassuntive comprenderanno le variazioni del peso corporeo e dell'indice di massa corporea rispetto al basale, per gruppo di cura e per visita.

Esito primario

L'esito di efficacia primario è il tempo trascorso dalla casualizzazione alla prima manifestazione di qualsiasi componente della combinazione dei seguenti eventi clinici:



FUMERO S.r.l.

Morte CV,

IM non fatale (compreso IM silente),

Ictus non fatale,

Rivascolarizzazione coronarica,

Ricovero per angina instabile risultata mediante prove invasive/non invasive come causata da ischemia miocardica.

L'analisi dell'esito di efficacia primario verrà eseguita usando il test dei ranghi logaritmici, confrontando i 2 gruppi di cura (AMR101 e placebo) e includendo il fattore di stratificazione "categoria di rischio CV", l'uso di ezetimibe e la regione geografica (Paesi occidentalizzati, dell'Europa orientale e dell'Asia-Pacifico) (ciascuno registrato nell'IWR al momento dell'arruolamento) come covariate. La differenza di cura sarà sottoposta a prova con livello di alfa pari a 0,0476, tenendo conto di un'analisi di efficacia intermedia. Verrà inoltre riportato il rapporto di rischio per gruppo di cura (AMR101 vs placebo) da un modello di rischio proporzionale di Cox che comprende il fattore di stratificazione, insieme all'intervallo di confidenza del 95% associato. Verranno tracciate le stime di Kaplan-Meier dalla casualizzazione al tempo necessario per l'esito di efficacia primario.

Verranno anche determinate le dimensioni e la direzione degli effetti di cura dei singoli componenti dell'esito combinato e il loro relativo contributo all'esito combinato.

Esiti secondari

Le analisi statistiche degli esiti secondari saranno analizzate con lo stesso test dei ranghi logaritmici specificato sopra per l'esito di efficacia primario. Le differenze di cura verranno sottoposte a prova con livello di alfa pari a 0,05, usando una procedura sequenziale per controllare l'errore di tipo 1, a partire dalla variabile chiave secondaria. Le variabili secondarie rimanenti verranno sottoposte a prova nell'ordine specificato nella Sezione 9.2.2. Verranno fornite anche stime dei rapporti di rischio dal modello di rischio proporzionale di Cox e gli intervalli di confidenza



FUMERO S.r.l.

del 95% associati. Verranno tracciate le stime di Kaplan-Meier dalla casualizzazione al tempo necessario per gli esiti di efficacia secondari.

Esiti terziari

Per l'incidenza degli eventi, le analisi statistiche degli esiti terziari saranno simili all'analisi degli esiti di efficacia secondari. Tutte le analisi terziarie saranno condotte per la popolazione ITT. Non verranno apportate regolazioni per le prove multiple.

Per le misurazioni di lipidi, lipoproteine e indicatori infiammatori, verrà analizzata la variazione rispetto al basale nelle unità di ciascun indicatore, e la variazione percentuale rispetto al basale. Poiché questi bioindicatori tipicamente non vengono dispensati normalmente, verrà usato il test di Wilcoxon della somma dei ranghi per i confronti delle cure della variazione percentuale rispetto al basale e verranno fornite mediane e quartili per ciascun gruppo di cura. Le mediane delle differenze tra i gruppi di cura e gli intervalli di confidenza del 95% saranno stimati con il metodo di Hodges-Lehmann.

Il diabete di nuova insorgenza è definito come diabete di Tipo 2 di nuova diagnosi durante il periodo di cura/proseguimento (ossia pazienti senza precedenti di diabete alla casualizzazione).

Ai fini di questo studio, viene effettuata una diagnosi di diabete basata sull'osservazione di:

HbA1c $\geq 6,5\%$. La prova deve essere eseguita in un laboratorio, usando un metodo certificato con programma nazionale di standardizzazione dell'emoglobina glicata (NGSP) e normalizzato rispetto alla prova di controllo del diabete e delle complicanze (DCCT). In assenza di iperglicemia inequivocabile, HbA1c $\geq 6,5\%$ deve essere confermato ripetendo la prova.

OPPURE

Glucosio plasmatico a digiuno (FPG) ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L). Il digiuno è definito come nessun apporto calorico per almeno 8 ore. In assenza di iperglicemia inequivocabile, FPG ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L) deve essere confermato ripetendo la prova.

OPPURE

Glucosio plasmatico a 2 ore ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) durante una prova orale di tolleranza al glucosio (OGTT). La prova deve essere eseguita come descritto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, usando una carica di glucosio contenente l'equivalente di 75 g di glucosio anidro sciolto in acqua. In assenza di iperglicemia inequivocabile, glucosio plasmatico a 2 ore ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) durante una prova orale di tolleranza al glucosio (OGTT) deve essere confermato ripetendo la prova.

OPPURE

In un paziente con sintomi classici di iperglicemia o di crisi iperglicemica, un glucosio plasmatico casuale ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L).

Analisi esplorative dei sottogruppi

Verranno eseguite analisi di sottogruppo degli esiti primari e secondari chiave (come definiti nel Piano di analisi statistica). Tutte le analisi dei sottogruppi verranno condotte per la popolazione ITT. Non verranno apportate regolazioni per prove multiple.

Verranno forniti test dei ranghi logaritmici, effetti della cura e intervalli di confidenza del 95% associati per gli esiti di efficacia primari e secondari chiave all'interno di ciascun sottogruppo, usando il modello di rischio proporzionale di Cox con cura (AMR101 o placebo) e stratificazione come fattore (ad eccezione delle analisi di sottogruppo delle variabili di sottogruppo relative ai fattori di stratificazione, ossia, categoria di rischio CV che non avrà la stratificazione come fattore).

Verranno esplorati i sottogruppi compresi, senza esservi limitati, i seguenti. Un elenco completo verrà definito in prospettiva nel Piano di analisi statistica.

Dati demografici:

Sesso

età (<65 anni e ≥ 65 anni),

razza (bianca e non bianca, o qualsiasi altro sottogruppo con almeno il 10% del numero totale di

pazienti),

area geografica (occidentale vs non occidentale)

Parametri della malattia:

Categoria di rischio CV,

presenza/assenza di diabete al basale,

insufficienza renale

Parametri di cura:

per intensità di statina (tipo e regime di statina),

medicinali concomitanti pertinenti,

Parametri lipidici e lipoproteici al basale:

LDL-C (per terzile),

HDL-C (per terzile),

TG (per terzile),

TG \geq 150 mg/dl,

TG \geq 200 mg/dl e TG <200 mg/dl, combinazione di terzile più alto per TG e terzile più basso per

HDL-C,

hs-CRP (\leq 3 mg/L e $>$ 3 mg/L),

Apo B (per terzile),

non-HDL-C (per terzile)

Verrà valutata la coerenza degli effetti della cura nei sottogruppi per gli esiti di efficacia primario e secondario chiave. Per ciascuna variabile di sottogruppo, verrà eseguito un modello di rischio proporzionale di Cox con termini per cura, fattori di stratificazione (con l'eccezione delle variabili di sottogruppo relative ai fattori di stratificazione, ossia categoria di rischio CV), sottogruppo e interazione cura per sottogruppo. L'effetto principale della cura non sarà sottoposto a prova con questo modello. Verranno forniti valori P per sottoporre a prova i termini di

interazione.

Analisi di efficacia intermedia

Verrà eseguita un'analisi intermedia per l'esito di efficacia primario, usando i migliori dati disponibili (eventi giudicati ed esiti segnalati dal Sito) basata sui dati di quando viene raggiunto il 60% circa del numero totale di eventi di esito primario. L'analisi intermedia si baserà su un progetto sequenziale di gruppo che comprende regole di interruzione anticipata per i beneficiari, preservando al contempo il tasso di errore di tipo I complessivo (O'Brien-Fleming). Ciò consente un'analisi intermedia e preserva la probabilità di errore di Tipo I complessiva di $\alpha = 0,05$ per l'esito primario.

Si pianifica di osservare circa 1612 eventi di esito di efficacia primario durante la sperimentazione, sulla base delle ipotesi di calcolo delle dimensioni del campione. Pertanto, l'analisi intermedia avverrà dopo che saranno stati osservati almeno 967 eventi di esito di efficacia primario. Secondo questo limite, il valore p critico in corrispondenza dell'analisi intermedia deve essere $p \leq 0,0076$, che determina un valore p di valutazione finale di 0,0476.

I risultati intermedi dello studio verranno sorvegliati da un DMC indipendente. Le analisi verranno eseguite dal gruppo statistico indipendente non in cieco rispetto all'assegnazione di cura. I risultati verranno riportati solo al DMC. Le informazioni non in cieco non verranno rilasciate al finanziatore in nessuna circostanza prima del completamento dello studio. Direttive statistiche specifiche per la sorveglianza dei dati verranno discusse e formalizzate in un piano di analisi statistica intermedia e Carta DMC separati.

Analisi di sicurezza

Tutte le analisi di sicurezza sverranno condotte sulla popolazione di sicurezza, che è definita come tutti i pazienti casualizzati che ricevono almeno una dose di farmaco in studio. La valutazione di sicurezza si baserà sul tasso di eventi avversi, sugli esami fisici, sui segni vitali e sulle prove di sicurezza di laboratorio.



FUMERO S.r.l.

Gli eventi avversi di nuova insorgenza durante lo studio tra l'inizio del farmaco in studio e 30 giorni dopo l'ultima dose del farmaco in studio per ciascun paziente saranno considerati emergenti dalla cura (TEAE). Ciò comprenderà qualsiasi AE con insorgenza prima dell'inizio del farmaco in studio e gravità aumentata dopo l'inizio della cura.

Gli eventi avversi emergenti dalla cura saranno riassunti per classificazione sistemica organica e termine preferito e per cura. Ciò comprenderà i tassi di incidenza globale (indipendentemente dalla gravità e dalla relazione con il farmaco in studio) e i tassi di incidenza per eventi avversi moderati o gravi. Tramite elenchi di dati verrà presentato un riepilogo dei SAE e degli eventi avversi che hanno condotto all'interruzione anticipata dello studio.

Le prove di laboratorio sulla sicurezza e i segni vitali saranno riassunti per variazione post-cura rispetto al basale per ciascuno dei parametri, usando statistiche descrittive per gruppo di cura. Negli elenchi di dati saranno identificati i pazienti con anomalie di laboratorio significative. Ulteriori parametri di sicurezza verranno riepilogati negli elenchi di dati.

Determinazione della dimensione del campione

La stima della dimensione del campione si basa sul presupposto che l'esito combinato primario (tempo dalla casualizzazione alla prima manifestazione di morte CV, IM non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile che richiede ricovero) verrebbe relativamente ridotto del 15%, da un tasso di eventi di 4 anni, dal 23,6% nel gruppo placebo al 20,5% nel gruppo AMR101. Si prevede che durante lo studio sarà necessario un minimo di 1612 eventi di esito di efficacia primario. Sono necessari un totale di circa 6990 pazienti per essere in grado di rivelare questa differenza al livello di significatività del 4,76% (a causa dell'analisi intermedia descritta nella Sezione 12.2.4.6) e con potenza del 90%, ipotizzando un periodo di arruolamento di 18 mesi e un mantenimento mediano di 4 anni. Il calcolo della dimensione attuale del campione si basa su un tasso di eventi annuale del placebo stimato del 5,9% (23,6% su 4 anni). Per proteggersi dalla possibilità che il tasso di eventi placebo effettivo sia inferiore a quanto



FUMERO S.r.l.

stimato, verranno arruolati 1000 pazienti in più (circa 7990 pazienti in totale). Aggiungendo i 1000 pazienti in più, il tasso di eventi nel gruppo placebo potrebbe essere del 5,2% all'anno (20,8% su 4 anni), senza dover modificare le altre ipotesi sulla dimensione del campione.

Poiché questa è una sperimentazione guidata dagli eventi, la "dimensione del campione" è il numero di eventi, piuttosto che il numero di pazienti. Il numero di eventi che si verificano dipende principalmente da tre fattori: quanti pazienti vengono arruolati, il tasso di eventi del gruppo combinato e per quanto tempo i pazienti vengono seguiti. A causa della difficoltà nel prevedere il tasso di eventi combinato, il finanziatore sorveglierà tale tasso di eventi durante il corso della sperimentazione. Se il tasso di eventi combinati è inferiore al previsto, può essere necessario aumentare il numero di pazienti, estendere la durata del mantenimento o bilanciare entrambi i fattori per raggiungere la dimensione del campione di 1612 eventi.

Prima di completare la fase di arruolamento della sperimentazione, ossia circa 3-6 mesi prima dell'arruolamento previsto del 7990° paziente, verrà calcolato e messo in diagramma il tasso di eventi effettivo basato sull'accumulo aggregato e in cieco degli eventi di esito di efficacia primario. Se tali analisi suggeriscono che il numero di pazienti con almeno 1 evento primario giudicato (e tenendo adeguatamente conto dei pazienti con potenziali eventi primari per i quali il processo di giudizio è quindi incompleto) sia coerente con le proiezioni, allora lo studio può continuare verso l'obiettivo di arruolamento specificato nel protocollo di 7990 pazienti. Tuttavia, se il numero di tali eventi appare inferiore e incoerente con le proiezioni, il finanziatore prenderà in considerazione (in condizioni di cieco) di ricalcolare il numero di pazienti necessario per raggiungere il numero bersaglio di eventi entro la linea temporale desiderata o di estendere il periodo di mantenimento. Se l'aumento previsto del numero di pazienti è $\leq 25\%$ della popolazione bersaglio originale di 7990, il finanziatore può, con approvazione documentata sia del Comitato direttivo (SC) REDUCE-IT che del Comitato di sorveglianza dei dati (DMC), estendere l'arruolamento al numero bersaglio rivisto, senza necessità di emendamento aggiuntivo del



FUMERO S.r.l.

protocollo. In queste condizioni, tutti i principali ricercatori, comitati etici e autorità di regolamentazione associati al protocollo verranno prontamente informati dell'azione. Qualora l'aumento previsto del numero di pazienti fosse di più del 25% rispetto all'obiettivo originale di 7990 (ossia più di 1998 pazienti aggiuntivi), verrà avviato un emendamento formale del protocollo.

Se il numero di pazienti da studiare viene aumentato, la fase di arruolamento verrà estesa per consentire l'arruolamento dei pazienti aggiuntivi.

Al completamento dell'arruolamento nello studio, il numero effettivo di pazienti casualizzati potrà variare rispetto al numero bersaglio (originale o rivisto) a causa del ritardo intrinseco tra la data in cui l'ultimo paziente ha iniziato la selezione e la data in cui l'ultimo paziente è stato casualizzato.

SORVEGLIANZA, GESTIONE DEI DATI E CONSERVAZIONE DELLA REGISTRAZIONE

Gestione dei dati

Trattamento dei dati

I dati verranno registrati nel Sito su CRF. Tutte le voci su un CRF sono in ultima analisi responsabilità del ricercatore che è tenuto a verificare completezza e accuratezza di ogni modulo prima di firmare. Deve essere completato un CRF per ogni paziente casualizzato. I CRF e i documenti sorgente devono essere messi a disposizione del finanziatore e/o del suo delegato.

Conservazione delle cartelle

Il ricercatore deve conservare tutti i documenti e le cartelle, gli originali o le copie certificate delle cartelle originali, relativi alla conduzione di questa sperimentazione e necessari per la valutazione e la ricostruzione della sperimentazione clinica. Questa documentazione comprende, senza esservi limitata, protocollo, CRF, rapporti AE, dati sorgente dei pazienti (tra cui cartelle dei pazienti, registri delle visite dei pazienti, osservazioni e scoperte cliniche), corrispondenza con autorità sanitarie e IRB, moduli di consenso, inventario del prodotto in studio, curriculum vitae



FUMERO S.r.l.

del ricercatore, registri delle visite di sorveglianza, intervalli di riferimento del laboratorio e procedure di certificazione o controllo qualità del laboratorio e curriculum vitae del direttore del laboratorio.

Il ricercatore e l'istituto affiliato devono conservare i documenti della sperimentazione come richiesto dalle normative applicabili. Il ricercatore e l'istituto affiliato devono adottare misure atte a prevenire la distruzione accidentale o prematura dei documenti. I documenti della sperimentazione clinica devono essere conservati negli archivi del Sito clinico a tempo indeterminato, salvo acquisizione di autorizzazione scritta da parte del finanziatore.

ACCESSO DIRETTO A DATI/DOCUMENTI SORGENTE

Il ricercatore e l'istituto di ricerca concordano che il finanziatore, i loro rappresentanti e delegati, l'IRB o l'IEC e i rappresentanti delle agenzie di regolamentazione mondiali avranno il diritto, sia durante che dopo la sperimentazione clinica, di esaminare e ispezionare le cartelle cliniche pertinenti relative alla sperimentazione clinica.

CONTROLLO DI QUALITÀ E ASSICURAZIONE DI QUALITÀ

Il finanziatore e/o il suo delegato (o delegati) eseguirà il controllo di qualità e i controlli di assicurazione della qualità di tutte le sperimentazioni cliniche che finanziano. Prima dell'arruolamento di qualsiasi paziente in questo studio, il finanziatore o il suo delegato verificherà con il ricercatore e il personale del Sito i seguenti documenti: protocollo, manuale del ricercatore, CRF e procedure rispetto al loro completamento, processo di consenso informato e procedura per la segnalazione di SAE. Le visite nel Sito verranno eseguite dal finanziatore e/o dai suoi delegati. Durante queste visite, le informazioni registrate su CRF verranno verificate rispetto ai documenti sorgente e potranno essere presentate richieste di chiarimenti o correzioni. Dopo che sono stati inseriti dal Sito i dati del CRF, il finanziatore o il delegato verificherà le informazioni su sicurezza, completezza, accuratezza e coerenza logica. Si possono usare programmi per elaboratore che identificano le incongruenze di dati per aiutare a sorvegliare la sperimentazione clinica. Se

necessario, verranno inviate ai ricercatori richieste di chiarimento o di correzione.

Firmando il protocollo, il finanziatore accetta direttamente o tramite suo delegato (o delegati) di essere responsabile dell'attuazione e del mantenimento di sistemi di controllo e assicurazione di qualità con procedure operative ordinarie scritte, per garantire che le sperimentazioni vengano condotte e i dati vengano generati, documentati, e riportati in conformità con il protocollo, i riferimenti di buona pratica clinica (GCP) accettati, la Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH) e altre normative applicabili.

COMPLETAMENTO DELLO STUDIO

La fine dello studio avverrà al momento dell'ultima visita dell'ultimo paziente, del periodo di proseguimento dello studio. L'IRB e l'IEC verranno informati della fine dello studio, secondo i requisiti normativi specifici del Paese.

TABELLA 1: PROGRAMMAZIONE DELLE PROCEDURE

| | Selezione | | Proseguimento (FU)13 | | | | | | |
|----------------------|-------------------------------------|--|----------------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| | | | | | | | | | |
| Giorno di studio | Fino a 42 giorni prima del Giorno 0 | Se si effettua una Visita 1.1, la Visita 1 può avvenire fino a 60 giorni prima del Giorno 02 | 0 | 120 ± 10 | 360 ± 10 | 720 ± 10 | 1080 ± 10 | 1440 ± 10 | 1800 + 30 |
| Mesi di FU | | | 0 | 4 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 |
| Anni di FU | | | 0 | 0,33 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Visita n. | 1 | 1.1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | LV14 |
| Procedure di studio: | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | |
|---|----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| Consenso informato | X | | | | | | | | |
| Storia clinica, chirurgica e familiare | X | | | | | | | | |
| Dati demografici | X | | | | | | | | |
| Valutare i criteri di inclusione/esclusione | X1 | X3 | X | | | | | | |
| Esame fisico | | | X | X | X | X | X | X | X |
| Peso, altezza ⁴ | X | | X | X | X | X | X | X | X |
| Segni vitali ⁵ | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Girovita | | | X | | | X | | | X |
| ECG a 12 derivazioni | X | | X | | X | X | X | X | X |
| Test di gravidanza sulle urine ⁶ | X | | X | | | | | | |
| Medicinali concomitanti | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Casualizzazione | | | X | | | | | | |
| Dosaggio nel Sito di Ricerca ⁷ | | | X | X | X | X | X | X | |
| Eventi di efficacia | | | | X | X | X | X | X | X |
| Valutazioni AE | | | X | X | X | X | X | X | X |

| | | | | | | | | | |
|--|---|----|---|---|---|---|---|---|---|
| Controllo di aderenza 8 | | | | X | X | X | X | X | X |
| Chimica ed ematologia9 | X | X3 | X | X | X | X | X | X | X |
| Profilo lipidico a digiuno10 | X | X3 | X | X | X | X | X | X | X |
| Esami genetici11 | | | X | | | | | | |
| Bioindicatori: hs- CRP, apo B, hsTNT | | | X | | | X | | | X |
| Campione ematico a digiuno per archiviazione12 | | | X | | X | X | X | X | X |

1. Comprende procedure e campioni ematici (a digiuno) (p.es. hs-CRP, clearance della creatinina calcolata), secondo necessità, per determinare la categoria di rischio CV (v. criteri di inclusione).
2. Visita di selezione per rivalutare i criteri di inclusione/esclusione per i pazienti che non sono idonei alla partecipazione sulla base dei dati della Visita 1.
3. I criteri di inclusione/esclusione verranno rivalutati per procedure di studio selezionate che vengono eseguite nella Visita 1.1, perché non erano soddisfatti dai pazienti alla Visita 1.
4. Altezza solo alla prima visita di selezione.
5. Segni vitali, tra cui pressione sanguigna sistolica e diastolica (mmHg), frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura corporea. I partecipanti devono essere seduti da almeno 5 minuti prima delle valutazioni dei segni vitali.
6. Per le donne in età fertile.
7. I pazienti saranno digiuni da almeno 10 ore prima di arrivare al Centro di Ricerca, quando verranno prelevati tutti i campioni ematici a digiuno. Dopo aver acquisito i campioni ematici, ai



FUMERO S.r.l.

pazienti verrà somministrato il farmaco con cibo.

8. Verificare l'aderenza al farmaco in studio in base al numero di capsule non utilizzate, discutere e consigliare i pazienti sull'aderenza al farmaco, se necessario; Aderenza finale allo studio all'ultima visita.

9. Laboratori di sicurezza - Emocromo completo: comprende RBC, Hgb, Hct, WBC e differenziale, e conta piastrinica. La biochimica comprende proteine totali, albumina, fosfatasi alcalina, ALT, AST, bilirubina totale, glucosio, calcio, elettroliti (sodio, potassio, cloruro), azoto ureico (BUN), creatinina sierica, acido urico, creatina chinasi, HbA1c. I laboratori di sicurezza possono essere ripetuti se ritenuto necessario dal ricercatore.

10. TG, TC, HDL-C, LDL-C, non-HDL-C e VLDL-C.

11. Campione ematico a digiuno che sarà conservato per futuri esami genetici, a discrezione del finanziatore. Questo campione è facoltativo, in quanto le normative locali potrebbero vietare la raccolta o la spedizione di campioni genetici al di fuori del Paese, oppure i pazienti potrebbero non acconsentire.

12. Usato a discrezione del finanziatore per eseguire analisi ripetute descritte nel protocollo o per eseguire altre prove relative alla salute cardiovascolare.

13. Il personale del Sito contatterà ogni paziente per telefono tra la Visita 2 e la Visita 3 e tra la Visita 3 e la Visita 4. Dopo la Visita 4, il contatto verrà effettuato ogni 3 mesi. Lo scopo del contatto è di raccogliere informazioni circa eventi di efficacia, eventi avversi, medicinali concomitanti, confermare l'indirizzo attuale del paziente e le informazioni di contatto e ricordare ai pazienti di assumere il loro medicinale in studio e la logistica per la visita successiva.

14. L'ultima visita (LV) può avvenire entro 30 giorni dopo la data di fine studio stabilita dal DMC; la data di fine studio è indicativamente programmata per il Giorno 1800, ma la data effettiva determinata dal DMC potrebbe essere diversa.

RIVENDICAZIONI

1) Composizione farmacologica per l'uso nel ridurre il rischio di morte cardiovascolare, rivascularizzazione coronarica e/o angina instabile in un soggetto in terapia con statine, in cui il soggetto presenta un livello di trigliceridi a digiuno basale compreso tra 135 mg/dl e 500 mg/dl e ha una malattia cardiovascolare accertata o è a forte rischio di sviluppare malattia cardiovascolare, in cui la composizione farmacologica comprende 4 g di estere etilico di acido eicosapentaenoico, somministrato al soggetto ogni giorno e in cui l'estere etilico di acido eicosapentaenoico comprende almeno il 96% in peso di tutti gli acidi grassi omega-3 nella composizione farmacologica.

2) Composizione farmacologica per l'uso come in 1, in cui la malattia cardiovascolare accertata è determinata dalla presenza di uno qualsiasi tra: cardiopatia coronarica documentata, malattia cerebrovascolare documentata, malattia carotidea documentata, arteriopatia periferica documentata, o loro combinazioni.

3) Composizione farmacologica per l'uso come in 1, in cui viene misurato il profilo lipidico basale del soggetto prima di somministrare al soggetto l'estere etilico di acido eicosapentaenoico e in cui il soggetto ha uno o più tra: un valore di non-HDL-C basale compreso tra 200 mg/dl e 300 mg/dl; un valore di colesterolo totale basale compreso tra 250 mg/dl e 300 mg/dl; un valore di VLDL-C basale compreso tra 140 mg/dl e 200 mg/dl; un valore di HDL-C basale compreso tra 10 e 30 mg/dl; e/o un valore di LDL-C basale compreso tra 40 e 100 mg/dl.

4) Composizione farmacologica per l'uso come in 1, in cui i) il soggetto: (a) non ha assunto 200 mg o più al giorno di niacina e/o di fibrati per almeno 28 giorni prima di essere identificato come soggetto in terapia con statine e con livello di trigliceridi a digiuno basale compreso tra 135 mg/dl e 500 mg/dl; (b) non ha ricevuto una prescrizione di acidi grassi omega-3 per un periodo di tempo che inizia 28 giorni prima di essere identificato come soggetto in terapia con statine e



FUMERO S.r.l.

con un livello di trigliceridi a digiuno basale compreso tra 135 mg/dl e 500 mg/dl; (c) non ha ingerito integratori alimentari contenenti acidi grassi omega-3 per un periodo di tempo che inizia 28 giorni prima di essere identificato come soggetto in terapia con statine e con un livello di trigliceridi a digiuno basale compreso tra 135 mg/dl e 500 mg/dl, o ii) in cui la terapia con statine comprende di somministrare al soggetto una statina e facoltativamente ezetimibe.

5) Composizione farmacologica come in 4, i) in cui la composizione farmacologica viene somministrata al soggetto per un periodo di tempo che termina non prima di 6 mesi dopo una prima somministrazione della composizione farmacologica.

6) Composizione farmacologica per l'uso come in 1, in cui la composizione farmacologica viene somministrata ogni giorno al soggetto per 4 mesi, 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni o 5 anni e facoltativamente,

i) in cui dopo la somministrazione dell'estere etilico di acido eicosapentaenoico, il soggetto mostra uno o più tra (a) livelli di trigliceridi ridotti rispetto al basale; (b) livelli di Apo B ridotti rispetto al basale; (c) livelli di HDL-C aumentati rispetto al basale; (d) nessun aumento dei livelli di LDL-C rispetto al basale; (e) riduzione dei livelli di LDL-C rispetto al basale; (f) riduzione dei livelli di non-HDL-C rispetto al basale; (g) riduzione dei livelli di VLDL rispetto al basale; (h) riduzione dei livelli di colesterolo totale rispetto al basale; (i) riduzione dei livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) rispetto al basale; e/o (j) riduzione dei livelli di troponina ad alta sensibilità (hsTnT) rispetto al basale, o

ii) in cui il soggetto mostra uno o più tra: (a) una riduzione del livello di trigliceridi di almeno il 5%, almeno il 10%, almeno il 15%, almeno il 20%, almeno il 25%, almeno il 30%, almeno il 35%, almeno il 40%, almeno il 45%, almeno il 50% o almeno il 55% rispetto al basale; b) un aumento inferiore al 30%, un aumento inferiore al 20%, un aumento inferiore al 10%, un aumento inferiore al 5% o nessun aumento dei livelli di non-HDL-C o una riduzione dei livelli di non-HDL-C di almeno l'1%, almeno il 3%, almeno il 5%, almeno il 10%, almeno il 15%, almeno il 20%,



FUMERO S.r.l.

almeno il 25%, almeno il 30%, almeno il 35%, almeno il 40%, almeno il 45% o almeno il 50% rispetto al basale; (c) un aumento dei livelli di HDL-C di almeno il 5%, almeno il 10%, almeno il 15%, almeno il 20%, almeno il 25%, almeno il 30%, almeno il 35%, almeno il 40%, almeno il 45% o almeno il 50% rispetto al basale; e/o (d) un aumento inferiore al 30%, un aumento inferiore al 20%, un aumento inferiore al 10%, un aumento inferiore al 5% o nessun aumento dei livelli di LDL-C o una riduzione dei livelli di LDL-C di almeno il 5%, almeno il 10%, almeno il 15%, almeno il 20%, almeno il 25%, almeno il 30%, almeno il 35%, almeno il 40%, almeno il 45%, almeno il 50% o almeno 55% rispetto al basale.

7) Composizione farmacologica per l'uso come in 1, in cui la composizione farmacologica viene somministrata ogni giorno al soggetto per 4 mesi, 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni o 5 anni e in cui un primo peso del soggetto determinato dopo somministrazione della composizione farmacologica è inferiore al peso basale del soggetto determinato prima della somministrazione della composizione farmacologica, o

in cui un primo girovita del soggetto, determinato dopo somministrazione della composizione farmacologica, è inferiore a un girovita basale del soggetto, determinato prima della somministrazione della composizione farmacologica.

“Per traduzione conforme del testo del brevetto europeo

N° 3 363 433”

(cd)