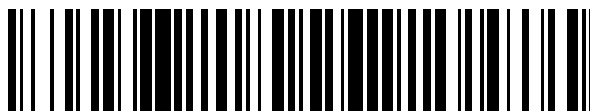


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 847 168**

51 Int. Cl.:

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2017** **E 17183806 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2020** **EP 3275438**

54 Título: **Métodos para prevenir acontecimientos cardiovasculares en poblaciones dislipidémicas de riesgo residual**

30 Prioridad:

29.07.2016 US 201662368245 P

23.02.2017 US 201762462574 P

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

02.08.2021

73 Titular/es:

KOWA COMPANY, LTD. (100.0%)
6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku
Nagoya Aichi 460-8625, JP

72 Inventor/es:

OSHIMA, RYU y
GORDON, GARY

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 847 168 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos para prevenir acontecimientos cardiovasculares en poblaciones dislipidémicas de riesgo residual

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la dislipidemia residual, y a la reducción del riesgo cardiovascular residual en pacientes que están recibiendo ciertas terapias moderadas o intensas de estatinas o con concentraciones de LDL-C por lo demás controladas.

Antecedentes de la invención

- 10 Las enfermedades cardiovasculares ("cardiovascular diseases", "CVD") son un grupo de trastornos del corazón y sistema circulatorio que incluyen la enfermedad cardíaca coronaria ("coronary heart disease", "CHD"), la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad arterial periférica, la enfermedad cardíaca reumática, la enfermedad cardíaca congénita, la trombosis de venas profundas y la embolia pulmonar. A pesar de haberse producido avances significativos en los tratamientos médicos, las CVD siguen siendo la principal causa de muerte a nivel mundial. Se calcula que 17,5 millones de personas murieron por CVD en 2012, lo cual representa 31 % de todas las muertes mundiales. La dislipidemia es uno de los principales factores de riesgo para las CVD.

- 15 La dislipidemia es un desequilibrio en el metabolismo de lípidos de una persona, de modo que uno o más de los valores lipídicos de la persona están asociados con un mayor riesgo de CVD. La dislipidemia es particularmente prevalente en pacientes con diabetes de tipo 2 y otros pacientes con alto riesgo de CVD. La dislipidemia generalmente se caracteriza por uno o una combinación de niveles elevados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad ("low-density lipoprotein cholesterol", "LDL-C" o "LDL"), niveles elevados de triglicéridos ("TG"), o niveles
20 bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad ("high-density lipoprotein cholesterol", "HDL-C" o "HDL"), el denominado "colesterol bueno". Las terapias farmacológicas enfocadas a tratar la dislipidemia son una de las principales herramientas empleadas por los médicos para reducir el riesgo de CVD.

- 25 El tercer informe del panel de expertos de the National Cholesterol Education Program ("NCEP") sobre la detección, la evaluación y el tratamiento de niveles altos de colesterol en sangre en adultos (panel de tratamiento de adultos III) describe unos valores de corte de lípidos para evaluar el riesgo cardiovascular. Tomando en cuenta estos valores de corte, una persona que presenta una concentración de LDL-C mayor que 100 mg/dL (2,59 mmol/L) está en riesgo de padecer un acontecimiento cardiovascular. Una persona que presenta una concentración total de colesterol mayor que 200 mg/dL (5,18 mmol/L) está en riesgo de padecer un acontecimiento cardiovascular. Una persona que
30 presenta una concentración de HDL-C menor que 40 mg/dL (1,0 mmol/L) en hombres y menor que 50 mg/dL (1,3 mmol/L) en mujeres está en riesgo de padecer un acontecimiento cardiovascular. Una persona que presenta una concentración de triglicéridos en ayunas mayor que 150 mg/dL (1,70 mmol/L) está en riesgo de padecer un acontecimiento cardiovascular. Una persona que presenta una concentración de colesterol que no es HDL-C mayor que 130 mg/dL (3,37 mmol/L) también está en riesgo de padecer un acontecimiento cardiovascular.

- 35 A pesar de estos valores de corte de lípidos ampliamente difundidos y del riesgo cardiovascular asociado, las farmacoterapias dirigidas a estos lípidos tienen un historial mixto en ensayos clínicos controlados. El uso de estatinas para reducir las concentraciones de LDL-C está bien aceptado como el tratamiento de primera línea para prevenir acontecimientos cardiovasculares adversos en pacientes dislipidémicos. Sin embargo, las estatinas no eliminan completamente todo el riesgo cardiovascular, en particular en poblaciones que siguen siendo dislipidémicas basándose en lípidos distintos de LDL-C. Esta población "de riesgo residual" ha demostrado ser especialmente difícil
40 de tratar.

- La incapacidad de la niacina para tratar esta población de riesgo residual está particularmente bien documentada. Aunque la niacina reduce los triglicéridos elevados, un factor de riesgo conocido para la enfermedad cardiovascular, y aumenta los niveles bajos de HDL-C, otro factor de riesgo conocido para la enfermedad cardiovascular, no fue capaz de prevenir acontecimientos cardiovasculares en dos ensayos clínicos de pacientes que, a pesar de estar
45 tomando estatinas, presentaban un riesgo cardiovascular residual. Véase, The AIM HIGH Investigators, Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Receiving Intensive Statin Therapy, N. ENGL. J. MED., 15 de diciembre, 2011, 365(24):2255-2267; HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients, N. ENGL. J. MED., 17 de julio, 2014, 371(3):203-212.

- Los fibratos son otra clase de moléculas que modifican los perfiles lipídicos. La capacidad de los fibratos, que incluyen clofibrato, bezafibrato, gemfibrozil y fenofibrato, para reducir los niveles elevados de triglicéridos y aumentar las concentraciones bajas de HDL-C actuando sobre el receptor activado por proliferadores de peroxisomas ("peroxisome proliferator-activated receptor", "PPAR") está bien documentada. Sin embargo, los efectos bioquímicos y clínicos producidos por estas moléculas pueden diferir significativamente. Dos estudios clínicos publicados que implican al gemfibrozil, "El estudio cardíaco de Helsinki" (Frick M.H. *et al.*, Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia, Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease, N. ENGL. J. MED., 1987, 317:1237-1245), y "el estudio VA-HIT" (Rubins H.B. *et al.*, Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT), ARCH. INTERN. MED., 2002, 162:2597-2604), cumplen su criterio
50
55

de valoración primaria para reducir el riesgo cardiovascular, mientras que los resultados del estudio con fenofibrato han sido mucho menos prometedores.

El estudio FIELD (The FIELD Study Investigators, Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus, LANCET, 2005, 366:1849-1861) reclutó a 9795 personas de 50-75 años de edad con diabetes mellitus de tipo 2 y que no estaban recibiendo terapia de estatinas al ingresar en el estudio, las trató durante cinco años con placebo o con fenofibrato, y no se demostró un beneficio en su criterio de valoración primaria de acontecimientos coronarios graves, aunque sí se demostró cierto beneficio potencial en sus criterios de valoración secundarios. El estudio ACCORD (The ACCORD Study Group, Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus, N. ENGL. J. MED., 2010, 362:1563-1574) investigó si el fenofibrato, en combinación con una estatina, comparado con una monoterapia de estatinas, podía reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. El principal resultado fue la aparición por primera vez de infarto de miocardio no letal, ictus no letal o muerte por causas cardiovasculares. El estudio no detectó un efecto significativo del tratamiento sobre su criterio de valoración primaria ni en ninguno de sus criterios de valoración secundarios.

El estudio FIRST (Davidson, M.H. *et al.*, Effects of Fenofibric Acid on Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Mixed Dyslipidemia on Atorvastatin Therapy: Randomized, Placebo-Controlled Study (FIRST), ARTERIOSCLER. THROMB. VASC. BIOL., 2014, 34:1298-1306) produjo unos resultados decepcionantes similares. En este caso, los investigadores estudiaron si la adición de un fibrato a la terapia con estatinas podría reducir el riesgo cardiovascular residual asociado con unos niveles elevados de triglicéridos y unos niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad, reduciendo el avance del grosor de la íntima-media carotídea ("carotid intima-media thickness", "cIMT"), y no observaron ninguna mejora en el cIMT frente a la monoterapia con estatinas.

El papel de la diabetes/síndrome metabólico en la eficacia de las terapias liporredutoras tampoco se comprende bien. Aunque algunos médicos creen que es más probable que los fibratos beneficien a este grupo que a poblaciones con menor riesgo, el efecto de los fibratos sobre los parámetros lipídicos puede ser menor en esta población de pacientes. Por ejemplo, los autores del ensayo VA-HIT trial (*supra*) indican en la página 2604: "También es interesante advertir que la eficacia clínica del gemfibrozil fue más pronunciada en sujetos con diabetes que en los que no la padecen, a pesar del hecho de que los efectos del gemfibrozil sobre los lípidos fueron menos pronunciados (es decir, una menor reducción en el nivel de triglicéridos y un menor incremento en el nivel de HDL-C en las personas diabéticas comparadas con las personas no diabéticas). Otros estudios también han advertido un posible efecto menor del gemfibrozil sobre los niveles de HDL-C y triglicéridos en personas con diabetes, comparado con personas que no la padecen". Estos resultados, y los resultados negativos para la niacina, plantean preguntas importantes acerca de si los fibratos son capaces de reducir el riesgo cardiovascular aumentando HDL-C y/o reduciendo los triglicéridos.

Debido al riesgo cardiovascular residual que continúa en muchos pacientes que están recibiendo una terapia de estatinas, y los resultados ambiguos, y a menudo opuestos, observados en los ensayos clínicos, sigue siendo necesario desarrollar nuevos fármacos modificadores de lípidos con diferentes actividades bioquímicas e identificar poblaciones de pacientes probables que se benefician de dichos fármacos. El pemafibrato (antes conocido como K-877) es un nuevo fibrato que está siendo desarrollado por Kowa Company, Ltd. para tratar la dislipidemia y prevenir acontecimientos cardiovasculares adversos. El pemafibrato es un activador de PPAR α que es mucho más potente para afectar al metabolismo de lípidos y es más específico para el receptor de PPAR α que otros fibratos. Fruchart J.C., Selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulators (SPPARM α): The next generation of peroxisome proliferator-activated receptor α -agonists, CARDIOVASCULAR DIABETOLOGY, 2013, 12:82, en la tabla 1 indica los siguientes efectos de los agonistas de PPAR sobre la actividad transcripcional de PPAR:

Compuesto		Aleglitazar [26]	GFT505 [48]	K-877 [52]	Fenofibrato [26,52]
PPAR α	CE ₅₀ (nM)	5	10 a 20	1	14.000 [52]; 22.400 [26]
PPAR γ	CE ₅₀ (nM)	9	ND	2.300	aprox.100.000
PPAR δ	CE ₅₀ (nM)	376	100 a 150	1.000	no activado
CE50: concentración eficaz que induce 50 % de respuesta; ND: no disponible.					

La capacidad del pemafibrato para reducir el riesgo cardiovascular no se ha estudiado en ensayos clínicos, y no se han publicado las poblaciones más adecuadas para el tratamiento con pemafibrato.

Son necesarias terapias farmacológicas que puedan alterar los parámetros lipídicos de una manera beneficiosa, en particular en pacientes con diabetes de tipo 2, o los que presentan un riesgo residual de acontecimientos cardiovasculares a pesar de un tratamiento con estatinas, para reducir el riesgo de acontecimientos

cardiovasculares adversos. También son necesarias mejores definiciones de poblaciones probables que puedan beneficiarse de dichas terapias, basadas en perfiles lipídicos y riesgo cardiovascular.

Por tanto, un objeto de la presente invención consiste en proporcionar terapias de pema fibrato que pueden reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con uno o más factores de riesgo para acontecimientos cardiovasculares, en particular en pacientes con concentraciones de LDL-C bien controladas o que están recibiendo una terapia intensa de estatinas.

Otro objeto de la presente invención consiste en reducir el riesgo cardiovascular en poblaciones en riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares adversos debido a un metabolismo de lípidos desequilibrado, en particular en pacientes con concentraciones de LDL-C bien controladas o que están recibiendo una terapia intensa de estatinas.

Otro objeto de la presente invención consiste en reducir el riesgo cardiovascular en poblaciones en riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares adversos debido a un metabolismo de lípidos desequilibrado, en particular en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

Otros objetos de la presente invención consisten en identificar probables pacientes en riesgo que se beneficiarían de un tratamiento con pema fibrato y definir los sujetos específicos para dicho tratamiento.

Otro objeto consiste en tratar la dislipidemia en pacientes con concentraciones elevadas de TG y bajas de HDL-C, en particular la dislipidemia residual en pacientes sometidos a una terapia intensa con estatina o que tienen concentraciones de LDL-C bien controladas.

Sumario de la invención

A pesar de la incapacidad previa del fenofibrato para reducir el riesgo cardiovascular en dos ensayos clínicos muy difundidos y la incapacidad de la niacina y el fenofibrato para reducir el riesgo cardiovascular cuando se añaden a la terapia de estatinas, los inventores han determinado, de forma sorprendente, que el pema fibrato reduce el riesgo cardiovascular, en particular cuando se emplea en una población dislipídica bien definida de pacientes que están recibiendo una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta o con concentraciones de LDL-C por lo demás controladas. Por tanto, en una primera realización principal, la invención proporciona un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que: (a) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; (b) el paciente presenta una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; y (c) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; y el método previene el acontecimiento cardiovascular.

Los métodos de la presente invención producen varios beneficios inesperados que no se han observado previamente con las terapias de fibrato. En particular, los presentes métodos son eficaces en la prevención primaria y secundaria. Por tanto, en una segunda realización principal, la invención proporciona un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 sin aterosclerosis sistémica o enfermedad cardiovascular, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que: (a) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; (b) el paciente presenta una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL, tal como ≤ 39 mg/dL; (c) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; y (d) el método previene el acontecimiento cardiovascular.

En una tercera realización principal, la invención proporciona un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 y una concentración de HbA1c mayor que 8,1 %, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que: (a) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; (b) el paciente presenta una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; (c) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; y (d) el método previene el acontecimiento cardiovascular.

Otro aspecto de la invención se refiere a los criterios de valoración a los cuales se dirigen los tratamientos. Aunque los metaanálisis han descubierto que los fibratos solo son eficaces para prevenir el infarto de miocardio no letal (Saha S.A. *et al.*, The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease: a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials, AM. HEART J., 2007, 154:943-953), los métodos de la presente invención también se dirigen al ictus isquémico no letal, la hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, o la muerte cardiovascular. Por tanto, en una cuarta realización principal, la invención proporciona un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que: (a) el acontecimiento cardiovascular adverso se selecciona de ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada y muerte cardiovascular, y el método previene el acontecimiento cardiovascular; (b) la estatina se selecciona de una terapia

de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; (c) el paciente presenta una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; y (d) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL.

En una quinta realización principal, la invención proporciona un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 sin aterosclerosis sistémica o enfermedad cardiovascular, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que: (a) el acontecimiento cardiovascular adverso se selecciona de ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada y muerte cardiovascular, y el método previene el acontecimiento cardiovascular; (b) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; (c) el paciente presenta una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; y (d) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL.

En una sexta realización principal, la invención proporciona un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato, en el que el paciente presenta: (a) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; (b) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; (c) concentraciones de LDL controladas, según se define mediante: (i) una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concurrente; (ii) una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; o (iii) intolerancia a estatinas y una concentración de LDL-C ≤ 100 mg/dL; y (d) un factor de riesgo seleccionado de: (a) edad ≥ 18 años con aterosclerosis sistémica; y (b) edad ≥ 50 años en hombres o ≥ 55 años en mujeres, sin aterosclerosis sistémica.

La invención también se dirige a la población de pacientes descrita en el ensayo clínico de fase III (el ensayo "PROMINENT") que se está llevando a cabo bajo una solicitud de nuevo fármaco en investigación en the United States Food and Drug Administration ("FDA"), y los tratamientos recetados en ese ensayo. Por tanto, en una séptima realización principal, la invención proporciona un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso seleccionado de infarto de miocardio no letal, ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada o muerte cardiovascular, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente 0,2 mg de pema fibrato dos veces diarias durante un periodo de tiempo terapéuticamente eficaz, en el que el paciente presenta: (a) diabetes mellitus de tipo 2 definida por: (i) un nivel de hemoglobina A1c del 6,5 % o mayor; (ii) un nivel de glucosa en plasma ≥ 126 mg/dL en ayunas; (iii) un nivel de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dL a las 2 horas durante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral; (iv) un nivel de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dL con síntomas de diabetes mellitus de tipo 2 clásica; o (v) estar recibiendo en ese momento una medicación para el tratamiento de la diabetes; (b) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; (c) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; (d) concentraciones de LDL controladas, definidas por: (i) una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concurrente seleccionada de atorvastatina ≥ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre), rosuvastatina ≥ 20 mg/día (basándose en el peso de la sal de calcio), simvastatina ≥ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre), o pitavastatina ≥ 4 mg/d (basándose en el peso de la base libre), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (ii) una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; o (iii) intolerancia a estatinas y una concentración de LDL-C ≤ 100 mg/dL; y (e) una de las siguientes condiciones: (i) edad ≥ 18 años con aterosclerosis sistémica; o (ii) edad ≥ 50 años en hombres o ≥ 55 años en mujeres, sin aterosclerosis sistémica; en el que: dicha aterosclerosis sistémica se define como (i) infarto de miocardio o ictus isquémico (no hemorrágico) previos; (ii) lesión angiográfica coronaria de ≥ 60 % de estenosis en un vaso epicárdico principal o ≥ 50 % de estenosis principal izquierda; (iii) enfermedad de la carótida asintomática con ≥ 70 % de estenosis de la arteria carótida; (iv) enfermedad de la carótida sintomática con ≥ 50 % de estenosis de la arteria carótida; (v) enfermedad de las arterias periféricas de las extremidades inferiores sintomática seleccionada de claudicación intermitente, dolor en reposo, ulceración isquémica de las extremidades inferiores, o amputación mayor con índice braquial del tobillo $\leq 0,9$ u otros ensayos de diagnóstico (por ejemplo, índice braquial del dedo gordo, angiograma u otro estudio de formación de imágenes); (vi) procedimiento de revascularización arterial previo seleccionado de angioplastia coronaria, de la carótida o periférica, colocación de un implante de estenosis, bypass, aterectomía o endarterectomía; o (vii) una de sus combinaciones, y dicho método previene la aparición de dicho infarto de miocardio no letal, ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada o muerte cardiovascular.

En una octava realización principal, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad cardiovascular o prevenir acontecimientos cardiovasculares adversos en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el paciente presenta: (a) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; (b) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; y (c) niveles de LDL-C controlados.

En una novena realización principal, la invención proporciona un método para prevenir la aparición de acontecimientos cardiovasculares en un paciente con uno o más factores de riesgo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otras realizaciones principales se refieren al uso del pema fibrato para reducir diversos marcadores de la dislipidemia en pacientes con diabetes de tipo 2, que incluyen VLDL-C, triglicéridos elevados, Apo CIII, colesterol no HDL-C, y

colesterol remanente. Por tanto, en una décima realización principal, la invención proporciona un método para reducir los triglicéridos en ayunas, Apo-CIII, colesterol no HDL-C, y colesterol remanente en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que: (a) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; (b) el paciente presenta una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; (c) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; y (d) el método reduce dichos triglicéridos en ayunas, Apo-CIII, colesterol no HDL-C, y colesterol remanente.

En una undécima realización principal, la invención proporciona un método para reducir VLDL-C, el colesterol remanente, ApoCIII, y el colesterol no HDL-C en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que: (a) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; (b) el paciente presenta una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; (c) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; y el método reduce dichos VLDL-C, colesterol remanente, ApoCIII, y colesterol no HDL-C.

Otras ventajas de la invención se indican en parte en la siguiente descripción, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se entenderán y se lograrán por medio de los elementos y combinaciones indicadas en concreto en las reivindicaciones adjuntas. Se entenderá que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son solo ejemplares y explicativas y no restringen la invención, según se reivindica.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos, que se incorporan en esta memoria descriptiva y constituyen una parte de esta, ilustran varias realizaciones de la invención y, junto con la descripción, sirven para explicar la invención.

Las figuras 1A-1D indican los cambios desde la línea de base hasta la semana 12 en TG [A], colesterol no HDL-C [B], Apo CIII [C] y colesterol remanente [D] con pema fibrato frente a placebo en pacientes con dislipidemia que están recibiendo un tratamiento con estatinas, según se describe en el ejemplo 1. Cada gráfica indica, de izquierda a derecha, 0,05 mg BID, 0,1 mg BID, 0,2 mg BID, 0,1 mg QD, 0,2 mg QD, y 0,4 mg QD de pema fibrato.

Las figuras 2A-2D indican los cambios desde la línea de base hasta la semana 12 en TG [A], colesterol no HDL-C [B], Apo CIII [C] y colesterol remanente [D] con pema fibrato frente a placebo en pacientes con dislipidemia con diabetes mellitus de tipo 2 que están recibiendo un tratamiento con estatinas, según se describe en el ejemplo 2. Cada gráfica indica, de izquierda a derecha, 0,05 mg BID, 0,1 mg BID, 0,2 mg BID, 0,1 mg QD, 0,2 mg QD, y 0,4 mg QD de pema fibrato.

Las figuras 3A-3D indican los cambios desde la línea de base hasta la semana 12 en TG [A], VLDL-C, colesterol remanente, Apo CIII, colesterol no HDL-C, LDL-C y Apo B [B], HDL-C, Apo AI y Apo AII [C], y glucosa en plasma en ayunas y HOMA-IR [D], con pema fibrato frente a placebo en pacientes con dislipidemia que están recibiendo una dosis estable de pitavastatina, según se indica en el ejemplo 3. Cada gráfica indica, de izquierda a derecha, placebo, 0,1 mg BID, 0,2 mg BID, y 0,4 mg BID de pema fibrato.

Descripción detallada de la invención

Definiciones y uso de los términos y expresiones

Tal como se emplea en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, las formas en singular "un/una" y "el/la" incluyen las referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, la expresión "un excipiente farmacéutico" se refiere a uno o más excipientes farmacéuticos para su uso en las formulaciones y los métodos descritos en la presente.

Tal como se emplean en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones que la siguen, los términos "comprende" y las variaciones del término, tales como "que comprende" y "comprendiendo", significan "incluyendo, pero sin limitarse a", y no pretenden excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, números enteros o etapas. Cuando se indica que un elemento comprende una pluralidad de componentes, etapas o condiciones, se entenderá que el elemento también puede describirse como que comprende cualquier combinación de dicha pluralidad, o "consiste en" o "consiste esencialmente en" la pluralidad o combinación de componentes, etapas o condiciones.

El uso de valores numéricos en los diversos valores cuantitativos especificados en esta solicitud, a menos que se indique expresamente lo contrario, se indica como aproximaciones, como si los valores mínimo y máximo dentro de los intervalos mencionados estuviesen ambos precedidos por el término "aproximadamente". Además, se pretende que la descripción de intervalos sea un intervalo continuo que incluye cada valor entre los valores mínimo y máximo indicados, así como cualquier intervalo que estos valores puedan formar. Además, en la presente se describen cualquiera y todas las proporciones (e intervalos de cualquiera de dichas proporciones) que pueden formarse dividiendo un valor numérico descrito entre cualquier otro valor numérico descrito. Por consiguiente, los expertos en

la técnica apreciarán que muchas de dichas proporciones, intervalos e intervalos de proporciones pueden derivarse, unívocamente, de los valores numéricos presentados en la presente y, en todos los casos, dichas proporciones, intervalos e intervalos de proporciones representan diversas realizaciones de la presente invención.

La presente invención se describe, entre otras cuestiones, remitiéndose a métodos para tratamientos mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato. Debe entenderse que también incluye una composición, tal como se describe, para su uso en dicho tratamiento. Por tanto, una descripción de un método para tratar una enfermedad cardiovascular mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato también proporcionará la descripción de una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato para su uso para tratar una enfermedad cardiovascular.

Tal como se emplea en la presente, "acontecimientos cardiovasculares" incluye cualquier acontecimiento cardiovascular adverso, que incluye muerte cardiovascular; infarto de miocardio no letal; ictus isquémico no letal; angina inestable (por ejemplo, angina inestable que se ha determinado que ha sido provocada por una isquemia miocárdica, por ejemplo, mediante un ensayo invasivo o no invasivo, y que requiere hospitalización); parada cardíaca; enfermedad cardiovascular periférica que requiere intervención, angioplastia, cirugía de bypass o reparación de aneurismas; y aparición de otra insuficiencia cardíaca congestiva nueva.

Tal como se emplea en la presente, "prevenir la aparición de un acontecimiento cardiovascular" incluye reducir el riesgo de un acontecimiento cardiovascular, retrasar la incidencia o aparición de un acontecimiento cardiovascular, y minimizar la gravedad de un acontecimiento cardiovascular. También se refiere a un intervalo de tiempo que comienza en (a) una administración inicial de una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se describe en la presente, al paciente, hasta (b) un acontecimiento cardiovascular en el paciente mayor o sustancialmente mayor que un intervalo de tiempo control que comienza en (a') la administración inicial de un placebo a sujetos control, hasta (b') un acontecimiento cardiovascular en los sujetos control.

Tal como se emplea en la presente, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para suscitar la respuesta biológica deseada en un paciente. La dosis o cantidad terapéuticamente eficaz depende de la edad, el sexo y el peso del paciente, y el trastorno médico que padece en ese momento el paciente. Los expertos en la técnica pueden determinar la dosis o cantidad apropiada dependiendo de los anteriores factores basándose en su conocimiento y en las indicaciones contenidas en la presente.

Una cantidad de "0,4 mg de pemafibrato, para su administración oral diaria" se refiere a una cantidad de pemafibrato de 0,4 que se administra a diario en una dosis o en más de una dosis, tal como dos o tres dosis diarias, en una forma que pueda ser ingerida por vía oral. Si no se indica nada más, la cantidad de 0,4 mg de pemafibrato se basa en el peso de la base libre.

Cuando se menciona un fármaco en la presente, se entenderá que el fármaco puede estar presente como la base libre del fármaco, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a menos que se mencione específicamente la base libre o una sal. A veces, la dosis de un fármaco se basará en el peso de la base libre, en cuyo caso la dosis incluirá además dosis equimolares del contraión de las sales del fármaco. A veces, la dosis se expresará basándose en el peso de una sal concreta. Por ejemplo, la dosis de rosuvastatina puede basarse en el peso de la sal de calcio. Cuando la dosis se expresa de esta manera, y la propia rosuvastatina no se limita a la base libre o a cualquiera de sus sales concretas, la dosis de la base libre o de otra sal puede calcularse basándose en el equivalente molar de la dosis mencionada de la sal de calcio.

"Farmacéuticamente aceptable" significa aquello que es útil para preparar una composición farmacéutica que, en general, es segura, no tóxica ni biológicamente indeseable ni indeseable desde otro punto de vista, e incluye aquello que es aceptable para un uso veterinario, así como para un uso farmacéutico humano. Las "sales farmacéuticamente aceptables" son sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se definió anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada.

Los términos "tratar" y "tratamiento", cuando se emplean en la presente, se refieren a la gestión médica de un paciente con el propósito de curar, mejorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, una afección patológica o un trastorno (denominados colectivamente "trastorno"). Estos términos incluyen el tratamiento activo, es decir, un tratamiento dirigido específicamente hacia la mejora de un trastorno, y también incluyen el tratamiento causal, es decir, un tratamiento dirigido hacia la eliminación de la causa del trastorno asociado. Además, estos términos incluyen el tratamiento paliativo, es decir, un tratamiento diseñado para el alivio de los síntomas, en lugar de la curación del trastorno; el tratamiento preventivo, es decir, un tratamiento dirigido a minimizar o inhibir o retrasar parcial o completamente el desarrollo del trastorno; y un tratamiento de apoyo, es decir, un tratamiento empleado para complementar otra terapia específica dirigida hacia la mejora del trastorno.

La dislipidemia es un aumento del colesterol en plasma, los triglicéridos (TG), o ambos, o un nivel bajo de lipoproteínas de alta densidad, que contribuye al desarrollo de una aterosclerosis sistémica. Las causas pueden ser primarias (genéticas) o secundarias. El diagnóstico se realiza midiendo los niveles en plasma de colesterol total, TG, y lipoproteínas individuales. El tratamiento implica cambios en la dieta, ejercicio y fármacos liporredutores.

El "tratamiento de la dislipidemia" incluye la corrección de uno o más desequilibrios de lípidos en el cuerpo humano, incluso si la concentración de otros lípidos permanece en un estado insalubre.

Todas las mediciones de analitos indicadas en la presente, cuando se usan para definir un paciente descrito en la presente, se miden al comienzo del tratamiento con pema fibrato.

- 5 A menos que se indique lo contrario en la presente, todas las mediciones de analitos se realizan en ayunas, y se basan en la concentración del analito en plasma o suero. El estado en ayunas significa que el paciente no ha comido nada desde hace 8 a 12 horas, excepto agua. Pueden encontrarse métodos convencionales para medir analitos en los datos de Lab Protocols for NHANES 2003-2004 publicados por the United States Centers for Disease Control.

- 10 A menos que se indique lo contrario en la presente, todos los métodos descritos en la presente se realizan a todas las edades, pero preferiblemente se realizan en adultos en riesgo de padecer un acontecimiento cardiovascular, tales como adultos mayores de 50 años para hombres y mayores de 55 años para mujeres.

- 15 Tal como se emplea en la presente, el término "significativamente" se refiere a un nivel de significancia estadística. El nivel de significancia estadística puede ser, por ejemplo, de al menos $p < 0,05$, de al menos $p < 0,01$, de al menos $p < 0,005$, o de al menos $p < 0,001$. Cuando en la presente se especifica un valor numérico o criterio de valoración, se entenderá, en una realización preferida, que tiene un grado de significancia estadística de al menos $p < 0,05$.

- 20 Las estatinas, también conocidas como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyen atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, pravastatina y lovastatina, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las estatinas se clasifican, en general, como de intensidad alta, moderada o baja, basándose en el grado de reducción de LDL-C que hayan mostrado en ensayos clínicos controlados, tal como se resume en la siguiente tabla obtenida de ACC/AHA Release Updated Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce ASCVD Risk, AMERICAN FAMILY PHYSICIAN, volumen 90, n.º 4 (15 de agosto, 2014):

<i>Intensidad alta</i>	<i>Intensidad moderada</i>	<i>Intensidad baja</i>
La dosificación diaria reduce el LDL-C en aproximadamente ≥ 50 % de promedio	La dosificación diaria reduce el LDL-C en aproximadamente 30 % al 50 % de promedio	La dosificación diaria reduce el LDL-C en aproximadamente < 30 % de promedio
Atorvastatina, 40 a 80 mg	Atorvastatina, 10 (20) mg	<i>Simvastatina, 1 mg</i>
Rosuvastatina, 20 (40) mg	Rosuvastatina, (5) 10 mg	Pravastatina, 10 a 20 mg
	Simvastatina, 20 a 40 mg	Lovastatina, 20 mg
	Pravastatina, 40 (80) mg	<i>Fluvastatina, 20 a 40 mg</i>
	Lovastatina, 40 mg	<i>Pivastatina, 1 mg</i>
	<i>Fluvastatina XL, 80 mg</i>	
	Fluvastatina, 40 mg dos veces diarias	
	<i>Pivastatina, 2 a 4 mg</i>	

- 25 Nota: Las estatinas y dosificaciones específicas indicadas en negrita se evaluaron en ECA incluidos en la cuestión crítica 1, cuestión crítica 2 y el metaanálisis de Cholesterol Treatment Trialists 2010 incluido en la cuestión 3 (véanse las líneas directrices completas para los detalles). Todos estos ECA mostraron una reducción en acontecimientos cardiovasculares importantes. Las estatinas y las dosificaciones indicadas en cursiva han sido aprobadas por the U.S. Food and Drug Administration, pero no han sido ensayadas en los ECA publicados. ECA = ensayo controlado aleatorizado.

- 30 Cuando se emplea la expresión "terapia de estatinas de intensidad moderada a alta", preferiblemente se administra el siguiente grupo de terapias de estatina, y puede sustituirse por la expresión "terapia de estatinas de intensidad moderada a alta": atorvastatina ≥ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre), rosuvastatina ≥ 20 mg/día (basándose en el peso de la sal de calcio), y simvastatina ≥ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre), o pitavastatina ≥ 4 mg/día (basándose en el peso del fármaco). La expresión "terapia de estatinas que no tiene una

intensidad moderada a alta" se refiere a cualquier terapia de estatinas distinta de atorvastatina ≥ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre), rosuvastatina ≥ 20 mg/día (basándose en el peso de la sal de calcio), y simvastatina ≥ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre), o pitavastatina ≥ 4 mg/día.

Análisis de las realizaciones principales

- 5 La invención se describe en la presente en términos de las principales realizaciones y subrealizaciones. Se entenderá que cada una de las subrealizaciones puede modificar cualquiera de las realizaciones principales, a menos que dicha modificación sea incoherente desde un punto de vista lógico o que haya sido expresamente prohibida en este documento. Se entenderá además que las realizaciones principales pueden combinarse de cualquier manera, y que las subrealizaciones pueden combinarse de cualquier manera para modificar aún más cualquiera de las realizaciones principales, a menos que dicha combinación sea incoherente desde un punto de vista lógico o que haya sido expresamente prohibida en este documento.

15 En una primera realización principal, la invención proporciona una composición para su uso en un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que: (a) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; (b) el paciente presenta una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; y (c) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; y el método previene el acontecimiento cardiovascular.

20 En una segunda realización principal, la invención proporciona una composición para su uso en un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 sin aterosclerosis sistémica o enfermedad cardiovascular, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que: (a) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; (b) el paciente presenta una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; (c) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; y (d) el método previene el acontecimiento cardiovascular.

30 En una tercera realización principal, la invención proporciona una composición para su uso en un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 y una concentración de HbA1c mayor que 8,1 %, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que: (a) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; (b) el paciente presenta una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; (c) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; y (d) el método previene el acontecimiento cardiovascular.

35 En una cuarta realización principal, la invención proporciona una composición para su uso en un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que: (a) el acontecimiento cardiovascular adverso se selecciona de ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada y muerte cardiovascular, y el método previene el acontecimiento cardiovascular; (b) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; (c) el paciente presenta una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; y (d) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL.

45 En una quinta realización principal, la invención proporciona una composición para su uso en un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 sin aterosclerosis sistémica o enfermedad cardiovascular, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que: (a) el acontecimiento cardiovascular adverso se selecciona de ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada y muerte cardiovascular, y el método previene el acontecimiento cardiovascular; (b) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; (c) el paciente presenta una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; y (d) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL.

55 En una sexta realización principal, la invención proporciona una composición para su uso en un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato, en el que el paciente presenta: (a) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; (b) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; (c) concentraciones de LDL controladas, según se define mediante: (i) una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concurrente; (ii) una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; o (iii) intolerancia a estatinas y una concentración de

LDL-C $\leq$ 100 mg/dL; y (d) un factor de riesgo seleccionado de: (a) edad $\geq$ 18 años con aterosclerosis sistémica; y (b) edad $\geq$ 50 años en hombres o $\geq$ 55 años en mujeres, sin aterosclerosis sistémica.

En una séptima realización principal, la invención proporciona una composición para su uso en un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso seleccionado de infarto de miocardio no letal, ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada o muerte cardiovascular, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente 0,2 mg de pema fibrato dos veces diarias durante un periodo de tiempo terapéuticamente eficaz, en el que el paciente presenta: (a) diabetes mellitus de tipo 2 definida por: (i) un nivel de hemoglobina A1c del 6,5 % o mayor; (ii) un nivel de glucosa en plasma $\geq$ 126 mg/dL en ayunas; (iii) un nivel de glucosa en plasma $\geq$ 200 mg/dL a las 2 horas durante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral; (iv) un nivel de glucosa en plasma $\geq$ 200 mg/dL con síntomas de diabetes mellitus de tipo 2 clásica; o (v) estar recibiendo en ese momento una medicación para el tratamiento de la diabetes; (b) una concentración de HDL-C $\leq$ 40 mg/dL; (c) una concentración de TG en ayunas $\geq$ 200 mg/dL y $<$ 500 mg/dL; (d) concentraciones de LDL controladas, definidas por: (i) una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concurrente seleccionada de atorvastatina $\geq$ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre), rosuvastatina $\geq$ 20 mg/día (basándose en el peso de la sal de calcio), simvastatina $\geq$ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre), o pitavastatina $\geq$ 4 mg/d (basándose en el peso de la base libre), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (ii) una concentración de LDL-C $\leq$ 70 mg/dL; o (iii) intolerancia a estatinas y una concentración de LDL-C $\leq$ 100 mg/dL; y (e) una de las siguientes condiciones: (i) edad $\geq$ 18 años con aterosclerosis sistémica; o (ii) edad $\geq$ 50 años en hombres o $\geq$ 55 años en mujeres, sin aterosclerosis sistémica; en el que: dicha aterosclerosis sistémica se define como (i) infarto de miocardio o ictus isquémico (no hemorrágico) previos; (ii) lesión angiográfica coronaria de $\geq$ 60 % de estenosis en un vaso epicárdico principal o $\geq$ 50 % de estenosis principal izquierda; (iii) enfermedad de la carótida asintomática con $\geq$ 70 % de estenosis de la arteria carótida; (iv) enfermedad de la carótida sintomática con $\geq$ 50 % de estenosis de la arteria carótida; (v) enfermedad de las arterias periféricas de las extremidades inferiores sintomática seleccionada de claudicación intermitente, dolor en reposo, ulceración isquémica de las extremidades inferiores, o amputación mayor con índice braquial del tobillo $\leq$ 0,9 u otros ensayos de diagnóstico (por ejemplo, índice braquial del dedo gordo, angiograma u otro estudio de formación de imágenes); (vi) procedimiento de revascularización arterial previo seleccionado de angioplastia coronaria, de la carótida o periférica, colocación de un implante de estenosis, bypass, aterectomía o endarterectomía; o (vii) una de sus combinaciones, y dicho método previene la aparición de dicho infarto de miocardio no letal, ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada o muerte cardiovascular.

En una octava realización principal, la invención proporciona una composición para su uso en un método para tratar una enfermedad cardiovascular o prevenir acontecimientos cardiovasculares adversos en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el paciente presenta: (a) una concentración de TG en ayunas $\geq$ 200 mg/dL y $<$ 500 mg/dL; (b) una concentración de HDL-C $\leq$ 40 mg/dL; y (c) niveles de LDL-C controlados.

En una novena realización principal, la invención proporciona una composición para su uso en un método para prevenir la aparición de acontecimientos cardiovasculares en un paciente con uno o más factores de riesgo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una décima realización principal, la invención proporciona una composición para su uso en un método para reducir los triglicéridos en ayunas, Apo-CIII, el colesterol no HDL-C, y el colesterol remanente en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que: (a) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C $\leq$ 70 mg/dL; (b) el paciente presenta una concentración de HDL-C $\leq$ 40 mg/dL; (c) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas $\geq$ 200 mg/dL y $<$ 500 mg/dL; y (d) el método reduce dichos triglicéridos en ayunas, Apo-CIII, colesterol no HDL-C, y colesterol remanente.

En una undécima realización principal, la invención proporciona una composición para su uso en un método para reducir VLDL-C, el colesterol remanente, ApoCIII, y el colesterol no HDL-C en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que: (a) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C $\leq$ 70 mg/dL; (b) el paciente presenta una concentración de HDL-C $\leq$ 40 mg/dL; (c) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas $\geq$ 200 mg/dL y $<$ 500 mg/dL; y el método reduce dichos VLDL-C, colesterol remanente, ApoCIII, y colesterol no HDL-C.

Análisis de las subrealizaciones

Cada una de las siguientes subrealizaciones puede aplicarse a limitar todas y cada una de las realizaciones principales anteriores, aunque se entenderá que la subrealización no se aplicará si ya está totalmente subsumida por la realización principal. También se entenderá que las subrealizaciones pueden combinarse entre sí de cualquier

manera que sea lógica y matemáticamente posible, adoptando el valor más restrictivo cuando se expresan dos valores para la misma limitación, para definir otras subrealizaciones.

Cualquiera de las principales realizaciones puede practicarse en pacientes con diabetes de tipo 2 que, a su vez, puede definirse de una diversidad de formas. En una subrealización, la diabetes mellitus de tipo 2 se define por un nivel de hemoglobina A1c del 6,5 % o mayor, o incluso 8,1 % o mayor. En otras subrealizaciones, la diabetes mellitus de tipo 2 se define por un nivel de glucosa en plasma ≥ 126 mg/dL en ayunas, un nivel de glucosa en plasma ≥ 126 mg/dL y < 175 mg/dL o < 165 mg/dL en ayunas, un nivel de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dL a las 2 horas durante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral, o un nivel de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dL con síntomas de la diabetes mellitus de tipo 2 clásica, o estar recibiendo una medicación en ese momento para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2. En una realización particular, la diabetes mellitus de tipo 2 se define por un nivel de hemoglobina A1c del 6,5 % o mayor, y un nivel de glucosa en plasma: (a) ≥ 126 mg/dL en ayunas; (b) ≥ 200 mg/dL a las 2 horas durante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral; o (c) ≥ 200 mg/dL con síntomas de la diabetes mellitus de tipo 2 clásica.

El método también puede practicarse con diversos regímenes de estatinas de intensidad moderada a alta. En diversas subrealizaciones, la terapia de estatinas de intensidad moderada a alta es atorvastatina ≥ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre), rosuvastatina ≥ 20 mg/día (basándose en el peso de la sal de calcio), y simvastatina ≥ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre), o pitavastatina ≥ 4 mg/día. En otra subrealización, la terapia de estatinas de intensidad moderada a alta es atorvastatina ≥ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre), rosuvastatina ≥ 20 mg/día (basándose en el peso de la sal de calcio), o simvastatina ≥ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre).

Como alternativa, el método puede practicarse con cualquier terapia de estatinas distinta de las anteriores terapias de intensidad moderada a alta, en particular cuando los niveles de LDL-C están bien controlados. Por tanto, en otra subrealización, se administra al paciente una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta, y el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL. En otra subrealización diferenciada, el paciente está recibiendo cualquier terapia de estatinas.

En una subrealización concreta, el paciente ha recibido una terapia de estatinas sin cambios durante 12 semanas antes de comenzar dicha administración de pema fibrato. En otra subrealización concreta, el paciente sigue recibiendo una terapia de estatinas sin cambios durante un periodo de tiempo terapéuticamente eficaz. Un paciente que recibe > 40 mg/simvastatina diarios preferiblemente ha recibido esta dosis durante 12 meses antes de comenzar dicha administración de pema fibrato.

Cualquiera de los métodos también puede practicarse basándose solamente en el estado de LDL-C del paciente. Por tanto, en diversas subrealizaciones, el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL, ≤ 60 mg/dL, o ≤ 50 mg/dL.

Los métodos también pueden practicarse en la prevención primaria o la prevención secundaria. Por tanto, en una subrealización, el paciente presenta aterosclerosis sistémica. En otra subrealización, el paciente presenta una enfermedad cardiovascular. En otra subrealización, el paciente no presenta aterosclerosis sistémica. En otra subrealización, el paciente no presenta una enfermedad cardiovascular. En una subrealización concreta, el paciente tiene ≥ 18 años con aterosclerosis sistémica. En otra subrealización concreta, el paciente tiene una edad ≥ 18 años y < 40 años con aterosclerosis sistémica. En otra subrealización concreta, el paciente tiene una edad ≥ 50 para hombres o ≥ 55 años para mujeres, sin aterosclerosis sistémica.

La aterosclerosis sistémica puede definirse de diversas maneras. En una subrealización, la aterosclerosis sistémica se define como un infarto de miocardio o ictus isquémico (no hemorrágico) previos. En otra subrealización, la aterosclerosis sistémica se define como una lesión angiográfica coronaria de ≥ 60 % de estenosis en un vaso epicárdico principal o ≥ 50 % de estenosis principal izquierda. En otra subrealización, la aterosclerosis sistémica se define como una enfermedad de la carótida asintomática con ≥ 70 % de estenosis de la arteria carótida. En otra subrealización, la aterosclerosis sistémica se define como una enfermedad de la carótida sintomática con ≥ 50 % de estenosis de la arteria carótida. En otra subrealización, la aterosclerosis sistémica se define como una enfermedad de las arterias periféricas de las extremidades inferiores sintomática seleccionada de claudicación intermitente, dolor en reposo, ulceración isquémica de las extremidades inferiores, o amputación mayor con índice braquial del tobillo $\leq 0,9$ u otros ensayos de diagnóstico (por ejemplo, índice braquial del dedo gordo, angiograma u otro estudio de formación de imágenes). En otra subrealización, la aterosclerosis sistémica se define como un procedimiento de revascularización arterial previo seleccionado de angioplastia coronaria, de la carótida o periférica, colocación de un implante de estenosis, bypass, aterectomía o endarterectomía. En una subrealización, la aterosclerosis sistémica se define mediante uno o cualquier combinación de los anteriores criterios.

Una ventaja concreta de la terapia es que se dirige a acontecimientos cardiovasculares que, tradicionalmente, no se ven afectados por los fibratos. Por tanto, en una subrealización, la terapia se dirige a un infarto miocárdico no letal, ictus isquémico, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada y muerte cardiovascular, en particular cuando el paciente está en riesgo de cualquiera de los trastornos anteriores. En diversas subrealizaciones concretas, el paciente está en riesgo de un ictus isquémico, y el método previene el ictus

isquémico; el paciente está en riesgo de una hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, y el método previene dicha hospitalización; o el paciente está en riesgo de muerte cardiovascular, y el método previene dicha muerte cardiovascular.

- 5 Los métodos de la presente invención también pueden practicarse en pacientes con diferentes niveles de HDL-C. Por tanto, en diversas subrealizaciones, el paciente presenta una concentración de HDL-C menor que 40 mg/dL, 35 mg/dL, o incluso 30 mg/dL. En una subrealización, el paciente presenta HDL-C que varía de 35 a 40 mg/dL.

- 10 Los métodos también pueden practicarse con la administración de otros agentes terapéuticos. Así, por ejemplo, en una subrealización, el método comprende además administrar una terapia liporredutora seleccionada de ezetimiba, probucol, niacina, colestiramina, ácido eicosapentaenoico (AEP) y ácido docosahexaenoico (ADH), y sus combinaciones. En otra subrealización, el método comprende además administrar un fármaco cardiovascular seleccionado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes del receptor de angiotensina, aspirina, beta-bloqueantes, nitratos, y diuréticos de tiazida. En otra realización, la combinación de pema fibrato/estatina se administra con ezetimiba y/o un inhibidor de proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9).

- 15 En una subrealización concreta, el método se practica en combinación con una medicación para la diabetes. Las medicaciones para la diabetes preferidas se seleccionan de inhibidores de alfa-glucosidasa seleccionados de acarbosa y miglitol, una biguanida, tal como metformina, un agonista de dopamina, tal como bromocriptina, un inhibidor de DPP-4 seleccionado de alogliptina, linagliptina, saxagliptina, y sitagliptina, un péptido similar al glucagón seleccionado de albiglutida, dulaglutida, exenatida, y liraglutida, una meglitinida seleccionada de nateglinida y repaglinida, un inhibidor del transportador de glucosa sodio (SGLT) 2 seleccionado de dapagliflozina, canagliflozina, y empagliflozina, una sulfonilurea seleccionada de glimepirida, gliclazida, glipizida, gliburida, clorpropamida, tolazamida, y tolbutamida, una tiazolidindiona seleccionada de rosiglitazona y pioglitazona, y sus combinaciones.

- 20 En una subrealización concreta, el método se practica junto con un control glicémico agresivo para un paciente con diabetes de tipo 2. Más en concreto, el método se practica mediante la coadministración de una medicación para la diabetes que se dirige a una concentración de HbA1c menor que 6 %.

- 25 El método también puede definirse basándose en su efecto sobre marcadores bioquímicos, o pueden usarse otros biomarcadores para caracterizar al paciente que se está tratando. Por tanto, en una subrealización, el método reduce los triglicéridos en ayunas, Apo-CIII, el colesterol no HDL-C, y el colesterol remanente. En otra subrealización, el método reduce VLDL-C, el colesterol remanente, Apo-CIII, y el colesterol no HDL-C. En otra subrealización, el método reduce la glucosa en plasma en ayunas y la resistencia a la insulina. En otra subrealización, el método reduce los triglicéridos en ayunas, Apo-CIII, el colesterol no HDL-C, y el colesterol remanente más en pacientes diabéticos que en pacientes no diabéticos. En otra subrealización, la concentración del colesterol no HDL-C del paciente es mayor que 130 mg/dL, el nivel del colesterol remanente es mayor que 5,0 mg/dL, y la concentración de Apo CIII es de 5,8 a 10 mg/dL para hombres y de 5,4 a 9,0 mg/dL para mujeres.

- 35 El método se practica preferiblemente durante un periodo de tiempo terapéuticamente eficaz para lograr el beneficio óptimo. En diversas subrealizaciones, el periodo de tiempo terapéuticamente eficaz es de 3 años, 4 años, 5 años, 6 años, o incluso 10 o 15 años.

- 40 La dosis terapéuticamente eficaz de pema fibrato en una subrealización es de 0,2 a 1,0 mg administrados por vía oral a diario, basándose en el peso de la base libre. En otra subrealización, la cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato es de 0,4 mg administrados por vía oral a diario, basándose en el peso de la base libre. En otra subrealización, la cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato es de 0,4 mg/día administrados por vía oral en dosis diarias divididas, basándose en el peso de la base libre.

- 45 Además, el método también presenta beneficios de seguridad frente a otras terapias de fibratos, lo cual permite su uso en diferentes poblaciones de pacientes. Por tanto, en una subrealización, el paciente está en riesgo de padecer rabdomiólisis, preferiblemente tal como muestra la creatinina quinasa elevada. En otra subrealización, el paciente presenta insuficiencia renal o fallo renal.

Otras realizaciones

La presente invención proporciona además lo siguiente:

- 50 1) Una composición para su uso en un método para prevenir la aparición de acontecimientos cardiovasculares en un paciente con uno o más factores de riesgo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2) El método según 1), en el que el paciente padece diabetes mellitus de tipo 2.

3) El método según 1), en el que el paciente tiene una edad mayor o igual a 50 años para hombres o 55 años para mujeres, o aterosclerosis sistémica.

- 4) El método según 1), en el que el paciente está recibiendo estatinas concurrentes.
- 5) El método según 1), en el que el paciente presenta una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL.
- 6) El método según 1), en el que el paciente presenta una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL.
- 5 7) El método según 1), en el que el paciente presenta:
 - a) diabetes mellitus de tipo 2;
 - b) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; y
 - c) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL.
- 8) El método según 7), en el que:
 - 10 a) el paciente tiene una edad mayor o igual a 50 años para hombres o 55 años para mujeres, o aterosclerosis sistémica;
 - b) la cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es de 0,4 mg, administrados por vía oral a diario; y
 - 15 c) los acontecimientos cardiovasculares se seleccionan de infarto miocárdico no letal, ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, muerte cardiovascular, o una de sus combinaciones.
- 9) El método según 1), en el que el paciente:
 - a) está recibiendo una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concomitante;
 - 20 b) está recibiendo una terapia liporreductora concomitante distinta de la terapia de estatinas de una intensidad moderada a alta concomitante y presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; o
 - c) es intolerante a estatinas y presenta una concentración de LDL-C ≤ 100 mg/dL.
- 10) El método según 1), en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es de 0,2 a 1,0 mg, administrados por vía oral a diario.
- 25 11) El método según 1), en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es de 0,4 mg, administrados por vía oral a diario.
- 12) El método según 1), en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es de 0,2 mg, administrados por vía oral dos veces diarias.
- 13) El método según 1), en el que los acontecimientos cardiovasculares se seleccionan de infarto miocárdico no letal, ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, muerte cardiovascular, o una de sus combinaciones.
- 30 14) El método según 1), en el que el paciente padece diabetes mellitus de tipo 2, según se define por:
 - a) un nivel de hemoglobina A1c del 6,5 % o mayor; y
 - b) un nivel de glucosa en plasma seleccionado de:
 - i) mayor o igual a 126 mg/dL en ayunas;
 - 35 ii) mayor o igual a 200 mg/dL a las 2 horas durante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral; o
 - iii) mayor o igual a 200 mg/dL con síntomas de diabetes mellitus de tipo 2 clásica.
- 15) El método según 1), en el que el paciente presenta una enfermedad cardiovascular.
- 16) Un método para tratar la dislipidemia en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el paciente presenta:
 - 40 a) una concentración de TG en ayunas ≥ 175 mg/dL y ≤ 500 mg/dL; y
 - b) una concentración de HDL-C ≤ 50 mg/dL en hombres o ≤ 55 mg/dL en mujeres.

- 17) El método según 16), en el que el paciente presenta:
- a) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; y
 - b) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL.
- 5 18) El método según 16), en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es de 0,1 a 1,0 mg, administrados por vía oral a diario.
- 19) El método según 16), en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es de 0,4 mg, administrados por vía oral a diario.
- 20) El método según 16), en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es de 0,2 mg, administrados por vía oral dos veces diarias.
- 10 21) El método según 16), en el que el paciente padece diabetes mellitus de tipo 2, según se define por:
- a) un nivel de hemoglobina A1c del 6,5 % o mayor; y
 - b) un nivel de glucosa en plasma seleccionado de:
 - i) mayor o igual a 126 mg/dL en ayunas;
 - ii) mayor o igual a 200 mg/dL a las 2 horas durante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral; o
- 15 iii) mayor o igual a 200 mg/dL con síntomas de diabetes mellitus de tipo 2 clásica.
- 22) El método según 16), en el que:
- a) el paciente tiene una edad mayor o igual a 50 años para hombres o 55 años para mujeres, o aterosclerosis sistémica;
 - b) la cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es de 0,4 mg, administrados por vía oral a diario; y
 - c) el método es eficaz para prevenir la aparición de un acontecimiento cardiovascular seleccionado de infarto miocárdico no letal, ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, muerte cardiovascular, o una de sus combinaciones.
- 20 23) El método según 16) o 17), en el que el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 100 mg/dL.
- 25 24) El método según 16) o 17), en el que el paciente:
- a) está recibiendo una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concomitante;
 - b) está recibiendo una terapia liporreductora concomitante distinta de la terapia de estatinas de una intensidad moderada a alta concomitante y presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; o
 - c) es intolerante a estatinas y presenta una concentración de LDL-C ≤ 100 mg/dL.
- 30 25) El método según 16), en el que el paciente presenta una enfermedad cardiovascular.
- 26) Un método para tratar la diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el paciente presenta:
- a) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL;
 - b) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; y
 - c) niveles de LDL-C controlados.
- 35 27) Un método para tratar una enfermedad cardiovascular o prevenir acontecimientos cardiovasculares adversos en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el paciente presenta:
- a) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL;
 - b) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; y
 - c) niveles de LDL-C controlados.
- 40

28) El método según 27) para prevenir acontecimientos cardiovasculares adversos, en el que el acontecimiento cardiovascular se selecciona de infarto miocárdico no letal, ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, muerte cardiovascular, o una de sus combinaciones.

5 29) Un método para prolongar el tiempo hasta la primera aparición de:

a) cualquier componente del criterio de valoración primario en un subgrupo de sujetos definidos en la línea de base por: el sexo; la presencia o la ausencia de CVD establecida; y una terapia liporredutora de línea de base, según se define jerárquicamente por:

10 i) estar recibiendo tratamiento con una dosis estable (es decir, durante al menos 12 semanas) de una estatina de intensidad moderada a alta estipulada; o

ii) ser intolerante a estatinas y presentar evidencias de LDL < 100 mg/dl (2,59 mmol/L) mediante una determinación por un laboratorio local dentro de los 12 meses previos; o

15 iii) presentar evidencias de LDL-C < 70 mg/dl (1,81 mmol/L) mediante una determinación por un laboratorio local dentro de los 12 meses previos si no ha sido tratado, o estar recibiendo una dosificación estable (es decir, durante al menos 12 semanas) de otro régimen liporredutor que incluye un inhibidor de PCSK9.

b) cualquier componente de IM no letal, ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, muerte CV, o cualquier revascularización coronaria;

c) cualquier componente de IM no letal, ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, o mortalidad por cualquier causa;

20 d) cualquier componente de IM no letal, ictus isquémico no letal, muerte CV, cualquier revascularización coronaria, u hospitalización por insuficiencia cardíaca;

e) cualquier componente de IM no letal, ictus no letal (cualquiera), muerte CV, u hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada;

25 f) componentes individuales del criterio de valoración primario, ictus no letal (cualquiera), mortalidad por cualquier causa, y hospitalización por insuficiencia cardíaca;

g) retinopatía diabética, según se evalúa mediante el uso de un tratamiento con láser retiniano, terapia antifactor del crecimiento endotelial vascular, o vitrectomía debido al desarrollo de retinopatía diabética y/o deterioro en la retinopatía diabética;

30 h) nefropatía diabética, según se evalúa por un aumento en la proporción de microalbúmina/creatinina hasta >30 mg/g entre aquellos sin microalbuminuria en la línea de base, y un cambio categórico desde la albuminuria de la línea de base (normo-, micro- o macroalbuminuria), duplicación de la creatinina desde la línea de base, nivel de creatinina >6,0 mg/dl, tasa de filtración glomerular ("glomerular filtration rate", GFR) <15 ml/ml, o inicio de una terapia de sustitución renal (diálisis o trasplante), entre todos los sujetos; y

35 i) enfermedad de las arterias periféricas, definida como la incidencia de revascularización en las extremidades inferiores, claudicación intermitente, dolor en reposo, ulceración isquémica de las extremidades inferiores, o amputación con índice braquial del tobillo $\leq 0,9$ u otros ensayos de diagnóstico (por ejemplo, angiograma, índice braquial del dedo gordo u otro estudio de formación de imágenes),

en el que el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 30) Un método para prolongar el tiempo hasta la primera aparición de:

a) cualquier componente del criterio de valoración compuesto de 3 componentes de IM no letal, ictus no letal o muerte cardiovascular;

b) cualquier componente del criterio de valoración primario, u hospitalización por insuficiencia cardíaca;

c) cualquier componente del criterio de valoración primario, o mortalidad por cualquier causa;

45 d) cualquier componente del criterio de valoración primario, cualquier revascularización coronaria, u hospitalización por insuficiencia cardíaca;

50 e) cualquier enfermedad de las arterias periféricas que empeora o nueva, definida como la incidencia de revascularización en las extremidades inferiores, claudicación intermitente, dolor en reposo, ulceración isquémica de las extremidades inferiores, o amputación mayor con índice braquial del tobillo $\leq 0,9$ u otros ensayos de diagnóstico (por ejemplo, índice braquial del dedo gordo, angiograma u otro estudio de formación de imágenes),

en el que el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

31) El método según 3), en el que la aterosclerosis sistémica se define por:

a) infarto miocárdico o ictus isquémico (no hemorrágico) previos;

5 b) lesión angiográfica coronaria de ≥ 60 % de estenosis en un vaso epicárdico principal o ≥ 50 % de estenosis principal izquierda;

c) enfermedad de la carótida asintomática con ≥ 70 % de estenosis de la arteria carótida;

d) enfermedad de la carótida sintomática con ≥ 50 % de estenosis de la arteria carótida;

10 e) enfermedad de las arterias periféricas de las extremidades inferiores sintomática seleccionada de claudicación intermitente, dolor en reposo, o ulceración isquémica de las extremidades inferiores con índice braquial del tobillo $\leq 0,9$; o

f) procedimiento de revascularización arterial previo seleccionado de angioplastia coronaria, de la carótida o periférica, colocación de un implante de estenosis, bypass, aterectomía o endarterectomía.

32) El método según 1), en el que el paciente no padece aterosclerosis sistémica.

15 33) El método según 1), en el que el paciente está recibiendo estatinas concurrentes, y presenta:

a) diabetes mellitus de tipo 2;

b) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; y

c) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL.

34) El método según 27), en el que el paciente está recibiendo estatinas concurrentes.

20 Estas realizaciones adicionales se analizan narrativamente y con más detalles a continuación. En una primera realización adicional, la invención proporciona un método para prevenir la aparición de acontecimientos cardiovasculares en un paciente con uno o más factores de riesgo, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 En una primera realización adicional preferida, la invención proporciona un método para prevenir la aparición de acontecimientos cardiovasculares en un paciente con uno o más de múltiples factores de riesgo, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Según esta realización, la aparición de acontecimientos cardiovasculares puede prevenirse. Es decir, puede prevenirse la aparición de los siguientes acontecimientos: muerte cardiovascular; infarto de miocardio no letal; ictus isquémico no letal; revascularización coronaria; angina inestable (por ejemplo, angina inestable que se ha determinado que ha sido provocada por una isquemia miocárdica, por ejemplo, mediante un ensayo invasivo o no invasivo, y que requiere hospitalización); parada cardíaca; enfermedad cardiovascular periférica que requiere intervención, angioplastia, cirugía de bypass o reparación de aneurismas; y aparición de otra insuficiencia cardíaca congestiva nueva.

35 En una primera realización adicional preferida, puede prevenirse la aparición de: (a) un infarto miocárdico no letal, (b) un ictus isquémico no letal, (c) una hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, (d) la muerte cardiovascular; o una de sus combinaciones.

En otra primera realización adicional preferida, puede reducirse el riesgo de un acontecimiento cardiovascular, por ejemplo, (a) infarto miocárdico no letal, (b) ictus isquémico no letal, (c) hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, (d) muerte cardiovascular; o una de sus combinaciones.

40 En otra primera realización adicional preferida, el método puede realizarse en pacientes junto con un tratamiento con estatinas, o con pacientes que presentan niveles de LDL-C controlados (es decir, niveles de LDL-C menores o iguales a 70 o 100 mg/dL). Si el paciente está recibiendo una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concomitante, puede suponerse que el paciente presenta unos niveles de LDL-C bajos o controlados. En esta realización, las estatinas pueden seleccionarse de rosuvastatina, pitavastatina, atorvastatina, fluvastatina, simvastatina, pravastatina y lovastatina, preferiblemente se seleccionan de atorvastatina ≥ 40 mg/d, rosuvastatina ≥ 20 mg/d, simvastatina ≥ 40 mg/d, o pitavastatina 4 mg/d. Además, si el paciente está recibiendo una terapia liporredutora concomitante, puede suponerse que el paciente presenta niveles de LDC bajos o controlados si el paciente presenta una concentración de LDL-C menor o igual a 70 mg/dL. Si el paciente es intolerante a estatinas, puede suponerse que el paciente presenta niveles de LDL bajos o controlados si el paciente presenta una

50 concentración de LDL-C menor o igual a 100 mg/dL. En esta realización, una "terapia liporredutora" incluye una

terapia en la que el paciente se trata con un fármaco liporredutor, tal como una estatina, por ejemplo, rosuvastatina, pitavastatina, atorvastatina, fluvastatina, simvastatina, pravastatina y lovastatina; un inhibidor de la absorción de colesterol en el intestino delgado, por ejemplo, ezetimiba; probucol; niacina; secuestrantes del ácido biliar, por ejemplo, colestiramina; ácidos grasos omega-3, por ejemplo, ácido eicosapentaenoico (AEP) y ácido docosahexaenoico (ADH).

Por tanto, en una primera realización adicional preferida, el método se realiza en pacientes: a) que están recibiendo una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concomitante; b) que están recibiendo una terapia liporredutora concomitante distinta de la terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concomitante y que presentan una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; o c) que son intolerantes a las estatinas y presentan una concentración de LDL-C ≤ 100 mg/dL.

Esta primera realización adicional se practica preferiblemente en pacientes con uno o más factores de riesgo para acontecimientos cardiovasculares seleccionados de: (i) niveles elevados de triglicéridos en ayunas; (ii) HDL-C bajo; (iii) diabetes mellitus de tipo 2; (iv) edad (hombres ≥ 50 o mujeres ≥ 55); (v) aterosclerosis sistémica; (vi) hipertensión; (vii) tabaquismo; y (viii) historia familiar de enfermedad cardíaca coronaria temprana. Se sabe que el hábito de fumar y/o una historia familiar de enfermedad cardíaca coronaria temprana aumenta el riesgo de acontecimientos cardiovasculares. Tal como se emplean en la presente, los factores de riesgo para una enfermedad cardiovascular también se denominan "múltiples factores de riesgo".

Unos niveles elevados de triglicéridos en ayunas se refieren a un nivel de triglicéridos en ayunas mayor que 150, 160, 170, 175, 180, 190, 200 o 210 mg/dL de triglicéridos, y 200 mg/dL (2,26 mmol/L) define un valor de corte preferido. El límite superior de los triglicéridos en ayunas del paciente no está particularmente limitado, pero menos de 500 mg/dL es un valor de corte preferido.

Unos niveles bajos de HDL-C se refieren a un nivel de HDL-C en el cual el paciente está en riesgo de padecer un acontecimiento cardiovascular, y puede ser diferente dependiendo del sexo del paciente. En realizaciones preferidas, puede decirse que el paciente tiene un nivel bajo de HDL-C si el paciente presenta una concentración de HDL-C menor que 55, 50, 45, 40 o 35 mg/dL, preferiblemente ≤ 50 mg/dL en hombres o ≤ 55 mg/dL en mujeres. Más preferiblemente, 40 mg/dL (1,034 mmol/L) de HDL-C define el valor de corte.

También pueden usarse otros valores lipídicos y sus valores de corte para definir a los pacientes tratados con esta primera realización adicional, que incluyen colesterol no HDL-C elevado, Apo CIII elevado, y colesterol remanente elevado. En una realización, la concentración de colesterol no HDL-C del paciente es mayor que 130, 160 o 190 mg/dL. En otra realización, el nivel de colesterol remanente del paciente es mayor que 5,0, 5,3, 5,6 o 5,9 mg/dL. En otra realización, la concentración de Apo CIII del paciente es de 5 a 20 mg/dL, por ejemplo, de 5,8 a 10 mg/dL en hombres, y de 5,4 a 9,0 mg/dL en mujeres.

En otra primera realización adicional preferida, el paciente que se está tratando padece diabetes mellitus de tipo 2, definida en una realización como un paciente con: niveles de hemoglobina A1c glicada elevados y/o niveles de glucosa en plasma elevados. Un paciente que presenta una concentración de hemoglobina A1c glicada del 6,5 % (48 mmol/mol) o mayor en dos ensayos consecutivos puede considerarse, generalmente, que padece diabetes mellitus de tipo 2, en particular cuando se combina con un nivel de glucosa en plasma elevado. Un nivel de glucosa en plasma elevado puede definirse mediante uno de tres ensayos: (i) un nivel de glucosa en plasma en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL (7,0 mmol/L); (ii) un nivel de glucosa en plasma a las 2 horas durante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral mayor o igual a 200 mg/dL (11,1 mmol/L); (iii) un nivel de glucosa en plasma aleatorio mayor o igual a 200 mg/dL con síntomas de la diabetes mellitus de tipo 2 clásica (es decir, micción frecuente y mucha sed); o (iv) estar recibiendo en ese momento medicación para el tratamiento de la diabetes. Para el ensayo de tolerancia a la glucosa oral, el paciente se queda en ayunas durante la noche y se mide el nivel de azúcar en sangre en ayunas. El paciente después bebe un líquido azucarado, y los niveles de azúcar en sangre se ensayan periódicamente durante las siguientes dos horas.

También puede usarse la resistencia a la insulina, medida mediante HOMA-IR ("homeostasis model assessment-estimated insulin resistance", modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina), para diagnosticar la diabetes mellitus de tipo 2. Tal como se emplea en la presente, HOMA-IR se refiere al modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina o "puntuación de resistencia a la insulina", según se indica en Matthews *et al.*, Diabetologia, 1985, 28:412-419. El HOMA-IR puede calcularse con la fórmula: glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) por insulina en suero en ayunas (mU/l) dividido entre 22,5. Unos valores bajos de HOMA-IR indican una alta sensibilidad a la insulina, mientras que unos valores altos de HOMA-IR indican una baja sensibilidad a la insulina (es decir, resistencia a la insulina).

Se sabe que la edad es uno de los múltiples factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, en especial en hombres mayores de 50 años y en mujeres mayores de 55 años.

Un paciente con aterosclerosis sistémica incluye cualquier paciente con (i) infarto de miocardio o ictus isquémico (no hemorrágico) previos; (ii) lesión angiográfica coronaria de ≥ 60 % de estenosis en un vaso epicárdico principal o ≥ 50 % de estenosis principal izquierda; (iii) enfermedad de la carótida asintomática con ≥ 70 % de estenosis de la arteria

carótida; (iv) enfermedad de la carótida sintomática con ≥ 50 % de estenosis de la arteria carótida; (v) enfermedad de las arterias periféricas de las extremidades inferiores sintomática seleccionada de claudicación intermitente, dolor en reposo, ulceración isquémica de las extremidades inferiores, o amputación mayor con índice braquial del tobillo $\leq 0,9$ u otros ensayos de diagnóstico (por ejemplo, índice braquial del dedo gordo, angiograma u otro estudio de formación de imágenes); (vi) procedimiento de revascularización arterial previo seleccionado de angioplastia coronaria, de la carótida o periférica, colocación de un implante de estenosis, bypass, aterectomía o endarterectomía; o (vii) una de sus combinaciones.

La hipertensión puede definirse por una presión sanguínea sistólica mayor que 120, 130, 140 o 160 mmHg y una presión sanguínea diastólica mayor que 80, 90 o 100 mmHg.

La cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato puede definirse como un intervalo de dosis adecuadas diarias. Por tanto, en una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,1 a 1,0 mg de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrados por vía oral a diario. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 0,8 mg de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrados por vía oral a diario. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,4 mg de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrados por vía oral a diario. Estas dosis preferiblemente se basan en el peso de la base libre del pema fibrato.

En una segunda realización adicional, la invención proporciona una composición para su uso en un método para tratar la dislipidemia en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, durante un periodo de tiempo terapéuticamente eficaz, en el que el paciente presenta (a) un nivel elevado de triglicéridos en ayunas; (b) una concentración baja de HDL-C; y (c) niveles de LDL-C controlados.

En esta segunda realización adicional, los niveles elevados de triglicéridos en ayunas se refieren a un nivel de triglicéridos en ayunas mayor que 150, 160, 170, 175, 180, 190, 200 o 210 mg/dL, y 175 o 200 mg/dL definen un valor de corte particularmente preferido. El límite superior de los niveles de triglicéridos en ayunas del paciente no está particularmente limitado, pero se prefiere un valor de corte no mayor que 500 mg/dL.

En esta segunda realización adicional, un nivel bajo de HDL-C preferiblemente se refiere a un nivel de HDL-C en el cual el paciente está en riesgo de padecer un acontecimiento cardiovascular adverso, y puede ser diferente dependiendo del sexo del paciente. En realizaciones preferidas, puede decirse que el paciente tiene un nivel bajo de HDL-C si el paciente presenta una concentración de HDL-C menor que 55, 50, 45, 40 o 35 mg/dL. Un valor de corte preferido es ≤ 50 mg/dL en hombres o ≤ 55 mg/dL en mujeres. Un valor de corte particularmente preferido es ≤ 40 mg/dL independientemente del sexo.

En esta segunda realización adicional, un paciente con niveles de LDL-C controlados puede referirse a un paciente que presenta una concentración de LDL-C ≤ 100 o 70 mg/dL, pero preferiblemente se refiere a un paciente que está recibiendo una terapia de estatinas concurrente. Un paciente particularmente preferido: a) está recibiendo una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concomitante; b) está recibiendo una terapia liporredutora concomitante distinta de la terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concomitante y presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; o c) es intolerante a las estatinas y presenta una concentración de LDL-C ≤ 100 mg/dL.

En esta segunda realización adicional, un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 puede definirse como un paciente con: niveles de hemoglobina A1c glicada elevados y/o niveles de glucosa en plasma elevados. Un paciente que presenta una concentración de hemoglobina A1c glicada del 6,5 % (48 mmol/mol) o mayor en dos ensayos consecutivos puede considerarse, generalmente, que padece diabetes mellitus de tipo 2, en particular cuando se combina con un nivel de glucosa en plasma elevado. El nivel de glucosa en plasma elevado puede definirse mediante uno de tres ensayos: (i) un nivel de glucosa en plasma en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL (7,0 mmol/L); (ii) un nivel de glucosa en plasma a las 2 horas durante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral mayor o igual a 200 mg/dL (11,1 mmol/L); (iii) un nivel de glucosa en plasma aleatorio mayor o igual a 200 mg/dL con síntomas de la diabetes mellitus de tipo 2 clásica; o (iv) estar recibiendo en ese momento medicación para el tratamiento de la diabetes.

La cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato para esta segunda realización adicional puede definirse como un intervalo de dosis adecuadas diarias. Por tanto, en una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,1 a 1,0 mg de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrados por vía oral a diario. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 0,8 mg de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrados por vía oral a diario. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,4 mg de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrados por vía oral a diario. Estas dosis preferiblemente se basan en el peso de la base libre del pema fibrato.

También pueden usarse otros valores lipídicos y sus valores de corte para definir a los pacientes tratados con esta segunda realización adicional, que incluyen colesterol no HDL-C elevado, Apo CIII elevado, y colesterol remanente elevado. En una realización, la concentración de colesterol no HDL-C del paciente es mayor que 130, 160 o 190

mg/dL. En otra realización, el nivel de colesterol remanente del paciente es mayor que 5,0, 5,3, 5,6 o 5,9 mg/dL. En otra realización, la concentración de Apo CIII del paciente es de 5 a 20 mg/dL, por ejemplo, de 5,8 a 10 mg/dL en hombres, y de 5,4 a 9,0 mg/dL en mujeres.

5 Por tanto, en esta segunda realización adicional, la invención preferiblemente proporciona un método para tratar la dislipidemia en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, durante un periodo de tiempo terapéuticamente eficaz, en el que el paciente presenta (a) una concentración de TG en ayunas ≥ 175 mg/dL (2,26 mmol/L) y < 500 mg/dL (5,64 mmol/L); (b) una concentración de HDL-C ≤ 50 mg/dL en hombres y ≤ 55 mg/dL en mujeres; y niveles de LDL-C controlados.

10 En esta segunda realización adicional, la invención más preferiblemente proporciona un método para tratar la dislipidemia en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, durante un periodo de tiempo terapéuticamente eficaz, en el que el paciente presenta (a) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL (2,26 mmol/L) y < 500 mg/dL (5,64 mmol/L); (b) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL (1,034 mmol/L); y unos
15 niveles de LDL-C ≤ 100 mg/dL.

En una tercera realización adicional, la invención proporciona una composición para su uso en un método para tratar la diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, durante un periodo de tiempo terapéuticamente eficaz, en el que el paciente presenta (a) un nivel elevado de triglicéridos en ayunas; (b)
20 una concentración baja de HDL-C; y (c) niveles de LDL-C controlados.

En esta tercera realización adicional, los niveles elevados de triglicéridos en ayunas se refieren preferiblemente a un nivel de triglicéridos en ayunas mayor que 150, 160, 170, 175, 180, 190, 200 o 210 mg/dL de triglicéridos, y 175 o 200 mg/dL definen un valor de corte particularmente preferido. El límite superior de los niveles de triglicéridos en ayunas del paciente no está particularmente limitado, pero se prefiere un valor de corte no mayor que 500 mg/dL.

25 En esta tercera realización adicional, un nivel bajo de HDL-C preferiblemente se refiere a un nivel de HDL-C en el cual el paciente está en riesgo de padecer un acontecimiento cardiovascular adverso, y puede ser diferente dependiendo del sexo del paciente. En realizaciones preferidas, puede decirse que el paciente tiene un nivel bajo de HDL-C si el paciente presenta una concentración de HDL-C menor que 55, 50, 45, 40 o 35 mg/dL. Un valor de corte preferido es ≤ 50 mg/dL en hombres o ≤ 55 mg/dL en mujeres. Un valor de corte particularmente preferido es ≤ 40
30 mg/dL independientemente del sexo.

En esta tercera realización adicional, un paciente con niveles de LDL-C controlados puede referirse a un paciente que presenta una concentración de LDL-C ≤ 100 o 70 mg/dL, pero preferiblemente se refiere a un paciente que está recibiendo una terapia de estatinas concurrente. Un paciente particularmente preferido: a) está recibiendo una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concomitante; b) está recibiendo una terapia liporredutora concomitante distinta de la terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concomitante y presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; o c) es intolerante a las estatinas y presenta una concentración de LDL-C ≤ 100
35 mg/dL.

En esta tercera realización adicional, un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 puede definirse como un paciente con: niveles de hemoglobina A1c glicada elevados y/o niveles de glucosa en plasma elevados. Un paciente que
40 presenta una concentración de hemoglobina A1c glicada del 6,5 % (48 mmol/mol) o mayor en dos ensayos consecutivos puede considerarse, generalmente, que padece diabetes mellitus de tipo 2, en particular cuando se combina con un nivel de glucosa en plasma elevado. El nivel de glucosa en plasma elevado puede definirse mediante uno de tres ensayos: (i) un nivel de glucosa en plasma en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL (7,0 mmol/L); (ii) un nivel de glucosa en plasma a las 2 horas durante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral mayor o igual a
45 200 mg/dL (11,1 mmol/L); (iii) un nivel de glucosa en plasma aleatorio mayor o igual a 200 mg/dL con síntomas de la diabetes mellitus de tipo 2 clásica; o (iv) estar recibiendo en ese momento medicación para el tratamiento de la diabetes.

La cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato para esta tercera realización adicional puede definirse como un intervalo de dosis adecuadas diarias. Por tanto, en una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,1 a
50 1,0 mg de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrados por vía oral a diario. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 0,8 mg de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrados por vía oral a diario. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,4 mg de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrados por vía oral a diario. Estas dosis preferiblemente se basan en el peso de la base libre del pemafibrato.

55 También pueden usarse otros valores lipídicos y sus valores de corte para definir a los pacientes tratados con esta tercera realización adicional, que incluyen colesterol no HDL-C elevado, Apo CIII elevado, y colesterol remanente elevado. En una realización, la concentración de colesterol no HDL-C del paciente es mayor que 130, 160 o 190 mg/dL. En otra realización, el nivel de colesterol remanente del paciente es mayor que 5,0, 5,3, 5,6 o 5,9 mg/dL. En

otra realización, la concentración de Apo CIII del paciente es de 5 a 20 mg/dL, por ejemplo, de 5,8 a 10 mg/dL en hombres, y de 5,4 a 9,0 mg/dL en mujeres.

Por tanto, en esta tercera realización adicional, la invención preferiblemente proporciona un método para tratar la dislipidemia en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, durante un periodo de tiempo terapéuticamente eficaz, en el que el paciente presenta (a) una concentración de TG en ayunas ≥ 175 mg/dL (2,26 mmol/L) y < 500 mg/dL (5,64 mmol/L); (b) una concentración de HDL-C ≤ 50 mg/dL en hombres y ≤ 55 mg/dL en mujeres; y niveles de LDL-C controlados.

En esta tercera realización adicional, la invención más preferiblemente proporciona un método para tratar la dislipidemia en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, durante un periodo de tiempo terapéuticamente eficaz, en el que el paciente presenta (a) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL (2,26 mmol/L) y < 500 mg/dL (5,64 mmol/L); (b) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL (1,034 mmol/L); y unos niveles de LDL-C ≤ 100 mg/dL.

En una cuarta realización adicional, la invención proporciona una composición para su uso en un método para tratar una enfermedad cardiovascular o prevenir acontecimientos cardiovasculares adversos en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, durante un periodo de tiempo terapéuticamente eficaz, en el que el paciente presenta (a) un nivel elevado de triglicéridos en ayunas; (b) una concentración baja de HDL-C; y (c) niveles de LDL-C controlados.

En esta cuarta realización adicional, los niveles elevados de triglicéridos en ayunas se refieren preferiblemente a un nivel de triglicéridos en ayunas mayor que 150, 160, 170, 175, 180, 190, 200 o 210 mg/dL de triglicéridos, y 175 o 200 mg/dL definen un valor de corte particularmente preferido. El límite superior de los niveles de triglicéridos en ayunas del paciente no está particularmente limitado, pero se prefiere un valor de corte no mayor que 500 mg/dL.

En esta cuarta realización adicional, un nivel bajo de HDL-C preferiblemente se refiere a un nivel de HDL-C en el cual el paciente está en riesgo de padecer un acontecimiento cardiovascular adverso, y puede ser diferente dependiendo del sexo del paciente. En realizaciones preferidas, puede decirse que el paciente tiene un nivel bajo de HDL-C si el paciente presenta una concentración de HDL-C menor que 55, 50, 45, 40 o 35 mg/dL. Un valor de corte preferido es ≤ 50 mg/dL en hombres o ≤ 55 mg/dL en mujeres. Un valor de corte particularmente preferido es ≤ 40 mg/dL independientemente del sexo.

En esta cuarta realización adicional, un paciente con niveles de LDL-C controlados puede referirse a un paciente que presenta una concentración de LDL-C ≤ 100 o 70 mg/dL, pero preferiblemente se refiere a un paciente que está recibiendo una terapia de estatinas concurrente. Un paciente particularmente preferido: a) está recibiendo una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concomitante; b) está recibiendo una terapia liporredutora concomitante distinta de la terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concomitante y presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; o c) es intolerante a las estatinas y presenta una concentración de LDL-C ≤ 100 mg/dL.

En esta cuarta realización adicional, un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 puede definirse como un paciente con: niveles de hemoglobina A1c glicada elevados y/o niveles de glucosa en plasma elevados. Un paciente que presenta una concentración de hemoglobina A1c glicada del 6,5 % (48 mmol/mol) o mayor en dos ensayos consecutivos puede considerarse, generalmente, que padece diabetes mellitus de tipo 2, en particular cuando se combina con un nivel de glucosa en plasma elevado. El nivel de glucosa en plasma elevado puede definirse mediante uno de tres ensayos: (i) un nivel de glucosa en plasma en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL (7,0 mmol/L); (ii) un nivel de glucosa en plasma a las 2 horas durante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral mayor o igual a 200 mg/dL (11,1 mmol/L); (iii) un nivel de glucosa en plasma aleatorio mayor o igual a 200 mg/dL con síntomas de la diabetes mellitus de tipo 2 clásica; o (iv) estar recibiendo en ese momento medicación para el tratamiento de la diabetes.

La cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato para esta cuarta realización adicional puede definirse como un intervalo de dosis adecuadas diarias. Por tanto, en una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,1 a 1,0 mg de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrados por vía oral a diario. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 0,8 mg de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrados por vía oral a diario. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,4 mg de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrados por vía oral a diario. Estas dosis preferiblemente se basan en el peso de la base libre del pemafibrato.

También pueden usarse otros valores lipídicos y sus valores de corte para definir a los pacientes tratados con esta cuarta realización adicional, que incluyen colesterol no HDL-C elevado, Apo CIII elevado, y colesterol remanente elevado. En una realización, la concentración de colesterol no HDL-C del paciente es mayor que 130, 160 o 190 mg/dL. En otra realización, el nivel de colesterol remanente del paciente es mayor que 5,0, 5,3, 5,6 o 5,9 mg/dL. En

otra realización, la concentración de Apo CIII del paciente es de 5 a 20 mg/dL, por ejemplo, de 5,8 a 10 mg/dL en hombres, y de 5,4 a 9,0 mg/dL en mujeres.

Por tanto, en esta cuarta realización adicional, la invención preferiblemente proporciona un método para tratar la dislipidemia en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, durante un periodo de tiempo terapéuticamente eficaz, en el que el paciente presenta (a) una concentración de TG en ayunas ≥ 175 mg/dL (2,26 mmol/L) y < 500 mg/dL (5,64 mmol/L); (b) una concentración de HDL-C ≤ 50 mg/dL en hombres y ≤ 55 mg/dL en mujeres; y niveles de LDL-C controlados.

En esta cuarta realización adicional, la invención más preferiblemente proporciona un método para tratar la dislipidemia en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, durante un periodo de tiempo terapéuticamente eficaz, en el que el paciente presenta (a) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL (2,26 mmol/L) y < 500 mg/dL (5,64 mmol/L); (b) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL (1,034 mmol/L); y unos niveles de LDL-C ≤ 100 mg/dL.

En una quinta realización adicional, la invención proporciona una composición para su uso en un método para prolongar el tiempo hasta la primera aparición de:

a) cualquier componente del criterio de valoración primario en subgrupos de sujetos definidos en la línea de base por: el sexo; la presencia o la ausencia de CVD establecida; y una terapia liporredutora de línea de base, según se define jerárquicamente por:

i) estar recibiendo tratamiento con una dosis estable (es decir, durante al menos 12 semanas) de una estatina de intensidad moderada a alta estipulada; o

ii) ser intolerante a estatinas y presentar evidencias de LDL < 100 mg/dl (2,59 mmol/L) mediante una determinación por un laboratorio local dentro de los 12 meses previos; o

iii) presentar evidencias de LDL-C < 70 mg/dl (1,81 mmol/L) mediante una determinación por un laboratorio local dentro de los 12 meses previos si no han sido tratados, o estar recibiendo una dosificación estable (es decir, durante al menos 12 semanas) de otro régimen liporredutor que incluye un inhibidor de PCSK9.

b) cualquier componente de IM no letal, ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, muerte CV, o cualquier revascularización coronaria;

c) cualquier componente de IM no letal, ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, o mortalidad por cualquier causa;

d) cualquier componente de IM no letal, ictus isquémico no letal, muerte CV, cualquier revascularización coronaria, u hospitalización por insuficiencia cardíaca;

e) cualquier componente de IM no letal, ictus no letal (cualquiera), muerte CV, u hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada;

f) componentes individuales del criterio de valoración primario, ictus no letal (cualquiera), mortalidad por cualquier causa, y hospitalización por insuficiencia cardíaca;

g) retinopatía diabética, según se evalúa mediante el uso de un tratamiento con láser retiniano, terapia antifactor del crecimiento endotelial vascular, o vitrectomía debido al desarrollo de retinopatía diabética y/o deterioro en la retinopatía diabética;

h) nefropatía diabética, según se evalúa por un aumento en la proporción de microalbúmina/creatinina hasta >30 mg/g entre aquellos sin microalbuminuria en la línea de base, y un cambio categórico desde la albuminuria de la línea de base (normo-, micro- o macroalbuminuria), duplicación de la creatinina desde la línea de base, nivel de creatinina $>6,0$ mg/dl, tasa de filtración glomerular ("glomerular filtration rate", GFR) <15 ml/ml, o inicio de una terapia de sustitución renal (diálisis o trasplante), entre todos los sujetos; y

i) enfermedad de las arterias periféricas, definida como la incidencia de revascularización en las extremidades inferiores, claudicación intermitente, dolor en reposo, ulceración isquémica de las extremidades inferiores, o amputación con índice braquial del tobillo $\leq 0,9$ u otros ensayos de diagnóstico (por ejemplo, angiograma, índice braquial del dedo gordo u otro estudio de formación de imágenes),

en el que el método comprende administrar a los sujetos una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una sexta realización adicional, la invención proporciona una composición para su uso en un método para prolongar el tiempo hasta la primera aparición de:

- a) cualquier componente del criterio de valoración compuesto de 3 componentes de IM no letal, ictus no letal o muerte cardiovascular;
- b) cualquier componente del criterio de valoración primario, u hospitalización por insuficiencia cardíaca;
- c) cualquier componente del criterio de valoración primario, o mortalidad por cualquier causa;
- 5 d) cualquier componente del criterio de valoración primario, cualquier revascularización coronaria, u hospitalización por insuficiencia cardíaca;
- e) cualquier enfermedad de las arterias periféricas que empeora o nueva, definida como la incidencia de revascularización en las extremidades inferiores, claudicación intermitente, dolor en reposo, ulceración isquémica de las extremidades inferiores, o amputación mayor con índice braquial del tobillo $\leq 0,9$ u otros ensayos de diagnóstico (por ejemplo, índice braquial del dedo gordo, angiograma u otro estudio de formación de imágenes).
- 10

El pema fibrato logra estos beneficios sin ningún problema de seguridad significativo, incluso cuando se coadministra con una estatina.

- 15 La dosificación del pema fibrato se define preferiblemente basándose en la vía de administración, la dosis y la longitud del tratamiento. La vía de administración preferida es la oral. El pema fibrato puede administrarse a un paciente en estado posprandial o en ayunas.

- 20 La cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato puede definirse como un intervalo de dosis adecuadas diarias. Por tanto, en una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,1 a 1,0 mg de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrados por vía oral a diario. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,2 a 0,8 mg de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrados por vía oral a diario. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de 0,4 mg de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administrados por vía oral a diario. Estas dosis preferiblemente se basan en el peso de la base libre del pema fibrato.

- 25 La dosis de pema fibrato puede administrarse como una dosis diaria o en dos, tres o cuatro dosis divididas equitativamente diarias.

- 30 En algunas realizaciones, el pema fibrato puede administrarse durante un periodo de tiempo terapéuticamente eficaz. El periodo de tiempo terapéuticamente eficaz se refiere al periodo de tiempo necesario para prevenir la aparición de acontecimientos cardiovasculares, y varía dependiendo de las condiciones del paciente que se está tratando, del grado y la gravedad de los factores de riesgo, y de otros factores, tales como la edad del paciente. El periodo de tiempo terapéuticamente eficaz en general es igual a tres o más meses de tratamiento, seis o más meses, uno o más años, dos o más años, tres o más años, o cuatro o más años.

- 35 En algunas realizaciones, pueden combinarse los valores lipídicos y estos factores de riesgo de cualquier manera para definir poblaciones de pacientes que pueden tratarse mediante los métodos de la presente invención, y de modo que cualquier valor de corte proporcionado para un parámetro concreto pueda aplicarse para definir al paciente. Así, en una realización, el paciente puede presentar TG elevados y/o HDL-C bajo. En otra realización, el paciente puede presentar TG elevado y/o HDL-C bajo, y uno o más seleccionados del grupo que consiste en LDL-C controlado, aterosclerosis sistémica, edad (hombres ≥ 50 o mujeres ≥ 55), diabetes mellitus de tipo 2, colesterol no HDL-C elevado, Apo CIII elevado, colesterol remanente elevado y aterosclerosis sistémica.

Realizaciones alternativas

- 40 Pueden describirse otras realizaciones alternativas como sigue:

1) Una composición para su uso en un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que:

- 45 a) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL;
- b) el paciente tiene una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL;
- c) el paciente tiene una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; y el método previene el acontecimiento cardiovascular.

- 50 2) Un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 sin aterosclerosis sistémica o enfermedad cardiovascular, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que:

- a) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL;
- b) el paciente tiene una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; y
- c) el paciente tiene una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; y
- 5 d) el método previene el acontecimiento cardiovascular.
- 3) Un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 y una concentración de HbA1c mayor que 8,1 %, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que:
- 10 a) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL;
- b) el paciente tiene una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; y
- c) el paciente tiene una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; y
- d) el método previene el acontecimiento cardiovascular.
- 15 4) Un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que:
- a) el acontecimiento cardiovascular adverso se selecciona de ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, y muerte cardiovascular, y el método previene el acontecimiento cardiovascular;
- 20 b) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL;
- c) el paciente presenta una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; y mg/dL; and
- d) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL.
- 25 5) Un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 sin aterosclerosis sistémica o enfermedad cardiovascular, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que:
- a) el acontecimiento cardiovascular adverso se selecciona de ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, y muerte cardiovascular, y el método previene el acontecimiento cardiovascular;
- 30 b) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL;
- c) el paciente presenta una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; y mg/dL; and
- d) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL.
- 35 6) Un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato, en el que el paciente presenta:
- a) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL;
- b) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL;
- c) concentraciones de LDL controladas, según se define por:
- 40 i) una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concurrente;
- ii) una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; o
- iii) intolerancia a estatinas y una concentración de LDL-C ≤ 100 mg/dL; y
- d) un factor de riesgo seleccionado de:
- i) edad ≥ 18 años con aterosclerosis sistémica; y

ii) edad ≥ 50 años para hombres o ≥ 55 para mujeres, sin aterosclerosis sistémica.

7) Un método para prevenir un acontecimiento cardiovascular adverso seleccionado de infarto miocárdico no letal, ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, o muerte cardiovascular, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente 0,2 mg de pema fibrato dos veces diarias durante un periodo de tiempo terapéuticamente eficaz, en el que el paciente presenta:

a) diabetes mellitus de tipo 2, definida por:

i) un nivel de hemoglobina A1c del 6,5 % o mayor;

ii) medicación concomitante para el tratamiento de la diabetes;

iii) un nivel de glucosa en plasma ≥ 126 mg/dL en ayunas;

iv) un nivel de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dL a las 2 horas durante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral; o

v) un nivel de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dL con síntomas de diabetes mellitus de tipo 2 clásica;

b) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL;

c) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL;

d) concentraciones de LDL controladas, según se define por:

i) una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concurrente seleccionada de atorvastatina ≥ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre), rosuvastatina ≥ 20 mg/día (basándose en el peso de la sal de calcio), simvastatina ≥ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre), o pitavastatina ≥ 4 mg/d (basándose en el peso de la base libre), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

ii) una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; o

iii) intolerancia a estatinas y una concentración de LDL-C ≤ 100 mg/dL; y

e) una de las siguientes condiciones:

i) edad ≥ 18 años con aterosclerosis sistémica; o

ii) edad ≥ 50 años para hombres o ≥ 55 para mujeres, sin aterosclerosis sistémica;

en el que:

dicha aterosclerosis sistémica se define por (i) un infarto de miocardio o ictus isquémico (no hemorrágico) previos; (ii) lesión angiográfica coronaria de ≥ 60 % de estenosis en un vaso epicárdico principal o ≥ 50 % de estenosis principal izquierda; (iii) enfermedad de la carótida asintomática con ≥ 70 % de estenosis de la arteria carótida; (iv) enfermedad de la carótida sintomática con ≥ 50 % de estenosis de la arteria carótida; (v) enfermedad de las arterias periféricas de las extremidades inferiores sintomática seleccionada de claudicación intermitente, dolor en reposo, ulceración isquémica de las extremidades inferiores, o amputación mayor con índice braquial del tobillo $\leq 0,9$ u otros ensayos de diagnóstico (por ejemplo, índice braquial del dedo gordo, angiograma u otro estudio de formación de imágenes); (vi) procedimiento de revascularización arterial previo seleccionado de angioplastia coronaria, de la carótida o periférica, colocación de un implante de estenosis, bypass, aterectomía o endarterectomía; o (vii) una de sus combinaciones;

y dicho método previene la aparición de dicho infarto miocárdico no letal, ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, o muerte cardiovascular.

8) Un método para tratar una enfermedad cardiovascular o prevenir acontecimientos cardiovasculares adversos en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que el paciente presenta:

a) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL;

b) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; y

c) niveles de LDL-C controlados.

- 9) Un método para prevenir la aparición de acontecimientos cardiovasculares en un paciente con uno o más factores de riesgo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 5 10) El método de cualquiera de 1-8, en el que la terapia de estatinas de intensidad moderada a alta se selecciona de lo siguiente o las concentraciones de LDL-C controladas se definen por atorvastatina ≥ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre), rosuvastatina ≥ 20 mg/día (basándose en el peso de la sal de calcio), y simvastatina ≥ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre), o pitavastatina ≥ 4 mg/día.
- 11) El método de cualquiera de 1-10, en el que dicho paciente padece diabetes mellitus de tipo 2, definida por un nivel de hemoglobina A1c del 6,5 % o mayor.
- 10 12) El método de cualquiera de 1-10, en el que dicho paciente padece diabetes mellitus de tipo 2, definida por un nivel de glucosa en plasma ≥ 126 mg/dL en ayunas.
- 13) El método de cualquiera de 1-10, en el que dicho paciente padece diabetes mellitus de tipo 2, definida por un nivel de glucosa en plasma ≥ 126 mg/dL y < 175 mg/dL en ayunas.
- 15 14) El método de cualquiera de 1-10, en el que dicho paciente padece diabetes mellitus de tipo 2, definida por un nivel de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dL a las 2 horas durante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral.
- 15) El método de cualquiera de 1-10, en el que dicho paciente padece diabetes mellitus de tipo 2, definida por un nivel de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dL con síntomas de diabetes mellitus de tipo 2 clásica.
- 16) El método de cualquiera de 1-10, en el que dicho paciente padece diabetes mellitus de tipo 2, definida por una medicación concurrente para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2.
- 20 17) El método de cualquiera de 1-10, en el que dicho paciente padece diabetes mellitus de tipo 2, definida por un nivel de hemoglobina A1c del 6,5 % o mayor y/o un nivel de glucosa en plasma:
- a) ≥ 126 mg/dL en ayunas;
- b) ≥ 200 mg/dL a las 2 horas durante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral; o
- c) ≥ 200 mg/dL con síntomas de diabetes mellitus de tipo 2 clásica.
- 25 18) El método de cualquiera de 1-5, en el que la estatina comprende una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta seleccionada de atorvastatina ≥ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre), rosuvastatina ≥ 20 mg/día (basándose en el peso de la sal de calcio), y simvastatina ≥ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre).
- 30 19) El método de cualquiera de 1-9, 17 o 18, en el que dicho paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL, y la estatina comprende una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta.
- 20) El método de cualquiera de 1-10, 17 o 18, en el que dicho paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL.
- 21) El método de cualquiera de 1-10, 17 o 18, en el que dicho paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 60 mg/dL.
- 35 22) El método de cualquiera de 1-10, 17 o 18, en el que dicho paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 50 mg/dL.
- 23) El método de cualquiera de 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 17 o 18, en el que dicho paciente presenta aterosclerosis sistémica.
- 40 24) El método de cualquiera de of 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 17 o 18, en el que dicho paciente presenta una enfermedad cardiovascular.
- 25) El método de cualquiera de 1-10, 17 o 18, en el que dicho paciente no presenta aterosclerosis sistémica.
- 26) El método de cualquiera de 1-10, 17 o 18, en el que dicho paciente no presenta una enfermedad cardiovascular.
- 45 27) El método de cualquiera de 1-10, 17 o 18, en el que dicho paciente tiene ≥ 50 años en hombres, ≥ 55 años en mujeres, sin aterosclerosis sistémica, y dicho método previene el ictus isquémico no letal, la hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, o la muerte cardiovascular.
- 28) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-27, en el que dicho paciente está en riesgo de padecer un ictus isquémico, y dicho método previene el ictus isquémico.

- 29) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-28, en el que dicho paciente está en riesgo de una hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, y dicho método previene dicha hospitalización.
- 5 30) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-29, en el que dicho paciente está en riesgo de muerte cardiovascular, y dicho método previene dicha muerte cardiovascular.
- 31) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-30, en el que dicho paciente presenta una concentración de HDL-C > 35 mg/dL.
- 32) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, en el que dicho paciente presenta una concentración de TG en ayunas $\geq$ 250 mg/dL.
- 10 33) El método de cualquiera de 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 17-20 o 25-31, en el que dicho paciente tiene una edad $\geq$ 18 años con aterosclerosis sistémica.
- 34) El método de cualquiera de 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 17-20 o 25-31, en el que dicho paciente tiene una edad $\geq$ 18 años y < 40 años con aterosclerosis sistémica.
- 15 35) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, en el que dicho paciente tiene una edad $\geq$ 50 para hombres o $\geq$ 55 años para mujeres, sin aterosclerosis sistémica.
- 36) El método de cualquiera de 2, 5, 6 o 7, en el que dicha aterosclerosis sistémica se define como un infarto de miocardio o ictus isquémico (no hemorrágico) previos.
- 20 37) El método de cualquiera de 2, 5, 6 o 7, en el que dicha aterosclerosis sistémica se define como una lesión angiográfica coronaria de $\geq$ 60 % de estenosis en un vaso epicárdico principal o $\geq$ 50 % de estenosis principal izquierda.
- 38) El método de cualquiera de 2, 5, 6 o 7, en el que dicha aterosclerosis sistémica se define como una enfermedad de la carótida asintomática con $\geq$ 70 % de estenosis de la arteria carótida.
- 39) El método de cualquiera de 2, 5, 6 o 7, en el que dicha aterosclerosis sistémica se define como una enfermedad de la carótida sintomática con $\geq$ 50 % de estenosis de la arteria carótida.
- 25 40) El método de cualquiera de 2, 5, 6 o 7, en el que dicha aterosclerosis sistémica se define como una enfermedad de las arterias periféricas de las extremidades inferiores sintomática seleccionada de claudicación intermitente, dolor en reposo, ulceración isquémica de las extremidades inferiores, o amputación mayor con índice braquial del tobillo $\leq$ 0,9 u otros ensayos de diagnóstico (por ejemplo, índice braquial del dedo gordo, angiograma u otro estudio de formación de imágenes).
- 30 41) El método de cualquiera de 2, 5, 6 o 7, en el que dicha aterosclerosis sistémica se define como un procedimiento de revascularización arterial previo seleccionado de angioplastia coronaria, de la carótida o periférica, colocación de un implante de estenosis, bypass, aterectomía o endarterectomía.
- 42) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, que comprende administrar atorvastatina $\geq$ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre).
- 35 43) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, que comprende administrar rosuvastatina $\geq$ 20 mg/día (basándose en el peso de la sal de calcio).
- 44) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, que comprende administrar simvastatina $\geq$ 40 mg/día (basándose en el peso de la base libre).
- 40 45) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, que comprende administrar pitavastatina $\geq$ 4 mg/d (basándose en el peso de la base libre).
- 46) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, en el que dicho paciente ha recibido una terapia de estatinas sin cambios durante 12 semanas antes de comenzar dicha administración de pema fibrato.
- 47) El método de 1-10, 17-20 o 25-31, en el que, si dicho paciente está recibiendo simvastatina > 40 mg/día, el paciente ha recibido simvastatina > 40 mg/día durante al menos 12 meses antes de comenzar la terapia de pema fibrato.
- 45 48) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, en el que dicho paciente sigue recibiendo una terapia de estatinas sin cambios durante dicho periodo de tiempo terapéuticamente eficaz.
- 49) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, que comprende además administrar una terapia liporreductora seleccionada de ezetimiba, probucol, niacina, colestiramina, ácido eicosapentaenoico (AEP) y ácido docosahexaenoico (ADH), y sus combinaciones.
- 50

- 50) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, que comprende además administrar un fármaco cardiovascular seleccionado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes del receptor de angiotensina, aspirina, beta-bloqueantes, nitratos, y diuréticos de tiazida.
- 51) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, que comprende además administrar una medicación para la diabetes seleccionada de:
- a) un inhibidor de alfa-glucosidasa seleccionado de acarbosa y miglitol,
 - b) una biguanida seleccionada de metformina,
 - c) un agonista de dopamina seleccionado de bromocriptina,
 - d) un inhibidor de DPP-4 seleccionado de alogliptina, linagliptina, saxagliptina, y sitagliptina,
 - e) un péptido similar al glucagón seleccionado de albiglutida, dulaglutida, exenatida, y liraglutida,
 - f) una meglitinida seleccionada de nateglinida y repaglinida,
 - g) un inhibidor del transportador de glucosa sodio (SGLT) 2 seleccionado de dapagliflozina, canagliflozina, y empagliflozina,
 - h) una sulfonilurea seleccionada de glimepirida, gliclazida, glipizida, gliburida, clorpropamida, tolazamida, y tolbutamida,
 - i) una tiazolidindiona seleccionada de rosiglitazona y pioglitazona, y
 - j) sus combinaciones.
- 52) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, que comprende además administrar una medicación para la diabetes que se dirige a una concentración de HbA1c menor que 6 %.
- 53) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, en el que el método reduce los triglicéridos en ayunas, Apo-CIII, el colesterol no HDL-C, y el colesterol remanente.
- 54) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, en el que el método reduce los triglicéridos en ayunas, Apo-CIII, el colesterol no HDL-C, y el colesterol remanente más en pacientes diabéticos que en pacientes no diabéticos.
- 55) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, en el que el método reduce VLDL-C, el colesterol remanente, Apo-CIII, y el colesterol no HDL-C.
- 56) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, en el que dicho reduce la glucosa en plasma en ayunas y la resistencia a la insulina.
- 57) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, en el que dicho periodo de tiempo terapéuticamente eficaz es de 4 o 5 años.
- 58) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato es de 0,2 a 1,0 mg administrados por vía oral a diario, basándose en el peso de la base libre.
- 59) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es de 0,4 mg, administrados por vía oral a diario, basándose en el peso de la base libre.
- 60) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz de pemafibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es de 0,4 mg, administrados por vía oral en dosis diarias divididas, basándose en el peso de la base libre.
- 61) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, en el que dicho paciente está en riesgo de padecer rabdomiólisis, tal como muestra la creatinina quinasa elevada.
- 62) El método de cualquiera de 1-10, 17-20 o 25-31, en el que dicho paciente presenta insuficiencia renal o fallo renal.
- 63) Un método para reducir los triglicéridos en ayunas, Apo-CIII, el colesterol no HDL-C, y el colesterol remanente en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pemafibrato y una estatina, en el que:
- a) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL;

- b) el paciente tiene una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL;
- c) el paciente tiene una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; y
- d) el método reduce dichos triglicéridos en ayunas, ApoCIII, colesterol no HDL-C, y colesterol remanente.

64) Un método para reducir VLDL-C, el colesterol remanente, ApoCIII, y el colesterol no HDL-C en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de pema fibrato y una estatina, en el que:

a) la estatina se selecciona de una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta, o una terapia de estatinas que no tiene una intensidad moderada a alta si el paciente presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL;

b) el paciente tiene una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL;

c) el paciente tiene una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL; y

d) el método reduce dicho VLDL-C, colesterol remanente, ApoCIII, y colesterol no HDL-C.

65) El método de cualquiera de 1-10, 63 o 64, en el que la concentración del colesterol no HDL-C de dicho paciente es mayor que 130 mg/dL, el nivel del colesterol remanente es mayor que 5,0 mg/dL, y la concentración de Apo CIII es de 5,8 a 10 mg/dL para hombres y de 5,4 a 9,0 mg/dL para mujeres.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos, se ha intentado asegurar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben considerarse algunos errores y desviaciones. Los siguientes ejemplos se ofrecen para proporcionar a los expertos en la técnica una descripción completa y una descripción acerca de cómo se preparan y se evalúan los métodos reivindicados en la presente, y pretender ser puramente ejemplos de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención

Ejemplo 1: Tratamiento de la dislipidemia con pema fibrato como añadido a una terapia de estatinas

Se realizó un estudio de grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar el efecto del tratamiento de pema fibrato en pacientes con dislipidemia que están recibiendo una terapia de estatinas concurrente. Pacientes con dislipidemia que están recibiendo una dosis estable de una terapia de estatinas (atorvastatina, rosuvastatina o simvastatina) se aleatorizaron en uno (1) de siete (7) grupos de tratamiento: pema fibrato una vez diaria [QD] a 0,1 mg, 0,2 mg o 0,4 mg; pema fibrato dos veces diarias [BID] a 0,05 mg, 0,1 mg o 0,2 mg; o placebo, durante 12 semanas de tratamiento de pema fibrato, a las que siguen 2 semanas adicionales.

Fue necesario que los pacientes presentasen LDL-C controlado por estatinas (≤ 10 mg/dL por encima de la diana de NCEP ATP III de 100 mg/dL) o que estuviesen recibiendo una dosis máxima tolerada de estatinas, pero que presentasen dislipidemia residual (TG ≥ 175 y ≤ 500 mg/dL; HDL-C ≤ 550 mg/dL para hombres y ≤ 55 mg/dL para mujeres). Se evaluaron para la significancia las diferencias en los cambios de TG, colesterol no HDL-C, Apo CIII, y colesterol remanente entre los grupos de tratamiento. En total, se aleatorizaron 408 pacientes para el tratamiento, y 375 pacientes (91,9 %) completaron el estudio. No aparecieron diferencias significativas entre los 7 grupos de tratamiento en la línea de base. El 99 % de los pacientes eran blancos caucásicos, 31,9 % presentaban una historia de enfermedad cardíaca coronaria, 37,8 % presentaban diabetes mellitus de tipo 2; la intensidad del tratamiento de estatinas era alta en 46,3 % de los pacientes, y moderada en 48,1 %. Los resultados del estudio se muestran en las figuras 1A-1D.

También se realizaron las siguientes observaciones:

- El pema fibrato redujo significativamente los niveles de TG en todos los grupos de tratamiento después de 12 semanas (figura 1A).
- Los niveles de colesterol no HDL-C se redujeron significativamente con las dosis de 0,2 mg BID y 0,2 mg QD (figura 1B).
- Los niveles de LDL-C aumentaron significativamente con 0,1 mg BID (22,46 % frente al placebo), 0,2 mg BID (24,25 %), y 0,4 mg QD (18,74 %), sin cambios significativos en Apo B total a cualquier dosis.
- Se observaron unos aumentos significativos en HDL-C (del 7,35 % al 10,95 % frente al placebo) para todas las dosis, excepto la dosis de 0,1 mg QD.
- Se produjeron reducciones dependientes de la dosis con la dosificación BID para TG, colesterol no HDL-C, Apo CIII (figura 1C), colesterol remanente (figura 1D), y Apo B48 (del -40,8 % al -63,4 %) que alcanzaron una significancia estadística para TG y colesterol no HDL-C con 0,2 mg BID; los efectos de la dosificación QD fueron más variables entre las dosis.

- Se produjeron acontecimientos adversos en 56,7 % de pacientes que recibieron placebo frente a 46,4 % de los que recibieron pema fibrato, sin relación con la dosis. No se observaron otros problemas de seguridad.

Ejemplo 2: Análisis retrospectivo de los pacientes con diabetes de tipo 2

- 5 Se realizó un análisis post-hoc de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 ($HbA1c \leq 10\%$) que participaron en el estudio descrito en el ejemplo 1 para determinar el efecto del tratamiento de pema fibrato en pacientes con diabetes. En total, se aleatorizaron 161 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, y 154 pacientes completaron el tratamiento. El 99,4 % eran blancos caucásicos, y 35,7 % presentaban una historia de CHD; la intensidad del tratamiento de estatinas era alta en 45,5 % de pacientes, y moderada en 49,4 %. Los resultados del análisis se indican en las figuras 2A-2D.
- 10 Las tablas 1-4 también indican los resultados de los análisis y comparan los resultados con los resultados obtenidos para la población de dislipidemia residual general estudiada en el ejemplo 1.

Tabla 1:

(Reducción de TG con relación al placebo)

Dosis	Población de dislipidemia residual	Subpoblación diabética con dislipidemia residual
0,05 mg BID	-36,1	-47,0
0,1 mg BID	-45,8	-67,4
0,2 mg BID	-54,4	-56,1
0,1 mg QD	-34,0	-44,7
0,2 mg QD	-37,7	-48,1
0,4 mg QD	-42,7	-47,9

15

Tabla 2:

(Reducción de colesterol no HDL-C con relación al placebo)

Dosis	Población de dislipidemia residual	Subpoblación diabética con dislipidemia residual
0,05 mg BID	-6,8	-14,2
0,1 mg BID	-7,4	-17,3
0,2 mg BID	-8,9	-10,9
0,1 mg QD	-5,2	-5,5
0,2 mg QD	-9,1	-15,3
0,4 mg QD	-7,8	-10,3

Tabla 3:

(Reducción de Apo CIII con relación al placebo)

Dosis	Población de dislipidemia residual	Subpoblación diabética con dislipidemia residual
0,05 mg BID	-15,5	-26,1
0,1 mg BID	-28,7	-37,3
0,2 mg BID	-36,0	-39,7
0,1 mg QD	-17,1	-23,8
0,2 mg QD	-24,3	-35,4
0,4 mg QD	-23,8	-32,4

Tabla 4:

(Reducción de colesterol remanente con relación al placebo)

Dosis	Población de dislipidemia residual	Subpoblación diabética con dislipidemia residual
0,05 mg BID	-35,6	-55,6
0,1 mg BID	-48,8	-81,8
0,2 mg BID	-58,0	-70,7
0,1 mg QD	-39,9	-62,1
0,2 mg QD	-45,9	-66,3
0,4 mg QD	-45,5	-58,7

- 5 Tal como puede observarse, el pemafibrato redujo constantemente los valores de TG, colesterol no HDL-C, Apo CIII, y colesterol remanente más en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que en la población con dislipidemia general tratada en el ejemplo 1. Esto es opuesto a los resultados indicados en el ensayo VA-HIT, en el que los autores indicaron: "También es interesante advertir que la eficacia clínica del gemfibrozil fue más pronunciada en sujetos con diabetes que en los que no la padecen, a pesar del hecho de que los efectos del gemfibrozil sobre los lípidos fueron menos pronunciados (es decir, una menor reducción en el nivel de triglicéridos y un menor incremento en el nivel de HDL-C en las personas diabéticas comparadas con las personas no diabéticas). Otros estudios también han advertido un posible efecto menor del gemfibrozil sobre los niveles de HDL-C y triglicéridos en personas con diabetes, comparado con personas que no la padecen." (Rubins H. *et al.*, Diabetes, Plasma Insulin, and Cardiovascular Disease, Subgroup Analysis from the Department of Veterans' Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT), ARCH. INTERNAL MEDICINE, 2002, 162:2597-2604.

También se realizaron las siguientes observaciones:

- El pemafibrato redujo significativamente los niveles de TG en todas las dosis (figura 2A).
- La reducción en el colesterol no HDL-C fue menos coherente entre los grupos de tratamiento (figura 2B); el pemafibrato aumentó significativamente BQ LDL-C a 0,2 mg BID (1,8 %) y 0,1 mg QD (6,7 %), sin cambios significativos en Apo B total a ninguna dosis.
- El pemafibrato redujo significativamente los niveles de Apo CIII (figura 2C), colesterol remanente (figura 2D), y Apo B48 a todas las dosis.
- Se observaron unos incrementos significativos en HDL-C a las dosis de 0,05 mg BID (11,39 %), 0,1 mg BID (11,94 %), y 0,2 mg QD (9,48 %).

- Con la excepción de los niveles de Apo CIII y BQ LDL-C, los cambios en los parámetros lipídicos no aumentaron más a dosis mayores que 0,1 mg BID.
- El 57,7 % de los pacientes con placebo indicaron un acontecimiento adverso, comparado con 25,0 % al 71,4 % de los pacientes tratados con pema fibrato, sin relación con la dosis.

5 Ejemplo 3: Eficacia del pema fibrato como añadido a una terapia de pitavastatina

Se realizó un estudio de grupos paralelos, doble ciego, para determinar la eficacia del pema fibrato cuando se añade a un régimen de estatinas existente. Un total de 188 pacientes con TG en ayunas altos (≥ 200 , < 1000 mg/dL) y colesterol no HDL-C (≥ 150 mg/dL), tratados con pitavastatina (una vez diaria, 2 mg/día) se aleatorizaron a grupos de tratamiento de 12 semanas; placebo (n = 46), pema fibrato dos veces diarias 0,1 (n = 45), 0,2 (n = 49) y 0,4 mg/día (n = 48). El criterio de valoración principal fue el porcentaje de cambio en TG desde la línea de base y la incidencia de reacciones adversas al fármaco ("adverse drug reactions", ADR) y acontecimientos adversos ("adverse events", AE).

Los resultados del estudio se indican en las figuras 3A-3D y se resumen como sigue. La reducción de TG en ayunas fue como sigue: placebo, -6,9 %; pema fibrato 0,1, 0,2 y 0,4 mg, -46,1 %, -53,4 % y -52,0 %. Todos los grupos con pema fibrato presentaron reducciones significativas comparado con el placebo ($P < 0,001$). Las reducciones en colesterol no HDL-C en ayunas fueron -5,9 % con placebo y -11,3, -14,1 y -13,3 % con pema fibrato 0,1, 0,2 y 0,4 mg, respectivamente. Se descubrió un incremento significativo en HDL-C y reducciones en VLDL-C, colesterol de lipoproteínas remanente y Apo CIII comparado con el placebo en todos los grupos de pema fibrato ($P < 0,01$). Aunque el pema fibrato tiene un efecto neutro sobre el LDL-C total, un análisis de HPLC reveló una reducción significativa de LDL-C muy pequeño con el pema fibrato, comparado con el grupo de placebo ($P < 0,05$). Además, la dosis más alta de pema fibrato (0,4 mg/día) mostró reducciones significativas en la glucosa en plasma en ayunas y HOMA-IR, comparado con el placebo ($P = 0,003$ y $0,019$, respectivamente).

Ejemplo 4: Ensayo clínico de fase III para confirmar la capacidad del pema fibrato para prevenir acontecimientos cardiovasculares en pacientes con dislipidemia residual

Un ensayo clínico de fase III ha sido aprobado por the United States Food and Drug Administration para confirmar la capacidad de 2,0 mg BID de pema fibrato para prevenir acontecimientos cardiovasculares en pacientes con dislipidemia residual. El ensayo tiene el siguiente diseño:

Objetivo: El objetivo principal del estudio es confirmar que el pema fibrato, administrado dos veces diarias, retrasa el momento hasta la primera aparición de cualquier componente del criterio de valoración compuesto clínico de:

- infarto miocárdico (IM) no letal
- ictus isquémico no letal
- hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada; o
- muerte cardiovascular (CV).

Condición: Diabetes de tipo 2 con dislipidemia

Intervención: Pema fibrato (comprimido de 0,2 mg administrado dos veces diarias) o un placebo correspondiente (administrado dos veces diarias)

Tipo de estudio: de Intervencional

Diseño del estudio: del Asignación: Aleatorizado

Modelo de intervención: Asignación en paralelo

Enmascaramiento: Participante, profesional sanitario, investigador, asesor de los resultados

Objetivo principal: Prevención

Mediciones de resultados primarias:

- Número de pacientes con una primera aparición de IM no letal, ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, o muerte CV.

Mediciones de resultados secundarias:

- 5
- Cualquier componente del criterio de valoración compuesto de 3 componentes de IM no letal, ictus no letal o muerte cardiovascular
 - Cualquier componente del criterio de valoración primario, u hospitalización por IC
 - Cualquier componente del criterio de valoración primario, o mortalidad por cualquier causa
 - Cualquier componente del criterio de valoración primario, cualquier revascularización coronaria, u hospitalización por IC
- 10
- Cualquier EAP que empeora o nueva, definida como la incidencia de revascularización en las extremidades inferiores, claudicación intermitente, dolor en reposo, ulceración isquémica de las extremidades inferiores, o amputación mayor con índice braquial del tobillo $\leq 0,9$ u otros ensayos de diagnóstico (por ejemplo, índice braquial del dedo gordo, angiograma u otro estudio de formación de imágenes)
- 15
- Cambio desde la visita de selección/reclutamiento (visita 1) hasta la visita del mes 4 (visita 5) para los siguientes biomarcadores de lípidos: colesterol total (CT), triglicérido o triglicéridos (TG), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), colesterol no HDL-C (calculado), colesterol de lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL-C) (calculado), ApoA1, ApoC3 y ApoE
 - Cambio desde la visita de aleatorización (visita 2) hasta la visita del mes 6 (visita 6) para el colesterol remanente no en ayunas
- 20
- * El VLDL-C se calcula como CT menos HDL-C menos LDL-C, en el que el LDL-C se mide mediante un método homogéneo directo.

Edades elegibles para el estudio: 18 años y mayor (adulto, anciano)

Sexos elegibles para el estudio: Todos

Se aceptan voluntarios sanos: No

Criterios de inclusión:

- 1) TG en ayunas ≥ 200 mg/dL (2,26 mmol/L) y < 500 mg/dL (5,65 mmol/L) en la visita 1 (visita de selección/reclutamiento) o visita 1.1 (repetición del ensayo)
- 25 2) HDL-C ≤ 40 mg/dL (1,03 mmol/L) en la visita 1 (visita de selección/reclutamiento) o visita 1.1 (repetición del ensayo)
- 3) LDL controlado definido por:
- 30
- estar recibiendo tratamiento con una dosis estable (es decir, durante al menos 12 semanas [84 días]) de una estatina de intensidad moderada a alta estipulada (atorvastatina ≥ 40 mg/día, rosuvastatina ≥ 20 mg/día, simvastatina ≥ 40 mg/día, o pitavastatina = 4 mg/día)*, o
 - presentar evidencias de LDL-C ≤ 70 mg/dl (1,81 mmol/L) mediante una determinación por un laboratorio local dentro de los 12 meses previos[#], o
 - presentar evidencias de LDL ≤ 100 mg/dl (2,59 mmol/L) mediante una determinación por un laboratorio local dentro de los 12 meses previos si es intolerante a estatinas⁺.
- 35
- * Los participantes reclutados que reciben simvastatina > 40 mg/día deben estar tomando y tolerando esa dosis durante al menos 12 meses.
- # Si no están siendo tratados o están siendo tratados con una dosificación estable (es decir, durante al menos 12 semanas) de otro régimen liporredutor que puede incluir una estatina con o sin ezetimiba y/o un inhibidor de PCSK9
- 40
- + La intolerancia a estatinas se define por: la incapacidad de tolerar al menos 2 estatinas: 1 estatina a la dosis inicial diaria más baja (definida como rosuvastatina 5 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 10 mg, lovastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, fluvastatina 40 mg o pitavastatina 2 mg), y otra estatina a cualquier

dosis, debido a síntomas relacionados con los músculos esqueléticos, diferentes a los debidos por tensión o traumatismo, tales como dolor, molestias, debilidad o espasmos, que empiezan o se incrementan durante la terapia con estatinas y se detienen cuando se abandona la terapia con estatinas. Los participantes que no reciben un régimen diario de una estatina (por ejemplo, 1-3 veces por semana) también pueden considerarse "intolerantes a estatinas" si no pueden tolerar una dosis de estatina semanal acumulada de 7 veces el tamaño más bajo del comprimido aprobado, y si cumplen los criterios indicados anteriormente.

4) Diabetes de tipo 2 con una duración de más de 12 semanas documentada/confirmada en registros médicos, por ejemplo: evidencias por un laboratorio local mediante el análisis del registro médico de HbA1c elevada ($\geq 6,5\%$ [48 mmol/mol]), glucosa en plasma elevada (en ayunas ≥ 126 mg/dL [7,0 mmol/L], 2 horas ≥ 200 mg/dL [11,1 mmol/L] durante un ensayo de tolerancia a la glucosa oral, o un valor aleatorio ≥ 200 mg/dL con síntomas clásicos, o que estén tomando en ese momento medicación para el tratamiento de la diabetes); y

a. Edad ≥ 50 años para hombres o ≥ 55 para mujeres (cohorte de prevención primaria); o

b. Edad ≥ 18 años y aterosclerosis sistémica establecida (cohorte de prevención secundaria), definida como uno cualquier de lo siguiente:

i. IM o ictus isquémico (no hemorrágico) previos

ii. Lesión angiográfica coronaria de $\geq 60\%$ de estenosis en un vaso epicárdico principal o $\geq 50\%$ de estenosis principal izquierda;

iii. Enfermedad de la carótida asintomática con $\geq 70\%$ de estenosis de la arteria carótida

iv. Enfermedad de la carótida sintomática con $\geq 50\%$ de estenosis de la arteria carótida

v. EAP de las extremidades inferiores sintomática (concretamente, claudicación intermitente, dolor en reposo, ulceración isquémica de las extremidades inferiores, o amputación mayor con índice braquial del tobillo $\leq 0,9$ u otros ensayos de diagnóstico [por ejemplo, índice braquial del dedo gordo, angiograma u otro estudio de formación de imágenes])

vi. Procedimiento de revascularización arterial previo (que incluye angioplastia coronaria, de la carótida o periférica/colocación de un implante de estenosis, bypass, o aterectomía/endarterectomía)

Criterios de exclusión:

1. Uso en ese momento o planeado de fibratos o agentes con actividad agonista de PPAR- α (por ejemplo, saroglitazar) dentro de 6 semanas (42 días) de la visita 1 (visita de selección/reclutamiento). Nota: Se permiten agonistas de PPAR- γ (por ejemplo, glitazonas, tales como pioglitazona y rosiglitazona)

2. Sensibilidad conocida a agonistas de PPAR- α o excipientes de comprimidos

3. Inicio de una terapia de reducción de TG o cambios en una terapia de reducción de TG que se está recibiendo en ese momento dentro de 12 semanas de la visita 1 (si procede). Nota: Una terapia de reducción de TG se define como niacina > 100 mg/día o suplementos dietéticos o prescripción de ácidos grasos omega-3 > 1 g/día

4. Diabetes mellitus de tipo 1.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en un método para prevenir la aparición de acontecimientos cardiovasculares en un paciente con uno o más factores de riesgo cardiovasculares, en la que:
- a) el paciente presenta diabetes mellitus de tipo 2;
 - b) el paciente presenta una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL;
 - c) el paciente presenta una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL;
 - d) el paciente:
 - i) está recibiendo una terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concomitante;
 - ii) está recibiendo una terapia liporredutora concomitante distinta de la terapia de estatinas de intensidad moderada a alta concomitante y presenta una concentración de LDL-C ≤ 70 mg/dL; o
 - iii) es intolerante a estatinas y presenta una concentración de LDL-C ≤ 100 mg/dL;
 - e) el paciente tiene una edad mayor o igual a 50 años para hombres o 55 años para mujeres sin aterosclerosis sistémica, o aterosclerosis sistémica;
 - f) la cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es de 0,4 mg, administrados por vía oral a diario; y
 - g) los acontecimientos cardiovasculares se seleccionan de infarto miocárdico no letal, ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, muerte cardiovascular, o una de sus combinaciones.
- 2.- La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el paciente está recibiendo estatinas concurrentes seleccionadas de atorvastatina ≥ 40 mg/día, rosuvastatina ≥ 20 mg/día, y simvastatina ≥ 40 mg/día.
- 3.- La composición para su uso según la reivindicación 1 o 2, en la que el paciente no presenta aterosclerosis sistémica.
- 4.- La composición para su uso según la reivindicación 1, 2 o 3, en la que los acontecimientos cardiovasculares se seleccionan de ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, muerte cardiovascular, o una de sus combinaciones.
- 5.- Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso para tratar una enfermedad cardiovascular o prevenir acontecimientos cardiovasculares adversos en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, en la que el paciente presenta:
- a) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL;
 - b) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; y
 - c) niveles de LDL-C controlados;
- en la que el paciente no presenta aterosclerosis sistémica.
- 6.- La composición para su uso según la reivindicación 5, en la que el paciente está recibiendo estatinas concurrentes seleccionadas de atorvastatina ≥ 40 mg/día, rosuvastatina ≥ 20 mg/día, y simvastatina ≥ 40 mg/día.
- 7.- La composición para su uso según la reivindicación 5 o 6, en la que los acontecimientos cardiovasculares se seleccionan de ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, muerte cardiovascular, o una de sus combinaciones.
- 8.- Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de pema fibrato, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso para tratar una enfermedad cardiovascular o prevenir acontecimientos cardiovasculares adversos en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2, en la que el paciente presenta:
- a) una concentración de TG en ayunas ≥ 200 mg/dL y < 500 mg/dL;
 - b) una concentración de HDL-C ≤ 40 mg/dL; y

c) niveles de LDL-C controlados;

en la que el paciente está recibiendo estatinas concurrentes seleccionadas de atorvastatina ≥ 40 mg/día, rosuvastatina ≥ 20 mg/día, y simvastatina ≥ 40 mg/día.

9.- La composición para su uso según la reivindicación 8, en la que el paciente no presenta aterosclerosis sistémica.

- 5 10.- La composición para su uso según la reivindicación 8 o 9, en la que los acontecimientos cardiovasculares se seleccionan de ictus isquémico no letal, hospitalización por angina inestable que requiere una revascularización coronaria no planeada, muerte cardiovascular, o una de sus combinaciones.

Figura 1

Cambio desde la línea de base hasta la semana 12 en TG [A], colesterol no HDL-C [B], Apo CIII [C] y colesterol remanente [D] con pemafibrato frente a placebo en pacientes con dislipidemia que están recibiendo un tratamiento con estatinas. Cada gráfica indica, de izquierda a derecha, 0,05 mg BID, 0,1 mg BID, 0,2 mg BID, 0,1 mg QD, 0,2 mg QD, y 0,4 mg QD de pemafibrato.

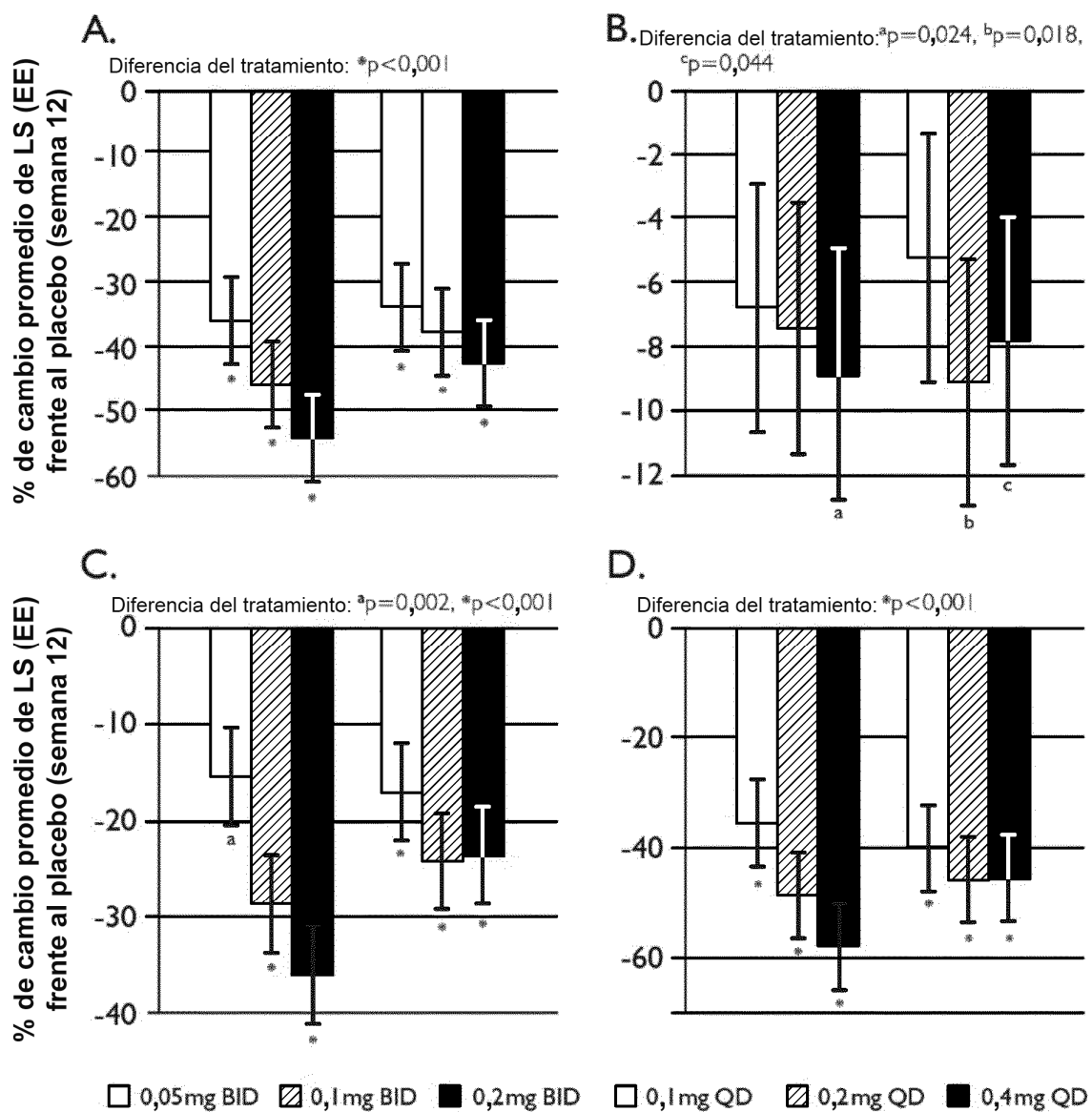


Figura 2

Cambio desde la línea de base hasta la semana 12 en TG [A], colesterol no HDL-C [B], Apo CIII [C] y colesterol remanente [D] con pema fibrato frente a placebo en pacientes con dislipidemia que están recibiendo un tratamiento con estatinas con diabetes mellitus de tipo 2.

Cada gráfica indica, de izquierda a derecha, 0,05 mg BID, 0,1 mg BID, 0,2 mg BID, 0,1 mg QD, 0,2 mg QD, y 0,4 mg QD de pema fibrato.

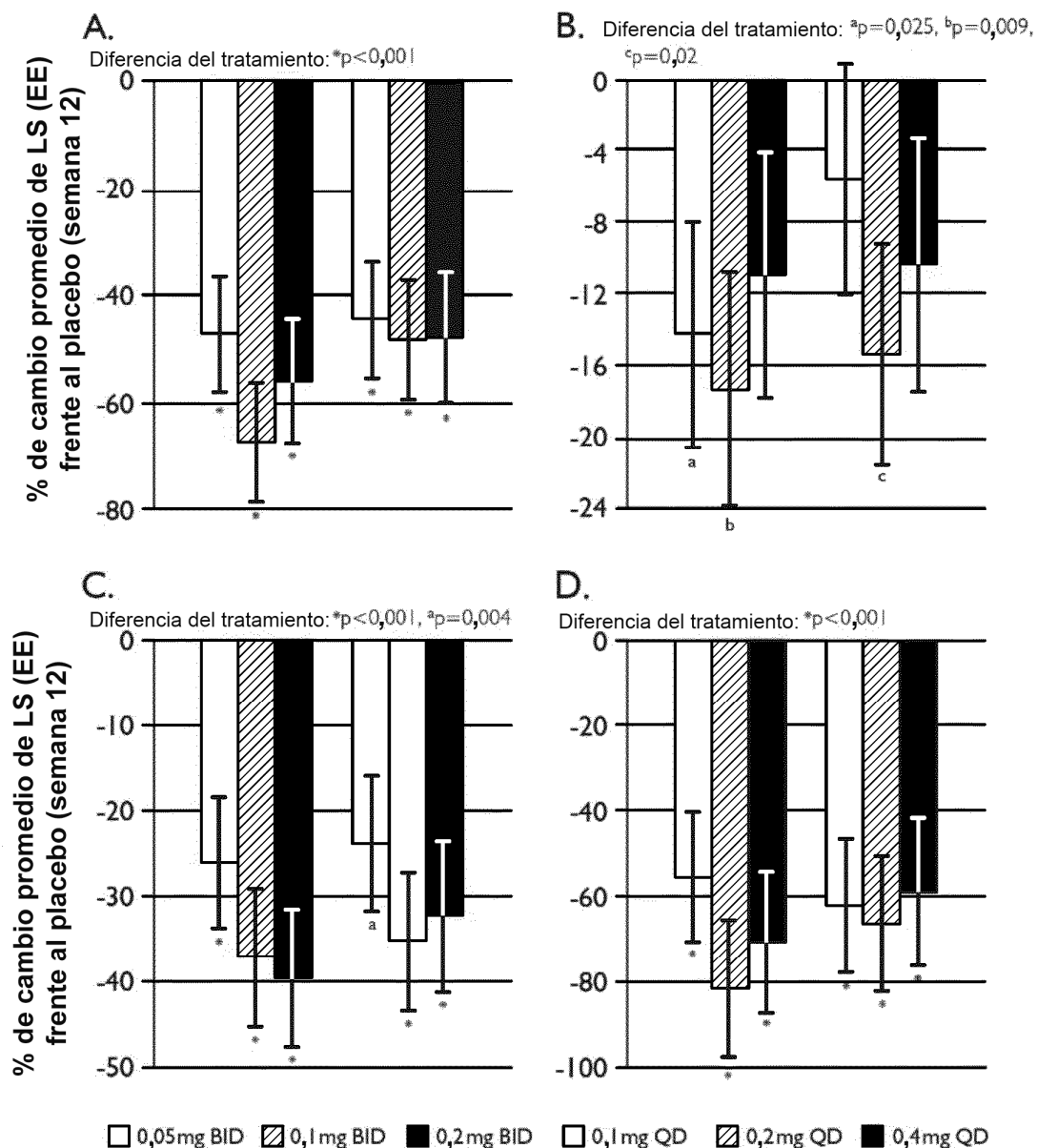


Figura 3A

Porcentaje de cambio (95 % IC) en TG desde la línea de base (L.B.) hasta la semana 12

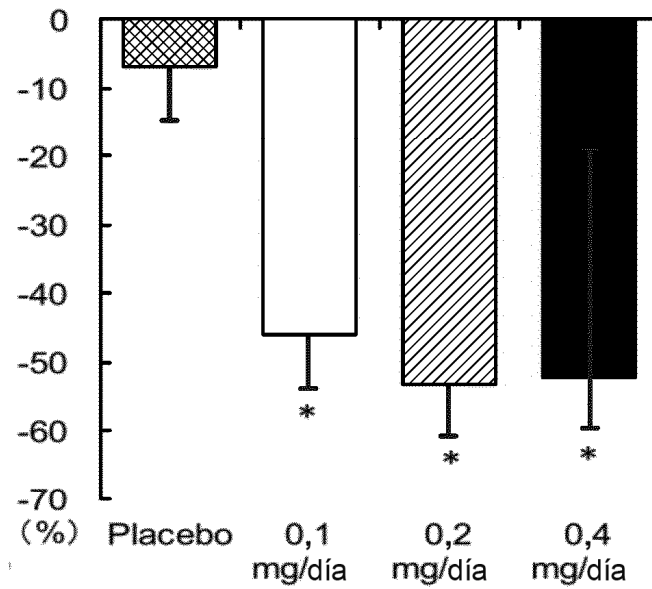


Figura 3B

Porcentaje de cambio desde la línea de base (L.B.) hasta la semana 12.
Dosis de izquierda a derecha: placebo, 0,1, 0,2 y 0,4 mg/día de pemafibrato BID

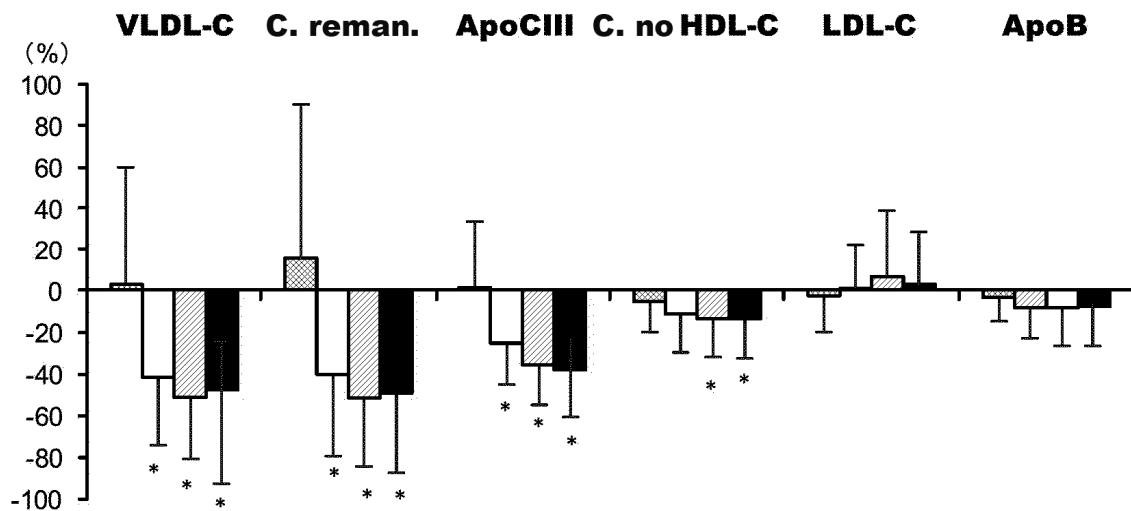


Figura 3C

Porcentaje de cambio (DE) desde la línea de base.
Dosis de izquierda a derecha: placebo, 0,1, 0,2 y 0,4 mg/día de pema fibrato BID

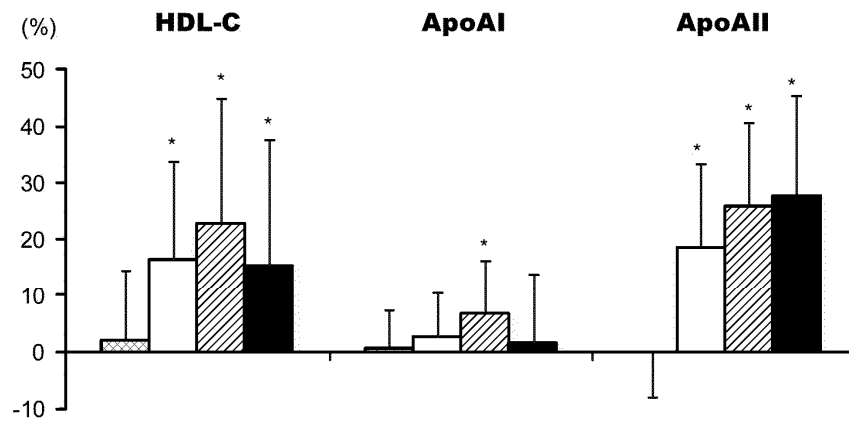


Figura 3D

Porcentaje de cambio (DE) desde la línea de base hasta la semana 12
en la glucosa en plasma en ayunas (A) y HOMA-IR (B).
Dosis de izquierda a derecha: placebo, 0,1, 0,2 y 0,4 mg/día de pema fibrato BID

