

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 112**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.03.2022 PCT/IB2022/000098**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2022 WO22185120**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.03.2022 E 22715162 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2024 EP 4125911**

54 Título: **Obicetrapib para el tratamiento de demencias**

30 Prioridad:

**05.03.2021 US 202163157586 P**

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

**19.11.2024**

73 Titular/es:

**NEWAMSTERDAM PHARMA B.V. (100.0%)  
(dutch Chamber of Commerce No.  
55971946)Gooimeer 2-35  
1411 DC Naarden, NL**

72 Inventor/es:

**DITMARSCH, MARC;  
KASTELEIN, JOHANNES JACOB PIETER y  
DAVIDSON, MICHAEL HARVEY**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 988 112 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

Obicetrapib para el tratamiento de demencias

5 **1. REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la solicitud provisional de EE.UU. nº. 63/157,586 presentada el 5 de marzo de 2021.

10 **2. ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

[0002] Las enfermedades neurodegenerativas, y particularmente las enfermedades neurodegenerativas que dan lugar a un deterioro cognitivo y demencia, son una carga grave en los pacientes, sus familias y la sociedad. Se ha calculado que la enfermedad de Alzheimer y otras demencias han costado 2,55 millones de años de vida ajustados por discapacidad (DALY) en Estados Unidos en 2017. Véase "Burden of neurological disorders across the US from 1990-2017", JAMA Neurol. 78(2):165-176 (2021). Se espera que aumente la carga a medida que aumenta la edad media de la población.

[0003] A pesar de la necesidad de tratamientos eficaces, no se ha demostrado que sea eficaz ningún tratamiento modificador de la enfermedad capaz de ralentizar la progresión de enfermedades neurodegenerativas, particularmente enfermedades degenerativas que dan lugar a un deterioro cognitivo y demencia. Además, los pacientes con deterioro cognitivo presentan dificultades de cumplimiento para los tratamientos que deben administrarse crónicamente, y/o administrarse usando un dispositivo controlado por el paciente. Los tratamientos que requieren administración parenteral imponen impedimentos adicionales. Por lo tanto, existe la necesidad de tratamientos modificadores de la enfermedad capaces de ralentizar la progresión de enfermedades neurodegenerativas, particularmente enfermedades degenerativas que dan lugar a un deterioro cognitivo y demencias, y que pueden administrarse por vía oral.

[0004] El documento WO 2012/050517 describe N-(2,5-difluoro-4-(morfolinometil)fenil)-5-fluoro-4-(2-metil-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-5-il)pirimidin-2-amina para tratar trastornos cognitivos o indicaciones con déficits en la cognición tales como demencia. En esta solicitud de patente no se menciona el Obicetrapib.

[0005] El documento WO 2015/119495 describe obicetrapib o su sal para su uso en el tratamiento de sujetos que padecen o que tienen un riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares. El documento WO 2005/095409 describe el obicetrapib y sugiere que el grupo de compuestos al que pertenece el obicetrapib también puede usarse en la profilaxis o el tratamiento de un sujeto que padece infarto cerebral o derrame cerebral, que implica neurodegeneración. Estas solicitudes de patente no describen obicetrapib para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA), demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular o multi-infarto, o demencia frontotemporal (FTD).

[0006] El documento JP 2007 119450 describe el obicetrapib y sugiere que el grupo de compuestos al que pertenece el obicetrapib también puede usarse en el tratamiento de sujetos que padecen, entre otros, infarto cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad cerebrovascular, deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer. Esta publicación de patente no contiene ningún dato que muestre la idoneidad de ningún compuesto para ralentizar la progresión de la enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar dicha enfermedad neurodegenerativa, donde dicha enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer (EA), demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular o multi-infarto, o demencia frontotemporal (FTD).

50 **3. SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

[0007] Se sabe desde hace tiempo que el alelo  $\epsilon 4$  del gen de la apolipoproteína E (APOE4) es un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer (EA) de aparición tardía. Aunque el mecanismo por el que este genotipo aumenta el riesgo de EA sigue sin estar claro, la fuerza de esta asociación posiciona el metabolismo de lipoproteínas como central para la patología de la EA.

[0008] Se ha demostrado previamente que el obicetrapib, un potente inhibidor de la proteína de transferencia de colesterol esterasa (CETP), aumenta los niveles de HDL y los niveles de ApoE en plasma. Ahora hemos demostrado que el obicetrapib cruza la barrera hematoencefálica, con acumulación medible en el SNC después de la administración oral. Usando un modelo de ratón transgénico de la enfermedad de Alzheimer que ha sido diseñado para expresar CETP humana, demostramos que obicetrapib reduce el deterioro en el rendimiento en una prueba cognitiva y reduce las concentraciones de fragmentos de A $\beta$  en la fracción soluble del cerebro.

[0009] Por consiguiente, se proporciona obicetrapib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para ralentizar la progresión de la enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar dicha enfermedad neurodegenerativa, tal como se define en las reivindicaciones. El

método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de obicetrapib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

5 [0010] En algunas formas de realización, el obicetrapib o una sal del mismo se administra por vía oral. En diversas formas de realización, el obicetrapib se administra una vez al día. En ciertas formas de realización, la dosis es 5-25 mg po QD de obicetrapib o una sal del mismo, tal como 5 mg po QD, 10 mg po QD, 15 mg po QD, 20 mg po QD o 25 mg po QD.

10 [0011] En algunas formas de realización, el obicetrapib o una sal del mismo se administra una vez al día durante al menos 8 semanas, al menos 6 meses, al menos 12 meses o al menos 24 meses.

15 [0012] En algunas formas de realización, el sujeto ha sido diagnosticado con o está en riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer (EA), demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular o multi-infarto, o demencia frontotemporal (FTD). En formas de realización particulares, al sujeto se le ha diagnosticado o está en riesgo de desarrollar EA. En formas de realización específicas, al sujeto se le ha diagnosticado EA. En ciertas formas de realización, el sujeto tiene al menos un alelo de ApoE4 o dos alelos de ApoE4. En formas de realización específicas, el método comprende el paso previo de detectar alelos de ApoE4 en el sujeto

20 [0013] En algunas formas de realización, al sujeto se le ha diagnosticado deterioro cognitivo leve (DCL).

25 [0014] En algunas formas de realización, se ha determinado que el sujeto, antes del tratamiento, tiene al menos uno de (i) niveles disminuidos de A $\beta$ 42 en plasma, (ii) niveles aumentados de A $\beta$ 40 en plasma, (iii) proporción disminuida de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en plasma, (iv) niveles aumentados de neurofilamentos ligeros (NFL) en plasma, y (v) niveles aumentados de neurogranina en plasma, en comparación con una población de control sana que no tiene y que no está en riesgo elevado de enfermedad neurodegenerativa.

30 [0015] En algunas formas de realización, se ha determinado que el sujeto, antes del tratamiento, tiene al menos uno de (i) niveles disminuidos de A $\beta$ 42 en LCR, (ii) niveles aumentados de A $\beta$ 40 en LCR, (iii) proporción disminuida de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en LCR, (iv) niveles aumentados de neurofilamentos ligeros (NFL) en LCR, y (v) niveles aumentados de neurogranina en LCR, en comparación con una población de control sana que no tiene y que no está en riesgo elevado de enfermedad neurodegenerativa.

35 [0016] En algunas formas de realización, se ha determinado que el sujeto, antes del tratamiento, tiene patrones anormales de Tau basándose en la formación de imágenes PET de Tau.

40 [0017] En algunas formas de realización, la dosis de obicetrapib o sal del mismo es suficiente para prevenir al menos uno de (i) una disminución adicional en los niveles de A $\beta$ 42 en plasma, (ii) un aumento adicional en los niveles de A $\beta$ 40 en plasma, (iii) una disminución adicional en la proporción de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en plasma, (iv) un aumento adicional en los niveles de neurofilamentos ligeros (NFL) en plasma, y (v) un aumento adicional en los niveles de neurogranina en plasma, en comparación con los niveles inmediatamente antes del inicio del tratamiento.

45 [0018] En algunas formas de realización, la dosis de obicetrapib o sal del mismo es suficiente para prevenir al menos uno de (i) una disminución adicional en los niveles de A $\beta$ 42 en LCR, (ii) un aumento adicional en los niveles de A $\beta$ 40 en LCR, (iii) una disminución adicional en la proporción de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en LCR, (iv) un aumento adicional en los niveles de neurofilamentos ligeros (NFL) en LCR, y (v) un aumento adicional en los niveles de neurogranina en LCR, en comparación con los niveles inmediatamente antes del inicio del tratamiento.

50 [0019] En formas de realización típicas, el obicetrapib se administra como un comprimido. En ciertas formas de realización, el comprimido comprende obicetrapib como la sal de calcio.

#### 4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

55 [0020]

La Figura 1 es una descripción visual de la línea de tiempo del experimento de ratón transgénico.

60 Las Figuras 2A y 2B son gráficos de barras que muestran que los ratones transgénicos CETP y los ratones transgénicos dobles hCETP/APP (proteína precursora amiloide) produjeron CETP humana, y el efecto de obicetrapib de 30 mg/kg administrado por vía intraperitoneal sobre la actividad de CETP en estos ratones transgénicos. Los datos indican que los ratones transgénicos en inyecciones de vehículo exhiben actividad CETP en comparación con los ratones de tipo salvaje, que carecen de CETP. Los datos también muestran que la actividad de CETP se inhibió en el grupo de tratamiento con obicetrapib.

65 Las Figuras 3A-B proporcionan resultados de una prueba de rendimiento cognitivo en la construcción de nidos. La Figura 3A es una representación visual del efecto sobre la construcción de nidos en ratones en

diversas condiciones. La Figura 3B es un gráfico de barras que cuantifica en una escala de 5 puntos la capacidad de construcción del nido representada en la Figura 3A. Los datos indican que los ratones transgénicos hCETP/APP alimentados con una dieta que contiene colesterol mostraron un rendimiento disminuido en esta prueba cognitiva cuando se trataron con vehículo (control negativo), y que la administración de obicetrapib disminuye esta degradación cognitiva relacionada con la edad.

Las Figuras 4A-C muestran gráficos de barras que cuantifican péptidos beta amiloide (A $\beta$ ) encontrados en extractos cerebrales solubles en TBS analizados usando ELISA. Los datos indican que obicetrapib disminuye la producción de A $\beta$  especialmente en el grupo transgénico doble HCETP/APP. Los ratones transgénicos APP también muestran una producción disminuida de A $\beta$ .

## 5. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### 5.1. Definiciones

[0021] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

[0022] Los términos "sujeto" o "individuo" se usan indistintamente y se refieren a un animal que se va a tratar, incluyendo, pero sin limitarse a, humanos y primates no humanos; roedores, incluyendo ratas y ratones; bovinos; equinos; ovinos; felinos; y caninos.

[0023] El término "paciente" se refiere a un sujeto humano.

[0024] Los términos "tratar", "tratamiento", y variaciones gramaticales de los mismos se usan en el sentido más amplio entendido en las técnicas clínicas. Por consiguiente, los términos no requieren cura o remisión completa de la enfermedad, y abarcan obtener cualquier efecto farmacológico y/o fisiológico clínicamente deseado.

[0025] La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, afección o trastorno, es suficiente para efectuar el tratamiento de la enfermedad, afección o trastorno.

[0026] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que sea aceptable para la administración a un sujeto. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: sales de ácidos minerales tales como clorhidrato, hidrobromuro, hidroyoduro, fosfato, sulfato y nitrato; sales de ácidos sulfónicos tales como metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y trifluorometanosulfonato; sales de ácidos orgánicos tales como oxalato, tartrato, citrato, maleato, succinato, acetato, trifluoroacetato, benzoato, mandelato, ascorbato, lactato, gluconato y malato; sales de aminoácidos como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato y aspartato; sales inorgánicas como sal de litio, sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio y sal de magnesio; y sales con bases orgánicas como sal de amonio, sal de trietilamina, sal de diisopropilamina y sal de ciclohexilamina. El término "sal(es)" como se usa en el presente documento abarca sal(es) hidratadas. Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aniones de los compuestos de la presente descripción compuestos con un catión adecuado.

### 5.2. Otras convenciones interpretacionales

[0027] Intervalos: a lo largo de la presente divulgación, varios aspectos de la invención se presentan en un formato de intervalo. Los intervalos incluyen los puntos finales mencionados. Debe entenderse que la descripción en formato de intervalo es meramente por conveniencia y no debe interpretarse como una limitación inflexible del alcance de la invención. Por consiguiente, debe considerarse que la descripción de un intervalo ha divulgado específicamente todos los subintervalos posibles, así como los valores numéricos individuales dentro de ese intervalo. Por ejemplo, la descripción de un intervalo tal como de 1 a 6, debe considerarse que tiene subintervalos divulgados específicamente tales como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6, etc., así como un número individual dentro de ese intervalo, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 5,3 y 6. Esto se aplica independientemente de la amplitud del intervalo.

[0028] En la presente divulgación, "comprende", "que comprende", "que contiene", "que tiene", "incluye", "que incluye" y variantes lingüísticas de los mismos tienen el significado atribuido a ellos en la ley de patentes de Estados Unidos, permitiendo la presencia de componentes adicionales más allá de los explícitamente mencionados.

[0029] A menos que se indique específicamente o sea evidente a partir del contexto, como se usa en el presente documento, se entiende que el término "o" es inclusivo.



Éster etílico del ácido (2R,4S){[3,5Bis(trifluorometil)bencil]-[5(3-carboxipropoxi)pirimidin-2-il]amino}-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico

5 [0037] Se conocen métodos para sintetizar obicetrapib. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 7,872,126; 8,084,611; y 10,112,904.

[0038] En algunas formas de realización, el sujeto ha sido diagnosticado con o está en riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer (EA), demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular o multi-infarto, o demencia frontotemporal (FTD).  
10

[0039] En ciertas formas de realización, el sujeto ha sido diagnosticado con o está en riesgo de desarrollar EA.

[0040] En ciertas formas de realización, al sujeto se le ha diagnosticado EA. En formas de realización específicas, al sujeto se le ha diagnosticado EA basándose en los criterios del marco de investigación de NIA-AA, con clasificación de biomarcadores de A<sup>+</sup>T<sup>+</sup>N<sup>+</sup> o A<sup>+</sup>T<sup>+</sup>N<sup>-</sup> basándose en (i) el perfil de LCR de acuerdo con EA (una concentración de Aβ42 de <1000 pg/ml y p-tau >19 pg/ml, y/o (ii) una relación de p-tau/Aβ42 de ≥0,024). En formas de realización específicas, los biomarcadores se miden mediante el ensayo de Elecsys.  
15

[0041] En ciertas formas de realización, al sujeto se le ha diagnosticado EA basándose en pruebas documentadas de tomografía por emisión de positrones amiloides (PET). En ciertas formas de realización, el sujeto tiene un estadio clínico 3 o 4 de la EA. En formas de realización específicas, el sujeto tiene un estadio clínico 3 o 4 de la EA basándose en los criterios del marco de investigación de NIA-AA: (i) una puntuación de mini-examen del estado mental (MMSE) >20 inclusive, y/o una puntuación global de la escala de clasificación de la demencia clínica-suma de casillas (CDR-SB) ≥0,5 y ≤1 con puntuación de la caja de memoria ≥1,0.  
20  
25

[0042] En ciertas formas de realización, el sujeto está en riesgo de desarrollar EA. En formas de realización particulares, el sujeto tiene al menos un alelo ApoE4. En formas de realización particulares, el sujeto tiene dos alelos de ApoE4. En algunas formas de realización, el método comprende además el paso previo de detectar la presencia de alelos de ApoE4 en el sujeto.  
30

[0043] En algunas formas de realización, al sujeto se le ha diagnosticado deterioro cognitivo leve (DCL). En ciertas formas de realización, el diagnóstico de DCL se realiza usando la prueba corta del estado mental, la evaluación cognitiva Montreal (MoCA) o el mini-examen del estado mental (MMSE).  
35

[0044] En varias formas de realización, se ha determinado que el sujeto antes del tratamiento tiene al menos uno de (i) niveles disminuidos de Aβ42 en plasma, (ii) niveles aumentados de Aβ40 en plasma, (iii) proporción disminuida de Aβ42/Aβ40 en plasma, (iv) niveles aumentados de neurofilamentos ligeros (NFL) en plasma, y (v) niveles aumentados de neurogranina en plasma, en comparación con una población de control sana que no tiene enfermedad neurodegenerativa.  
40

[0045] En varias formas de realización, se ha determinado que el sujeto antes del tratamiento tiene al menos uno de (i) niveles disminuidos de Aβ42 en LCR, (ii) niveles aumentados de Aβ40 en LCR, (iii) proporción disminuida de Aβ42/Aβ40 en LCR, (iv) niveles aumentados de neurofilamentos ligeros (NFL) en LCR, y (v) niveles aumentados de neurogranina en LCR, en comparación con una población de control sana que no tiene y que no está en riesgo elevado de enfermedad neurodegenerativa.  
45

[0046] En varias formas de realización, se ha determinado que el sujeto antes del tratamiento tiene patrones anormales de Tau basándose en la obtención de imágenes PET de Tau.  
50

#### 5.4.3. Régimen de dosis

[0047] En varias formas de realización, el obicetrapib o una sal del mismo se administra por vía oral. En formas de realización típicas, el obicetrapib se administra como un comprimido para la administración oral. En varias formas de realización, la dosis de obicetrapib o sal del mismo es de 2,5-25 mg por vía oral al día (2,5-25 mg po QD). En algunas formas de realización, la dosis de obicetrapib o sal del mismo es de 5-20 mg por vía oral al día (5-20 mg po QD). En algunas formas de realización, la dosis de obicetrapib o sal del mismo es de 10-20 mg por vía oral al día (10-20 mg po QD). En formas de realización específicas, la dosis diaria es 2,5 mg po QD, 5 mg po QD, 10 mg po QD, 15 mg po QD, 20 mg po QD o 25 mg po QD. En diversas formas de realización, la dosis se administra una vez al día. En algunas formas de realización, la dosis se divide y la dosis diaria total de 2,5-25 mg, o la dosis diaria total de 5-20 mg, o la dosis diaria total de 10-20 mg, se administra como una pluralidad de dosis divididas.  
55  
60

[0048] En varias formas de realización, el obicetrapib se administra como un comprimido. En algunas formas de realización, el comprimido comprende 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o 25 mg de obicetrapib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, el comprimido contiene  
65

obicetrapib como la sal de calcio. En formas de realización particulares, el comprimido contiene 5 mg de obicetrapib como sal de calcio.

5 [0049] En formas de realización específicas, los comprimidos son comprimidos redondos, de 6 mm de diámetro, recubiertos con película blanca, que contienen 5 mg de obicetrapib como la sal de calcio. En formas de realización específicas, los comprimidos son comprimidos redondos recubiertos con película blanca de 6 mm de diámetro, que contienen 10 mg de obicetrapib como la sal de calcio. En formas de realización específicas, los excipientes presentes en los núcleos de los comprimidos son celulosa microcristalina, manitol, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En formas de realización específicas, se aplica a los núcleos una fórmula de recubrimiento de película disponible comercialmente (Opadry II blanco, de Colorcon).

[0050] En varias formas de realización, el obicetrapib o una sal del mismo se administra una vez al día durante al menos 8 semanas, al menos 6 meses, al menos 12 meses, al menos 24 meses o al menos 36 meses.

## 15 5.5. Otras formas de realización adicionales

### 5.5.1. Régimen de dosis

20 [0051] En varias formas de realización, el obicetrapib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad eficaz para aumentar los niveles de ApoE-HDL total en sangre en comparación con el nivel antes del inicio del tratamiento. En formas de realización típicas, los niveles en sangre de ApoE-HDL se miden en plasma. En formas de realización preferidas, el obicetrapib o una sal del mismo se administra en una cantidad eficaz para aumentar los niveles de plasma de ApoE-HDL en partículas que carecen de ApoC3 y/o el porcentaje de HDL-ApoE de plasma en partículas de HDL que carecen de ApoC3.

### 25 5.5.2. Criterios de valoración clínicos

30 [0052] En varias formas de realización, la dosis de obicetrapib o sal del mismo es suficiente para prevenir al menos uno de (i) una disminución adicional en los niveles de A $\beta$ 42 en plasma, (ii) un aumento adicional en los niveles de A $\beta$ 40 en plasma, (iii) una disminución adicional en la relación de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en plasma, (iv) un aumento adicional en los niveles de neurofilamentos ligeros (NFL) en plasma, y (v) un aumento adicional en los niveles de neurogranina en plasma, en comparación con los niveles antes del inicio del tratamiento.

35 [0053] En varias formas de realización, la dosis de obicetrapib o sal del mismo es suficiente para prevenir al menos uno de (i) una disminución adicional en los niveles de A $\beta$ 42 en LCR, (ii) un aumento adicional en los niveles de A $\beta$ 40 en LCR, (iii) una disminución adicional en la relación de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en LCR, (iv) un aumento adicional en los niveles de neurofilamentos ligeros (NFL) en LCR, y (v) un aumento adicional en los niveles de neurogranina en LCR, en comparación con los niveles inmediatamente antes del inicio del tratamiento.

### 40 5.5.3. Otras formas de realización numeradas

[0054]

45 1. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para ralentizar la progresión de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar dicha enfermedad neurodegenerativa, comprendiendo dicho método:

administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de obicetrapib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto.

50 2. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 1, donde la cantidad es eficaz para aumentar los niveles de ApoE HDL total en sangre.

3. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 1 o la forma de realización 2, donde la cantidad es eficaz para aumentar los niveles de ApoE-HDL en sangre.

55 4. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 3, donde la cantidad es eficaz para aumentar los niveles de ApoE-HDL en partículas que carecen de ApoC3 en sangre.

5. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según las formas de realización 1-4, donde el obicetrapib o una sal del mismo se administra por vía oral.

6. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 5, donde el obicetrapib se administra una vez al día.

60 7. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 6, donde la dosis es de 5-20 mg po QD de obicetrapib o una sal del mismo.

8. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 7, donde la dosis es 5 mg po QD.

65 9. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 7, donde la dosis es de 10 mg po QD.

10. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 7, donde la dosis es de 15 mg po QD.
11. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 7, donde la dosis es de 20 mg po QD.
- 5 12. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según las formas de realización 7-11, donde el obicetrapib o la sal del mismo se administra una vez al día durante al menos 8 semanas.
13. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 12, donde el obicetrapib o la sal del mismo se administra una vez al día durante al menos 6 meses.
- 10 14. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 13, donde el obicetrapib o la sal del mismo se administra una vez al día durante al menos 12 meses.
15. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 14, donde el obicetrapib o la sal del mismo se administra una vez al día durante al menos 24 meses.
- 15 16. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las formas de realización 1-15, donde al sujeto se le ha diagnosticado o está en riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA), demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular o multi-infarto, o demencia frontotemporal (FTD).
17. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 16, donde al sujeto se le ha diagnosticado o está en riesgo de desarrollar EA.
- 20 18. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 17, donde al sujeto se le ha diagnosticado EA.
19. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 17 o la forma de realización 18, donde el sujeto tiene al menos un alelo de ApoE4.
- 25 20. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 19, donde el sujeto tiene dos alelos de ApoE4.
21. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las formas de realización 19-20, que comprende además el paso anterior de detectar alelos de ApoE4 en el sujeto.
- 30 22. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las formas de realización 1-21, donde al sujeto se le ha diagnosticado deterioro cognitivo leve (DCL).
23. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las formas de realización 1-22, donde se ha determinado que el sujeto antes del tratamiento tiene al menos uno de (i) niveles disminuidos de A $\beta$ 42 en plasma, (ii) niveles aumentados de A $\beta$ 40 en plasma, (iii) proporción disminuida de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en plasma, (iv) niveles aumentados de neurofilamentos ligeros (NFL) en plasma, y (v) niveles aumentados de neurogranina en plasma, en comparación con una población de control sana que no tiene y que no está en riesgo elevado de enfermedad neurodegenerativa.
- 35 24. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según el método de cualquiera de las formas de realización 1-23, donde se ha determinado que el sujeto antes del tratamiento tiene al menos uno de (i) niveles disminuidos de A $\beta$ 42 en LCR, (ii) niveles aumentados de A $\beta$ 40 en LCR, (iii) proporción disminuida de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en LCR, (iv) niveles aumentados de neurofilamentos ligeros (NFL) en LCR, y (v) niveles aumentados de neurogranina en LCR, en comparación con una población de control sana que no tiene y que no está en riesgo elevado de enfermedad neurodegenerativa.
- 40 25. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las formas de realización 1-24, donde se ha determinado que el sujeto antes del tratamiento tiene patrones anormales de Tau basándose en la formación de imágenes PET de Tau.
- 45 26. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las formas de realización 1-25, donde la dosis de obicetrapib o una sal del mismo es suficiente para prevenir al menos uno de (i) una disminución adicional en los niveles de A $\beta$ 42 en plasma, (ii) un aumento adicional en los niveles de A $\beta$ 40 en plasma, (iii) una disminución adicional en la relación de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en plasma, (iv) un aumento adicional en los niveles de neurofilamentos ligeros (NFL) en plasma, y (v) un aumento adicional en los niveles de neurogranina en plasma, en comparación con los niveles inmediatamente antes del inicio del tratamiento.
- 50 27. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las formas de realización 1-26, donde la dosis de obicetrapib o una sal del mismo es suficiente para prevenir al menos uno de (i) una disminución adicional en los niveles de A $\beta$ 42 en LCR, (ii) un aumento adicional en los niveles de A $\beta$ 40 en LCR, (iii) una disminución adicional en la relación de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en LCR, (iv) un aumento adicional en los niveles de neurofilamentos ligeros (NFL) en LCR, y (v) un aumento adicional en los niveles de neurogranina en LCR, en comparación con los niveles inmediatamente antes del inicio del tratamiento.
- 55 28. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las formas de realización 1-27, donde el obicetrapib se administra como un comprimido.
- 60 29. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según el método de la forma de realización 28, donde el comprimido comprende obicetrapib como la sal de calcio.
30. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización 28 o 29, donde el comprimido comprende uno o más excipientes.

31. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la forma de realización  
30, donde el uno o más excipientes comprenden celulosa microcristalina, manitol, glicolato sódico de  
almidón, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio o combinaciones de los mismos.

## 5 6. EJEMPLOS

### 6.1. Ejemplo 1: El análisis cualitativo de cuerpo entero demuestra que el obicetrapib cruza la barrera hematoencefálica

10 [0055] Para determinar la distribución tisular de obicetrapib y/o sus metabolitos después de la dosis, y  
particularmente para determinar la distribución en tejidos cerebrales, empleamos el uso de [<sup>14</sup>C]-obicetrapib  
radiomarcado y técnicas cuantitativas de cuerpo entero.

15 [0056] Los ratones se mantuvieron en habitaciones a una temperatura de 19 a 25 °C, con una humedad relativa  
de entre el 40 y el 70 %, y se expusieron a luz fluorescente (nominal 12 horas) cada día. Se les permitió libre  
acceso a una dieta tipo occidental (dieta semisintética modificada que contenía 15 % de manteca de cacao, 1 %  
de aceite de maíz y 40,5 de sacarosa). Se administró a un número igual de ratones macho (n = 5) y hembra (n =  
5) una única administración por sonda a 5 g/kg de [<sup>14</sup>C]-obicetrapib. Los ratones se sacrificaron  
20 humanitariamente a la hora, a las 4 horas, a las 24 horas, a las 72 horas y a las 168 horas desde el momento de  
dosificación, después del cual se recuperaron muestras de sangre y tejido.

[0057] Usando plasma sanguíneo como punto de referencia, los datos (véanse las tablas 1-4 a continuación)  
indican que en ratones hembra 1 hora después de la dosis, la concentración de [<sup>14</sup>C]-obicetrapib en tejidos del  
25 cerebro es aproximadamente el 4 % de la concentración en plasma. En la marca de 4 horas, esa concentración  
relativa aumenta significativamente hasta aproximadamente el 16 % de la concentración en plasma.  
Específicamente, en el plexo coroideo cerebral, el producto farmacológico radiomarcado se encuentra en  
concentraciones de casi el 50 % de las concentraciones en plasma sanguíneo. También es notable una  
concentración relativa observada de casi el 17 % en el cerebelo. En comparación con los ratones hembra, los  
30 homólogos macho presentaron concentraciones globales similares en el cerebro, mientras que mostraron una  
concentración ligeramente inferior en el cerebelo. Estos datos indican que a las 4 horas después de una dosis  
oral de 5 g/kg hay una distribución significativa de obicetrapib en el cerebro.

	Hembra	Hembra	Hembra	Hembra	Hembra
Muestra	1 h	4 h	24 h	72 h	168 h
Sangre (QWBA)	3890	6940	7710	1790	BLQ
Plasma (LSC)	8520	13100	13800	3250	182
Cerebro	380	1910	1040	BLQ	BLQ
Cerebelo cerebral	422	2210	1090	BLQ	BLQ
Telencéfalo cerebral	456	2010	1010	BLQ	BLQ
Plexo coroideo cerebral	1910	5600	1590	BLQ	BLQ
Médula cerebral	384	1780	1130	BLQ	BLQ
Lóbulo olfativo cerebral	356	1980	908	BLQ	BLQ
Tálamo cerebral	406	2090	996	BLQ	BLQ

	Hembra	Hembra	Hembra	Hembra	Hembra
Muestra	1 h	4 h	24 h	72 h	168 h
Sangre (QWBA)	0,456	0,529	0,559	0,553	NC
Plasma (LSC)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Cerebro	0,0446	0,146	0,0754	NC	NC
Cerebelo cerebral	0,0495	0,168	0,0789	NC	NC
Telencéfalo cerebral	0,0536	0,153	0,0730	NC	NC
Plexo coroideo cerebral	0,224	0,427	0,116	NC	NC
Médula cerebral	0,0451	0,136	0,0819	NC	NC
Lóbulo olfativo	0,0417	0,151	0,0659	NC	NC

cerebral					
Tálamo cerebral	0,0477	0,159	0,0723	NC	NC

<b>Tabla 3</b> <b>Concentración después de la dosis oral de [<sup>14</sup>C]-Obicetrapib en ratones (unidades de concentración ngEq./g)</b>					
	<b>Macho</b>	<b>Macho</b>	<b>Macho</b>	<b>Macho</b>	<b>Macho</b>
Muestra	1 h	4 h	24 h	72 h	168 h
Sangre (QWBA)	3130	5710	6100	2420	BLQ
Plasma (LSC)	5530	12700	11600	4490	395
Cerebro	331	1640	1020	BLQ	BLQ
Cerebelo cerebral	381	1820	1060	BLQ	BLQ
Telencéfalo cerebral	336	1720	1000	BLQ	BLQ
Plexo coroideo cerebral	1380	8040	2440	490	BLQ
Médula cerebral	333	1620	1050	BLQ	BLQ
Lóbulo olfativo cerebral	BLQ	1570	894	BLQ	BLQ
Tálamo cerebral	380	1650	1020	BLQ	BLQ

<b>Tabla 4</b> <b>Relaciones de concentración de tejido:plasma después de la dosis oral de [<sup>14</sup>C]-Obicetrapib en ratón</b>					
	<b>Macho</b>	<b>Macho</b>	<b>Macho</b>	<b>Macho</b>	<b>Macho</b>
Muestra	1 h	4 h	24 h	72 h	168 h
Sangre (QWBA)	0,566	0,449	0,524	0,539	NC
Plasma (LSC)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Cerebro	0,0598	0,129	0,0877	NC	NC
Cerebelo cerebral	0,0690	0,143	0,0907	NC	NC
Telencéfalo cerebral	0,0609	0,135	0,0861	NC	NC
Plexo coroideo cerebral	0,249	0,632	0,209	0,109	NC
Médula cerebral	0,0602	0,127	0,0901	NC	NC
Lóbulo olfativo cerebral	NC	0,123	0,0768	NC	NC
Tálamo cerebral	0,0687	0,130	0,0875	NC	NC

## 6.2. Ejemplo 2: Evaluación preclínica del inhibidor de CETP Obicetrapib para la prevención de la enfermedad de Alzheimer (EA)

### 6.2.1. Metodología del estudio

[0058] Para evaluar la eficacia potencial del obicetrapib para ralentizar la aparición y/o progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA), se realizaron los siguientes experimentos preclínicos en ratones.

[0059] Los ratones no expresan CETP. Por lo tanto, las cepas de ratón usadas para este ensayo incluyen una cepa de ratón transgénico CETP que expresa CETP humana bajo el control del promotor endógeno humano (B6.CBA-Tg(CETP)5203Tall/J, Jackson Labs). El promotor es sensible a la ingesta de colesterol en la dieta, de modo que estos ratones, cuando se alimentan con una dieta alta en colesterol al 1 % (p/p), muestran una expresión aumentada de CETP.

[0060] También se usa en este ensayo la cepa de ratón APP tg McGill-Thy1-APP-Cuello-Tg. La rata transgénica McGill-Thy1-APP expresa APP751 humana con las mutaciones sueca e indiana, bajo el control del promotor Thy 1.2 murino. Estas ratas están entre las más extensamente estudiadas de las líneas de ratas transgénicas APP

existentes. Los animales homocigóticos muestran acumulación dependiente de la edad de placas amiloides, gliosis, pérdida de sinapsis colinérgica, y deterioro cognitivo. Véase Petrasek *et al.*, *Front. Aging Neurosci.*, vol. 10, Artículo 250 (2018).

5 [0061] Los transgenes se mantuvieron de manera heterocigota para cada línea. Para la generación de ratones que entraban en el ensayo, se criaron hembras o machos CETP tg con machos o hembras APP tg, respectivamente. La progenie incluía los genotipos de tipo salvaje, CETP tg solamente, APP tg solamente, y hCETP/APP tg, de manera que todos los ratones que entraban en el ensayo eran compañeros de camada (Figura 1). Se proporcionó alimento y agua potable *ad libitum* con un ciclo de luz de 12 h día/noche.

10 [0062] Los ratones se criaron y se mantuvieron con una dieta estándar. A las 12 semanas de edad, los ratones se pusieron con una dieta de colesterol al 1 % (p/p) (Research Diets) para inducir la expresión de CETP, y en paralelo recibieron obicetrapib (dosis de 30 mg/kg) o control de vehículo mediante inyección intraperitoneal. Se disolvió obicetrapib en una mezcla de 30 % de Kolliphor (#C5135 Millipore Sigma) y 60 % de solución isotónica de glucosa, sometida a ciclos repetidos de calentamiento de la solución y disolución del polvo en el baño de agua ultrasónico. El ensayo terminó cuando los ratones alcanzaron las 24 semanas de edad, de modo que la exposición total de los ratones a la dieta de colesterol y al tratamiento sumó hasta 12 semanas (Figura 1). A continuación, los ratones se sacrificaron y se recogieron varios extractos de tejido.

15

Tabla 5 Disposición de los animales			
	obicetrapib	vehículo	ratones totales
WT	10 machos, 10 hembras	10 machos, 10 hembras	40
CETP tg	10 machos, 10 hembras	10 machos, 10 hembras	40
APP tg	10 machos, 10 hembras	10 machos, 10 hembras	40
hCETP/APP dtg	10 machos, 10 hembras	10 machos, 10 hembras	40
SUMA			160 ratones

20 WT = tipo salvaje; CETP = proteína de transferencia de éster de colesterol; tg = transgénica; APP = proteína precursora amiloide; dtg = doble transgénica.

20 [0063] Para confirmar que el fármaco alcanzó su objetivo, se extrajo sangre de los ratones a las 4 horas y 24 horas después de la inyección intraperitoneal. A continuación, se midió la actividad de CETP usando el ensayo de actividad de CETP fluorescente de Roar Biomedical Inc. (producto no. RB-CETP) como sigue: un microlitro de plasma de ratón a una dilución 1:15, se incubó con 0,3 µl de partículas donantes y 0,3 µl de partículasceptoras en 30 µl, tampón de reacción. La fluorescencia se midió después de un período de incubación de 3 horas a 37 °C en un baño de agua. Los resultados indican que el obicetrapib inhibió eficazmente la CETP humana en plasma de ratón 4 horas así como 24 horas después de la dosis (Figura 2).

30 **6.2.2. El obicetrapib reduce el deterioro del rendimiento cognitivo en ratones transgénicos dobles hCETP/APP**

[0064] La construcción de nidos es un comportamiento natural de los ratones para conservar la energía, esconderse y aparearse. Los ratones cognitivamente intactos construyen nidos competentes. Se ha demostrado que este fenómeno de anidación es sensible a las alteraciones del hipocampo; la incapacidad de anidar es indicativa de un deterioro cognitivo.

35 [0065] Durante la última semana del periodo de ensayo (semana 23-24), cada ratón se colocó en una jaula limpia durante 10-12 horas con 2,0-2,5 gramos de material de cama, y alimento y agua *ad libitum*. A la mañana siguiente se evaluó la calidad de los nidos en una escala de 5 puntos. Los datos muestran que los ratones de tipo salvaje con vehículo, los ratones de tipo salvaje con obicetrapib, los ratones CETP con vehículo y los ratones CETP con obicetrapib muestran un comportamiento de anidación aproximadamente igual. Por el contrario, los ratones APP con vehículo, los ratones APP con obicetrapib y el ratón transgénico doble hCETP/APP con vehículo muestran una gran alteración en su capacidad para construir nidos. Sin embargo, los ratones transgénicos dobles hCETP/APP dosificados con obicetrapib conservan la capacidad de construir nidos, lo que indica que el obicetrapib reduce el deterioro cognitivo en los ratones transgénicos dobles hCETP/APP (Figura 3A-B).

40 **6.2.3. Obicetrapib reduce fragmentos solubles de amiloide-B en cerebro o ratones transgénicos dobles Hctep/APP. Cuantificación por ELISA**

50 [0066] Después de los experimentos de análisis cognitivo de los presentes inventores, los ratones se sacrificaron y se recogieron muestras de cerebro. La carga de Aβ se cuantificó a partir de los extractos cerebrales. La carga de Aβ se midió usando el kit V-PLEX Plus Aβ Peptide Panel 1 (6E10) (Mesoscale discovery) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, 50 mg de tejido de corteza en promedio se homogeneizaron mecánicamente en un volumen 5x de tampón de homogeneización de tejido frío (Tris 2 mM, pH 7,4, sacarosa 250 mM, EDTA 0,5 mM, EGTA 0,5 mM, cóctel inhibidor de proteasa 1x). El homogeneizado resultante se

centrifugó en una centrifugadora de sobremesa a 5000 x g durante 10 min a 4 °C. Se tomó un total de 180 µl del sobrenadante resultante y se mezcló con 180 µl de tampón DEA (DEA al 0,4 %, NaCl 0,1 M). De la mezcla, se transfirieron 200 µl a tubos nuevos y se centrifugaron a 120000 x g durante 1 h a 4 °C. Se neutralizaron 150 µl de sobrenadante con 16 µl de tampón Tris-HCl 0,5 M, pH 6,8, dando como resultado el extracto de DEA soluble. El precipitado se disoció en 125 µl de ácido fórmico (FA) frío al 70 % durante 30 min en hielo, después de la centrifugación a 120000 x g durante 1 h a 4 °C. Se neutralizaron 105 µl de sobrenadante con 1400 µl de tampón de neutralización (base Tris 1 M, NaMO<sub>4</sub> 0,5 M, NaN<sub>3</sub> al 0,05 %) dando como resultado el extracto soluble en FA. Se usaron 25 µl de extracto de DEA soluble y extractos de FA en el ELISA.

[0067] En la Figura 4, los ratones transgénicos únicos APP y los ratones transgénicos dobles hCETP/APP presentaron una carga de Aβ más alta frente a los de tipo salvaje. Los datos demuestran además que obicetrapib disminuye la carga de Aβ en ambos modelos de ratones transgénicos con mayores disminuciones observadas en los ratones transgénicos dobles hCETP/APP.

### 63. Ejemplo 3: Un estudio de búsqueda de dosis, de fase 2, controlado con placebo, doble ciego, aleatorio para confirmar el efecto de obicetrapib como adjunto a la terapia con estatinas de alta intensidad

#### 6.3.1. Sumario del diseño del estudio

[0068] Se realizó un estudio de búsqueda de dosis, en fase 2, doble ciego, controlado con placebo, aleatorio (ensayo ROSE, NCT04753606) para confirmar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de obicetrapib como adjunto a la terapia con estatinas de alta intensidad.

#### 6.3.2. Objetivos específicos

[0069] El objetivo principal de este estudio fue confirmar la eficacia del obicetrapib, en comparación con el placebo, el día 56 en la disminución del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) como complemento de la terapia con estatinas de alta intensidad.

#### 6.3.3. Periodo de tratamiento

[0070] Hasta 2 semanas después de la visita de cribado, los participantes volvieron al sitio el día 1 (visita 2) y confirmaron la elegibilidad del estudio antes de aleatorizarse y comenzar el tratamiento. Aproximadamente 114 participantes elegibles (38 participantes por grupo de tratamiento) se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- 5 mg de obicetrapib (un comprimido de 5 mg de obicetrapib + 1 comprimido placebo);
- 10 mg de obicetrapib (dos comprimidos de 5 mg de obicetrapib); o
- Placebo (2 comprimidos placebo).

[0071] Durante el periodo de tratamiento de 8 semanas, los fármacos de estudio asignados se administraron a los participantes por vía oral, una vez al día, del día 1 al día 56. Los participantes volvieron al sitio cada 4 semanas para las evaluaciones de eficacia, seguridad y farmacocinética (PK). Los participantes, investigadores, la Organización de Investigación Clínica (CRO) y el patrocinador no tuvieron conocimiento de todos los resultados de lípidos del día 1 (visita 2) para el primer participante a través de bloqueos de bases de datos con el fin de proteger el enmascaramiento de la asignación del tratamiento.

#### 6.3.4. Periodo de seguimiento de seguridad

[0072] Los participantes volvieron al sitio para una visita de seguimiento de seguridad (visita 5) aproximadamente 4 semanas después del final del periodo de tratamiento para la evaluación de seguridad y PK.

#### 6.3.5. Periodo farmacocinético

[0073] Los participantes volvieron al sitio para dos visitas PK (visitas 6 y 7) aproximadamente 8 y 15 semanas, respectivamente, después del final del periodo de tratamiento para las evaluaciones de seguridad y PK.

#### 6.3.6. Criterios de inclusión

[0074] Los participantes que cumplieron todos los siguientes criterios fueron elegibles para participar en el estudio:

1. Entendimiento de los procedimientos del estudio, voluntad de adherirse a los programas del estudio, y acuerdo para participar en el estudio proporcionando consentimiento informado por escrito antes de los procedimientos de cribado;

2. Hombres o mujeres de 18 a 75 años de edad, inclusive, en la visita de cribado;

• Se pudieron inscribir mujeres que cumplían los 3 criterios siguientes:

- i. No estaban embarazadas;
- ii. No eran lactantes; y
- iii. Tenían previsto quedarse embarazadas durante el estudio;

• Las mujeres en edad fértil debían tener una prueba negativa de embarazo en orina en la visita de cribado. Nota: No se consideraron mujeres en edad fértil si cumplían 1 de los siguientes criterios documentados por el investigador:

- i. Se sometieron a una histerectomía o ligadura de trompas al menos 1 ciclo antes de firmar el FCI; o
- ii. Eran posmenopáusicas, definidas como  $\geq 1$  año desde su último periodo menstrual para mujeres  $\geq 55$  años de edad o  $\geq 1$  año desde su último periodo menstrual y tenían un nivel de hormona estimulante del folículo (FSH) en el intervalo posmenopáusico para mujeres  $< 55$  años de edad; y

• Las mujeres en edad fértil deben haber aceptado usar un método eficaz para evitar el embarazo desde el cribado hasta 90 días después de la última visita. Los hombres cuyas parejas estén en edad fértil deben haber acordado usar un método eficaz para evitar el embarazo desde el cribado hasta 90 días después de la última visita. Los métodos eficaces para evitar el embarazo son métodos anticonceptivos con un índice de Pearl de  $< 1$  usado de manera consistente y correcta (incluyendo anticonceptivos implantables, anticonceptivos inyectables, anticonceptivos orales, anticonceptivos transdérmicos, dispositivos intrauterinos, diafragma con espermicida, preservativos masculinos o femeninos con espermicida o capuchón cervical) o una pareja sexual estéril,

3. Niveles de LDL-C en ayunas  $> 70$  mg/dl y niveles de TG  $< 400$  mg/dl en la visita de cribado; y

4. Estar recibiendo actualmente terapia con estatinas de alta intensidad (atorvastatina 40 mg u 80 mg al día o rosuvastatina 20 o 40 mg al día) a una dosis estable durante 8 semanas antes del cribado y tener la intención de permanecer a la misma dosis estable durante toda la duración del estudio.

### 6.3.7. Criterios de exclusión

[0075] Los participantes que cumplieran cualquiera de los siguientes criterios se excluyeron de la participación en el estudio:

1. Índice de masa corporal  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> en la visita de cribado;

2. Enfermedad CV clínicamente significativa actual, incluyendo pero sin limitarse a:

- a. Evento CV adverso principal dentro de los 3 meses anteriores a la aleatorización; o
- b. Insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la Clasificación Funcional de la Asociación Cardíaca de Nueva York;

3. Hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 10$  % en la visita de cribado;

4. Hipertensión no controlada, es decir, presión sanguínea sistólica en reposo  $> 160$  mmHg y/o presión sanguínea diastólica en reposo  $> 90$  mmHg. Se permitió una repetición de la prueba, en cuyo caso si el resultado de la repetición de la prueba ya no era excluyente, el participante podría ser aleatorizado;

Enfermedad muscular activa o concentración persistente de creatina quinasa  $> 3$  x el límite superior de la normalidad (LSN). Se permitió una repetición de la prueba después de 1 semana para verificar el resultado, en cuyo caso si el resultado de la repetición de la prueba ya no era excluyente, el participante podría ser aleatorizado;

Tasa de filtración glomerular estimada  $< 60$  ml/min, calculada usando la ecuación de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration;

Disfunción hepática evidenciada por cualquier anomalía de laboratorio como sigue: gamma-glutamil transferasa, alanina aminotransferasa, o aspartato aminotransferasa  $> 2$  x LSN, o bilirrubina total  $> 1,5$  x LSN;

Anemia, definida como concentración de hemoglobina  $< 11$  g/dl para hombres y concentración de hemoglobina  $< 9$  g/dl para mujeres;

Antecedentes de malignidad en los 5 años anteriores al cribado, con la excepción de cánceres de piel no melanoma;

Antecedentes de abuso de alcohol y/o drogas en los 5 años anteriores al cribado;

Tratamiento con otros productos o dispositivos de investigación en 30 días o 5 semividas, lo que fuera más largo, antes del cribado;

5 Tratamiento con cualquier inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (PCSK9) en las 10 semanas previas a la aleatorización o ácido bempedoico en las 2 semanas previas a la aleatorización;

Evidencia de cualquier otra enfermedad o afección no cardíaca clínicamente significativa que, en opinión del investigador, hubiera impedido la participación en el estudio; o

10

Alergia o intolerancia conocida al inhibidor de CETP.

### 6.3.8. Repetición de pruebas

15 [0076] Si el investigador consideró que las anomalías de laboratorio durante el cribado eran transitorias, entonces las pruebas de laboratorio pudieron repetirse una vez durante el cribado. Se documentó la razón del investigador para volver a analizar. Si el resultado de la repetición de la prueba ya no era excluyente, el participante podía ser aleatorizado.

### 20 6.3.9. Repetición del cribado

[0077] Un participante que fue cribado y no cumplía los criterios de elegibilidad del estudio fue considerado para una repetición del cribado previa consulta y aprobación del patrocinador y/o monitor médico. A los participantes sometidos a un nuevo cribado se les asignó un nuevo número de participante. La repetición del cribado se realizó no menos de 5 días después de la última visita de cribado.

25

### 6.3.10. Criterios de retirada

[0078] La participación en este estudio pudo haber sido interrumpida por cualquiera de las siguientes razones:

- 30
1. El participante retiró el consentimiento o solicitó la interrupción del estudio por cualquier razón;
  2. Aparición de cualquier afección médica o circunstancia que expusiera al participante a un riesgo sustancial y/o no permitiera que el participante cumpliera los requisitos del protocolo;
  3. Cualquier SAE, AE clínicamente significativo, anomalía grave de laboratorio, enfermedad intercurrente u otra afección médica, que indicó al investigador que la participación continuada no era conveniente para el
  - 35 participante;
  4. Embarazo;
  5. Requisito de medicación concomitante prohibida;
  6. El participante no logró cumplir con los requisitos del protocolo o los procedimientos relacionados con el estudio; o
  - 40 7. Finalización del estudio por el patrocinador o la autoridad reguladora.

[0079] A menos que el participante retirara el consentimiento, se alentó a los participantes que interrumpieron el fármaco del estudio temprano a completar el panel completo de evaluaciones programadas para la visita de finalización temprana rápidamente y completaron una visita de seguimiento de seguridad 4 semanas después de la última dosis. Si un participante se retiraba prematuramente del estudio debido a los criterios anteriores o cualquier otra razón, debía hacer todo lo posible por completar el panel completo de evaluaciones programadas para la visita de terminación temprana y completar una visita de seguimiento de seguridad 4 semanas después de la última dosis. Las muestras de PK no se recogieron durante la visita de seguimiento de seguridad para participantes que interrumpieron el fármaco del estudio antes de tiempo sin retirar el consentimiento o para participantes que se retiraron prematuramente del estudio. La razón para la retirada de participantes se documentó en el formulario electrónico de informe de casos (eCRF).

45

50

[0080] En el caso de que el participante se perdiera durante el seguimiento, se intentaría contactar con el participante y se documentaría en los registros médicos del participante. Los participantes retirados no fueron reemplazados.

55

### 6.3.11. Tratamientos del estudio

#### 6.3.11.1 Grupos de tratamiento

60

[0081] Los participantes se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

1. 5 mg de obicetrapib (un comprimido de 5 mg de obicetrapib + 1 comprimido placebo);
2. 10 mg de obicetrapib (dos comprimidos de 5 mg de obicetrapib); o
- 65 3. Placebo (2 comprimidos placebo).

**6.3.11.2 Justificación de la dosificación**

[0082] En estudios clínicos previos de obicetrapib en voluntarios y pacientes sanos, se observaron efectos casi máximos al nivel de dosis de 5 mg de obicetrapib con niveles de HDL-C aumentados y niveles de LDL-C disminuidos. También se observó una reducción estadísticamente significativa en los niveles de Lp(a) desde el nivel inicial a un nivel de dosis de 10 mg de obicetrapib. Por lo tanto, el presente estudio utilizó dosis de 5 y 10 mg de obicetrapib en participantes que recibían actualmente terapia con estatinas de alta intensidad.

**6.3.11.3 Aleatorización y enmascaramiento**

[0083] Los participantes que cumplían todos los criterios de elegibilidad se aleatorizaron en el estudio. Los participantes se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 a los grupos de tratamiento (i) 5 mg de obicetrapib, (ii) 10 mg de obicetrapib o (iii) con placebo. En la aleatorización, los participantes se estratificaron de acuerdo con su nivel de LDL-C en la visita de cribado (Visita 1) ( $\geq 100$  o  $< 100$  mg/dl). Se usó un sistema de tecnología de respuesta interactiva automatizada (IRT) para asignar al participante a 1 de los 3 grupos de tratamiento.

[0084] Los participantes, los investigadores, la CRO y el patrocinador no tuvieron conocimiento de todos los resultados de lípidos del día 1 (visita 2) para el primer participante a través del bloqueo de la base de datos para proteger el enmascaramiento de la asignación del tratamiento.

**6.3.12. Suministros de fármacos**

**6.3.12.1 Formulación y envasado**

[0085] Los fármacos del estudio consistían en 5 mg de comprimidos de obicetrapib y comprimidos placebo coincidentes. Todos los fármacos del estudio se fabrican de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación actuales.

[0086] Los comprimidos de obicetrapib son comprimidos redondos, recubiertos con película blanca, de 6 mm de diámetro, sin marcas de identificación, que contienen 5 mg de sustancia farmacológica de obicetrapib. También se proporcionaron comprimidos placebo coincidentes. Los excipientes presentes en los núcleos de los comprimidos son celulosa microcristalina, manitol, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. A los núcleos se les aplica una fórmula de recubrimiento de película disponible comercialmente (Opadry II blanco, de Colorcon).

[0087] Los comprimidos de obicetrapib y placebo se envasaron en blísteres de papel de aluminio y se ensamblaron en tarjetas de blíster que proporcionaron los fármacos del estudio para cada grupo de tratamiento. Las tarjetas blíster se etiquetaron claramente para indicar qué blísteres usar cada día. Los comprimidos se almacenaron en condiciones ambientales por debajo de 25 °C (77 °F).

[0088] Las propiedades y características de formulación física, química y farmacéutica de los comprimidos de obicetrapib se describieron en el folleto del investigador.

[0089] Todos los fármacos del estudio se etiquetaron de acuerdo con todos los requisitos reguladores locales aplicables.

**6.3.12.2 Preparación y dispensación del fármaco del estudio**

[0090] Los fármacos del estudio utilizados en este estudio son los siguientes:

- 1. 5 mg de comprimido de obicetrapib; y
- 2. Comprimido placebo coincidente.

[0091] Los fármacos del estudio enumerados anteriormente se envasaron para proporcionar dosis de 5 o 10 mg de obicetrapib o placebo solo. Los participantes se aleatorizaron para recibir 1 de las 2 dosis de obicetrapib o placebo solo del día 1 al día 56.

[0092] En cada visita apropiada (visitas 2 y 3), los participantes recibieron 4 tarjetas blíster con los fármacos del estudio apropiados para el grupo de tratamiento del participante. Cada tarjeta blíster proporcionó un suministro suficiente durante 1 semana de dosificación, con suficiente para un día extra de dosificación en caso de que el participante tuviera que posponer la siguiente visita. Se indicó a los participantes que tomaran 2 unidades de las tarjetas blíster cada día. Las tarjetas blíster se etiquetaron claramente para indicar qué blísteres usar cada día. Se indicó a los participantes que llevaran todos los fármacos del estudio no usados al sitio en la siguiente visita.

**6.3.13. Administración del fármaco del estudio**

[0093] El participante se autoadministró dos comprimidos de los fármacos de estudio por vía oral, una vez al día, del día 1 al día 56. Los fármacos del estudio se administraron aproximadamente al mismo tiempo cada mañana, con alimento. En los días con las visitas programadas, los fármacos del estudio se administraron con alimento después de todas las muestras de sangre en ayunas. Si un participante olvidaba tomar el fármaco del estudio en un día dado, debía tomar la siguiente dosis de forma normal y no debía tomar una dosis doble para completar la dosis olvidada.

**6.3.14. Cumplimiento del tratamiento**

[0094] El cumplimiento del régimen de fármacos del estudio se evalúa contando los comprimidos no usados. Se indicó a los participantes que llevaran todos los fármacos del estudio no usados al sitio en las visitas 3 y 4. Durante el período de tratamiento, si el cumplimiento no estaba entre el 80 % y el 120 %, inclusive, se asesoraba al participante acerca de la importancia del cumplimiento del régimen. Si los límites se superaron en 2 visitas consecutivas, el investigador y el patrocinador decidían si el participante debía ser retirado del estudio.

**6.3.15. Almacenamiento y contabilización**

[0095] Todos los fármacos del estudio se almacenaron por debajo de 25 °C (77 °F) en un área segura con acceso limitado al investigador y personal del sitio autorizado.

[0096] De acuerdo con los requisitos reguladores, el investigador o el personal del sitio designado documentaron la cantidad de fármaco del estudio dispensado y/o administrado a los participantes, la cantidad devuelta por los participantes y la cantidad recibida del y devuelta al patrocinador (o representante) cuando fuese aplicable. Los registros de contabilización de fármacos del estudio se mantuvieron durante todo el transcurso del estudio. La unidad de contabilización para este estudio fue un comprimido. Las discrepancias se reconciliaban o resolvían. Se proporcionaron procedimientos para la disposición final del fármaco de estudio no usado en el manual de estudio apropiado.

**6.3.16. Medicamentos y/o procedimientos anteriores y concomitantes**

**6.3.16.1 Medicamentos y/o procedimientos excluidos**

[0097] Los participantes no recibieron tratamiento con otros productos o dispositivos en investigación en 30 días o 5 semividas, lo que fuera más largo, antes del cribado.

[0098] Los participantes debían abstenerse de tomar cualquier inhibidor de PCSK9 en las 10 semanas previas a la aleatorización o ácido bempedoico en las 2 semanas previas a la aleatorización.

**6.3.16.2 Medicamentos y/o procedimientos permitidos**

[0099] Los participantes estaban recibiendo actualmente terapia con estatinas de alta intensidad (atorvastatina 40 u 80 mg al día o rosuvastatina 20 o 40 mg al día) a una dosis estable durante 8 semanas antes del cribado y pretendiendo permanecer a la misma dosis estable durante toda la duración del estudio.

**6.3.16.3 Documentación del uso previo y concomitante de medicamentos**

[0100] Se registraron los medicamentos usados dentro de los 28 días anteriores a la visita de cribado. Cualquier medicación administrada además de los fármacos del estudio, tanto si estaba permitido por el protocolo como si no, se debía documentar en la medicación concomitante eCRF.

**6.3.17. Procedimientos de estudio**

[0101] Los procedimientos del estudio siguen el programa de procedimientos:

Visita	Cribado <sup>a, b</sup>	Periodo de tratamiento			Seguimiento de seguridad	PK		Visita de finalización temprana
		2	3	4		5	6	
Semana	Hasta -2	0	4	8	12	1 6	2 3	
Día (± Ventana de visita)	-14 a -1	1	28 (±2)	56 (±2)	84 (±2)	112 (±2)	161 (±2)	No programado
Consentimiento informado <sup>c</sup>	X							
Criterios de inclusión/exclu-	X	X <sup>d</sup>						

sión								
Información demográfica	X							
Historial médico/quirúrgico	X							
Medicaciones anteriores/concomitantes	X	X	X	X	X			X
Peso y altura <sup>e</sup>	X							
Examen físico	X			X				
Constantes vitales <sup>f</sup>	X	X	X	X	X			X
ECG de 12 derivaciones <sup>g</sup>	X							
Prueba de embarazo en orina <sup>h</sup>	X						X	X
Prueba de FSH <sup>i</sup>	X							
Química y hematología en ayunas (aproximadamente 10 horas) <sup>j</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
Perfil de lípido en ayunas (aproximadamente 10 horas) <sup>k</sup>	X	X	X	X				X
Muestra PK <sup>*</sup>		X	X	X	X <sup>m</sup>	X	X	X
Aleatorización		X						
Dispensar el fármaco del estudio		X	X					
Administración de fármacos del estudio <sup>n</sup>		X	X	X				
Cumplimiento farmacológico del estudio			X	X				
Visita de registro en IRT	X	X	X	X				X
Eventos adversos		X	X	X	X	X	X	X

[0102] COVID-19 = Enfermedad de Coronavirus 2019; ECG = electrocardiograma; FSH = hormona estimulante del folículo; HbA1c = hemoglobina glicosilada; IRT = tecnología de respuesta interactiva; LDL-C = colesterol de lipoproteína de baja densidad; PK = farmacocinética; TG = triglicéridos.

5

**6.3.18. Evaluaciones de laboratorio clínico**

[0103] Se obtuvo sangre para química y hematología como se indica en el Programa de Procedimientos y se envió a un laboratorio central para el análisis. En particular, se recogieron los siguientes datos de perfil lipídico:

10

- Apolipoproteína B
- Apolipoproteína E (ApoE)
- Lipoproteína de alta densidad-ApoE [1]
- Colesterol de lipoproteína de alta densidad
- Colesterol de lipoproteína de baja densidad [2]
- Colesterol de lipoproteína de no alta densidad
- Triglicéridos
- Colesterol de lipoproteína de muy baja densidad

15

[nota 1] Con y sin apolipoproteína C3.

20

[nota 2] Calculado usando la ecuación de Friedewald a menos que los triglicéridos  $\geq 400$  mg/dl o el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C)  $\leq 50$  mg/dl; en ambos casos, el nivel de LDL-C se midió directamente mediante ultracentrifugación preparativa, también denominada cuantificación beta. (Fuente: LDL calculada. MDCalc. <https://www.mdcalc.com/ldl-calculated>. Se accedió el 09 de noviembre de 2020). Además,

para todos los pacientes, se midió la LDL-C mediante ultracentrifugación preparativa, también denominada cuantificación beta, al inicio (visita 2) y al final del período de tratamiento de 8 semanas (visita 4).

[0104] Se obtuvieron muestras de sangre para química y hematología en condiciones de ayuno (es decir, después de que el participante hubiera ayunado durante aproximadamente 10 horas). Para los fines de este estudio, el ayuno se definió como nada por la boca excepto agua y cualquier medicación esencial. Si un participante no estaba en ayunas, el investigador debía reprogramar la visita tan pronto como fuese posible. La tasa de filtración glomerular estimada se calcula usando la ecuación de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. En la visita de cribado solamente, el panel de química incluye HbA1c.

[0105] Se realizó una prueba de embarazo en orina para mujeres en edad fértil en la visita de cribado antes de su participación en el estudio, la última visita PK (visita 7) y la visita de finalización temprana.

[0106] Se realizó una prueba de FSH en la visita de cribado, antes de participar en el estudio, en mujeres <55 años de edad para las que ha pasado  $\geq 1$  año desde su último periodo menstrual.

[0107] Se recogieron muestras de sangre para la evaluación PK como se indica en el Programa de Procedimientos. El día 1, se recoge una muestra PK antes de la dosis. Las muestras posteriores a la dosis de PK se recogieron una vez aproximadamente al mismo tiempo en cada visita.

### 6.3.19. Peso y altura

[0108] El peso y la altura se midieron en la visita de cribado y se usaron para calcular el índice de masa corporal. La medición del peso se realizó con el participante vestido en ropa de interior, sin zapatos, y con la vejiga vacía.

### 6.3.20. Demografía

[0109] Los datos demográficos de participantes (por ejemplo, género, raza, etnia y fecha/año de nacimiento) se recogieron en la visita de cribado.

### 6.3.21. Electrocardiogramas

[0110] El investigador o personal del sitio entrenado realizó un único ECG de 12 derivaciones estándar en la visita de cribado y se leyó localmente.

### 6.3.22. Exámenes físicos

[0111] Se realizó un examen físico como se indica en el Programa de Procedimientos anterior.

### 6.3.23. Evaluaciones de eficacia

[0112] El criterio de valoración de la eficacia principal es el cambio porcentual del día 1 al día 56 en LDL-C para cada grupo de obicetrapib en comparación con el grupo de placebo.

[0113] Se obtuvieron muestras de sangre para el perfil de lípidos en condiciones de ayuno (es decir, después de que el participante estuviese en ayunas durante aproximadamente 10 horas). Para los fines de este estudio, el ayuno se definió como nada por la boca excepto agua y cualquier medicación esencial. Si un participante no estaba en ayunas, el investigador reprogramaba la visita tan pronto como fuese posible. El nivel de LDL-C se calculó usando la ecuación de Friedewald a menos que  $TG \geq 400$  mg/dl o  $LDL-C \leq 50$  mg/dl; en ambos casos, el nivel de LDL-C se midió directamente por ultracentrifugación preparativa, también denominada cuantificación beta. Además, para todos los pacientes, la LDL-C se midió mediante ultracentrifugación preparativa, también denominada cuantificación beta, al inicio (visita 2) y al final del período de tratamiento de 8 semanas (visita 4).

### 6.3.24. Resultados

[0114] Recientemente, un gran estudio prospectivo de casos y cohortes demostró que en adultos mayores, los niveles superiores de apoE en plasma completo y los niveles de apoE superiores en HDL no estaban asociados con reducciones en la demencia o el riesgo de enfermedad de Alzheimer. En el mismo estudio, sin embargo, se demostró que los niveles de apoE en HDL que carecían de ApoC3 estaban asociados con una mejor función cognitiva y un menor riesgo de demencia. Koch *et al.*, "Association of apolipoprotein E in lipoprotein subspecies with risk of dementia", JAMA Network Open 3 (7) :e209250 (2020).

[0115] Se ha informado previamente que el obicetrapib, un potente inhibidor de CETP, aumenta los niveles totales de apoE en plasma. Hovingh *et al.*, "Cholesterol ester transfer protein inhibition by TA-8995 in patients with mild dyslipidaemia (TULIP): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial", Lancet 386:452-60 (2015) y van Cappelleveen *et al.*, "Effects of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, TA-8995, on

cholesterol efflux capacity and high-density lipoprotein particle subclasses", J. Clin. Lipidology 10: 1137-1144 (2016). El efecto del obicetrapib sobre los niveles de HDL-apoE y apoE en HDL con y sin ApoC3, nunca se ha informado.

5 [0116] Como se ha descrito anteriormente, el ensayo ROSE fue un ensayo clínico de fase 2, controlado con placebo, doble ciego, aleatorio, que estudia los efectos del obicetrapib como adjunto a la terapia con estatinas de alta intensidad en pacientes que tuvieron niveles de colesterol LDL (LDL-C) en ayunas >70 mg/dl a pesar de la  
10 terapia con estatinas de alta intensidad. Los resultados muestran que después de 8 semanas de tratamiento con obicetrapib a 5 mg y 10 mg al día, los niveles totales de HDL-ApoE en plasma aumentaron significativamente (tabla 6).

<b>Tabla 6 Plasma total HDL</b>			
<b>Visita</b>	<b>Placebo</b>	<b>5 mg de obicetrapib</b>	<b>10 mg de obicetrapib</b>
<b>Estadística de comparación por pares de tratamiento</b>	<b>(N-40)</b>	<b>(N-40)</b>	<b>(N-40)</b>
<b>Inicio</b>			
n	40	40	40
Media (DE)	3,77 (0,870)	3,56 (0,946)	3,60 (1,268)
<b>Día 56</b>			
n	39	39	39
Media (DE)	3,74 (0,905)	4,64 (1,832)	5,10 (2,172)
<b>Cambio porcentual desde el inicio hasta el día 56 (%)</b>			
n <sup>[1]</sup>	39	39	39
Media (DE)	0,06 (18,335)	32,87 (40,137)	44,83 (38,110)
Media LS (SE) [2]	1,25 (5,296)	31,78 (5,272)	44,45 (5,215)
95 % CI	(-9,24, 11,74)	(21,34, 42,23)	(34,12, 54,78)
Valor de p (2 lados)	0,8145	<0,0001	<0,0001
<b>Comparación con placebo [2]</b>			
Media LS (SE)	-	30,54 (7,489)	43,21 (7,439)
95 % CI	-	(15,71, 45,37)	(28,47, 57,94)
Valor de p (2 lados)	-	<0,0001	<0,0001
El inicio se definió como la última medición antes de la primera dosis del fármaco del estudio. 1. n <sup>1</sup> = número de participantes con una medición tanto al inicio como el día 56. 2. Se incluyeron todos los participantes con valores basales no ausentes. Las medias LS, los SE, los Ci y los valores de p procedían de un modelo MMRM con tratamiento, visita y tratamiento por visita como factores y ApoE basal como covariable continua. La falta al azar se asumió para todos los datos faltantes como visitas programadas. ApoE = apolipoproteína E; CI = intervalo de confianza; LS = mínimos cuadrados; mITT = Intención de Tratar Modificada; MMRM = modelo mixto para medidas repetidas; DE = desviación estándar; SE = error estándar.			

15 [0117] La ApoE en las partículas de HDL en plasma que carecen de ApoC3 aumenta, y el porcentaje de HDL-ApoE en las partículas que carecen de ApoC3 aumenta. El aumento de ApoE-HDL que carece de ApoC3, y el aumento del porcentaje de HDL-ApoE en partículas que carecen de ApoC3, demuestran que el obicetrapib será eficaz para ralentizar la progresión de enfermedades neurodegenerativas en pacientes que tienen, o están en riesgo de padecer, enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, particularmente en sujetos con al menos un alelo ApoE4.

20 **6.4. Ejemplo 4: Un estudio multicentro de fase 2a, abierto, para confirmar la eficacia y la seguridad del obicetrapib en participantes con enfermedad de Alzheimer temprana (portadores de E4 hetero/homocigotos)**

25 **6.4.1. Diseño y duración del estudio**

[0118] Este estudio es un estudio de fase 2a, de prueba de concepto, multicentro en participantes con EA temprana para confirmar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la terapia con obicetrapib. La duración del estudio para participantes individuales es de aproximadamente 24 semanas (excluyendo el cribado y el seguimiento).

30 **6.4.2. Objetivos**

[0119] Un objetivo de este estudio es confirmar el efecto del obicetrapib en participantes con enfermedad de Alzheimer (EA) temprana sobre los niveles de ApoA-I, ApoE y la capacidad de eflujo de colesterol en el líquido

cefalorraquídeo (LCR). Otro objetivo es confirmar la seguridad y tolerabilidad del obicetrapib en participantes con EA temprana. Otro objetivo es confirmar lo siguiente:

- 5 • Confirmar el efecto del obicetrapib en participantes con EA temprana sobre los perfiles de lipoproteínas (farmacodinámica [PD]).
- Confirmar el efecto del obicetrapib en participantes con EA temprana en biomarcadores implicados en la neurodegeneración y la inflamación.
- Confirmar el efecto del obicetrapib en participantes con EA temprana en otros biomarcadores exploratorios de PD.
- 10 • Confirmar la eficacia de obicetrapib en participantes con EA temprana para retrasar la progresión de la enfermedad en comparación con el estándar de cuidado.
- Confirmar la eficacia del obicetrapib en participantes con EA temprana en la cognición.

#### 6.4.3. Criterios de inclusión

[0120] Los participantes que cumplen todos los siguientes criterios son elegibles para participar en el estudio:

1. Intervalo de edad: 50-75 años de edad en la visita de cribado
2. Hombres, o mujeres que son posmenopáusicas o sin capacidad de concebir
- 20 3. Diagnóstico de la EA basado en los criterios del marco de investigación NIA-AA:
  - a. Una clasificación de biomarcadores A+T+N+ o A+T+N- basada en:
    - 25 i. Perfil de LCR compatible con EA (una concentración de A $\beta$ 42 de <1000 pg/ml y p-tau >19 pg/ml, o una relación de p-tau/A $\beta$ 42 de >\_0,024 (ensayo de Elecsys)) tomado durante el periodo de cribado antes del día de la primera dosis de medicación del estudio o,
    - ii. Evidencia documentada de un perfil de LCR compatible con EA obtenido en los 12 meses previos, o
    - iii. Evidencia documentada de tomografía por emisión de positrones amiloides (PET) adquirida en los 12 meses previos
- 30 4. Fase clínica de la EA 3 o 4 basada en los criterios del marco de investigación de NIA-AA
  - a. Tener una puntuación de mini-examen del estado mental (MMSE) en el cribado y el inicio >20 inclusive
  - 35 b. Escala de valoración clínica de demencia - Suma de cajas (CDR-SB) puntuación global  $\geq$  0,5 y  $\leq$  1 con puntuación de la casilla de memoria  $\geq$  1,0
5. Capacidad para hablar, leer y escribir el lenguaje local con fluidez
6. Tener un genotipo APOE de E4/E4 o E3/E4
- 40 7. Los pacientes deberían ser:
  - a. No tratados con ningún tratamiento aprobado para la EA con una expectativa razonable de que, basándose en el curso de la enfermedad, la necesidad de tratamiento no es inminente y el paciente no
  - 45 b. Estabilizados con una medicación aprobada para el tratamiento de la EA durante al menos 3 meses antes del inicio. La dosis del tratamiento de la EA debería permanecer igual después de entrar en el estudio.
- 50 8. El paciente y el cuidador están dispuestos a dar su consentimiento a todos los procedimientos de estudio

#### 6.4.4. Criterios de exclusión

[0121] Los participantes que cumplan cualquiera de los siguientes criterios quedan excluidos de la participación en el estudio:

- 60 1. Aparte de la EA, un trastorno neurológico o médico que pueda afectar a la cognición, incluyendo: traumatismo craneal, trastorno convulsivo, enfermedad neurodegenerativa, hidrocefalia, hematoma cerebral/espinal, enfermedad inflamatoria, infección del sistema nervioso central (por ejemplo, encefalitis o meningitis), neoplasia, exposición tóxica, trastorno metabólico (incluyendo episodios de hipoxia o hipoglucemia) o trastorno endocrino, o cualquier afección médica significativa que, en opinión del investigador, prohíba su participación en el estudio.
- 65 2. Cualquier contraindicación para someterse a la formación de imágenes por resonancia magnética (IRM), a juicio del investigador principal local (IP) o radiólogo.

- 5 3. La IRM del cerebro indicativa de una anomalía significativa, incluyendo, pero sin limitarse a, una hemorragia o infarto previos  $>1 \text{ cm}^3$ ,  $>3$  infartos lacunares, lesiones profundas de la materia blanca correspondientes a una puntuación de Fazekas de 3, contusión cerebral, encefalomalacia, aneurisma, malformación vascular, hematoma subdural, hidrocefalia, lesión que ocupa espacio (por ejemplo, absceso o tumor cerebral como un meningioma). Pueden permitirse meningiomas incidentales pequeños si son analizados y aprobados por el monitor médico.
- 10 4. Historial de cualquiera de las siguientes afecciones neurológicas, psiquiátricas o médicas:
- a. Historial de accidente cerebrovascular de vasos grandes
  - b. Historial de infarto de miocardio o angina inestable en los 12 meses anteriores
  - c. U otras manifestaciones clínicas de enfermedad vascular aterosclerótica
  - d. Diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 no controlada (hemoglobina Ale [HbA1c]  $>8 \%$ )
  - 15 e. Presión sanguínea sistémica  $>150/90 \text{ mmHg}$  en 3 determinaciones separadas
  - f. Historial de hiperaldoesteronismo
  - g. Disfunción renal o hepática significativa
  - h. Infección actual o previa por hepatitis B (definida como prueba positiva del antígeno de superficie de la hepatitis B (HbSAg) y/o del anticuerpo del núcleo de la hepatitis B (anti-HBc). Los sujetos con inmunidad a la hepatitis B (si se deben a la infección natural definida como HbSAg negativo, anticuerpo positivo contra la hepatitis B [anti-HBs] y anti-HBc positivo; si se deben a la vacunación definida como HbSAg negativo, anti-HVc negativo y anti-HBs positivo) son elegibles para participar en el estudio
  - 20 i. Historial o prueba positiva en el cribado de anticuerpos del virus de la hepatitis C (anti-VHC)
  - j. Historial o prueba positiva en el cribado del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
  - 25 k. Diagnosticado con cáncer con potencial metastásico en los últimos 5 años distinto del carcinoma in situ de mama o cuello uterino, o carcinoma basocelular de la piel que se ha extirpado completamente
  - l. Episodio depresivo mayor que requiere el inicio de medicación u hospitalización en los 90 días previos
  - m. Presencia de alucinaciones o delirios
  - 30 n. Cirugía en el plazo de 12 semanas desde el cribado
  - o. Para mujeres, embarazo o lactancia en curso.
5. Cualquiera de las siguientes anomalías de laboratorio en el cribado
- a. Anomalías de ECG de 12 derivaciones clínicamente significativas (según lo determine un cardiólogo o IP local)
  - 35 b. Cualquier valor de química sérica (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT], fosfatasa alcalina, creatina quinasa [CK], bilirrubina total, etc.)  $>2x$  el límite superior de la normalidad (LSN) en 2 determinaciones sucesivas con menos de 2 semanas de diferencia
  - 40 c. Creatinina sérica por encima del LSN o tasa de filtración glomerular estimada (eGFR)  $<60 \text{ ml/min}$
  - d. Recuento de plaquetas, índice internacional normalizado (INR), tiempo de protrombina (TP) o tiempo de tromboplastina parcial (PTI) no está dentro del intervalo normal u otro riesgo de hemorragia aumentada o descontrolada
  - e. No ser portador de un alelo APOE 4 (por ejemplo, E3/E3; E3/E2; E2/E2).
- 45 6. Presencia de contraindicación para la perforación lumbar a juicio del IP local.
7. Cualquier otra afección médica significativa que, en opinión del investigador, prohibiría la participación en el estudio, incluyendo la incapacidad para tolerar los procedimientos de IRM o punción lumbar.
- 50 8. Tomar cualquiera de las siguientes medicaciones
- a. Agentes antipsicóticos, incluyendo la pimavanserina
  - b. Medicamentos estimulantes
  - 55 c. Medicamentos antidepresivos cuya dosis no ha sido estable durante al menos 90 días
  - d. Medicamentos inmunosupresores, incluyendo los corticosteroides crónicos
  - e. Terapias de anticuerpos inyectados o infundidos, que incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (TNF), anti-interleucina (IL)-6, natalizumab, rituximab y agentes similares
  - f. Insulina
  - 60 g. Medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios incluyendo warfarina, heparinoides e inhibidores directos del factor de coagulación (por ejemplo, apixabán, dagibatrán, rivaroxabán)
- se permite la aspirina a una dosis  $<100 \text{ mg/día}$  o el clopidogrel a una dosis de  $75 \text{ mg/día}$ , pero no ambos en combinación

9. Participación en cualquier otro ensayo clínico intervencional, o tratamiento con cualquier fármaco en investigación o uso en investigación de una terapia aprobada en los 30 días (o 5 semividas de dicho agente) anteriores a la primera visita de cribado.

5 10. Uso regular de cannabis o productos de cannabis, incluyendo productos sin receta que contienen cannabidiol (CBD)

11. Antecedentes de abuso de drogas (incluyendo cannabis) o alcohol en los últimos 5 años

#### 10 **6.4.5. Repetición de las pruebas**

15 [0122] Si el investigador considera que las anomalías de laboratorio durante el cribado son transitorias, entonces las pruebas de laboratorio pueden repetirse una vez durante el cribado. Debe documentarse la razón del investigador para repetir las pruebas. Si el resultado de la repetición de la prueba ya no es excluyente, el participante puede inscribirse.

#### **6.4.6. Repetición del cribado**

20 [0123] Los participantes que hayan superado el cribado pueden realizarlo otra vez, después de la consulta con el monitor médico. La repetición del cribado puede programarse después de que hayan transcurrido al menos 5 días desde la visita del estudio anterior.

#### **6.4.7. Criterios de retirada**

25 [0124] La participación en este estudio clínico puede interrumpirse por cualquiera de las siguientes razones:

1. El participante retira el consentimiento o solicita la interrupción del estudio por cualquier razón;
2. Aparición de cualquier afección o circunstancia médica que expusiera al participante a un riesgo sustancial y/o no permitiera que el participante cumpliera los requisitos del protocolo;
- 30 3. Cualquier SAE, evento adverso clínicamente significativo (AE), anomalía grave de laboratorio, enfermedad intercurrente u otra afección médica que indique al investigador que la participación continuada no es conveniente para el participante;
4. Embarazo;
5. Requisito de medicación concomitante prohibida;
- 35 6. El participante no logró cumplir con los requisitos del protocolo o procedimientos relacionados con el estudio; o
7. Finalización del estudio por el patrocinador o la autoridad reguladora.

40 [0125] Si un participante se retira prematuramente del estudio debido a los criterios anteriores o a cualquier otra razón, el personal del estudio debería hacer todo lo posible para completar el panel completo de evaluaciones programadas para la visita de finalización temprana. La razón para la retirada de participantes debe documentarse en el formulario electrónico de informe de casos (eCRF).

45 [0126] En el caso de participantes perdidos en el seguimiento, deben realizarse y documentarse al menos 3 intentos para contactar con el participante en los registros médicos del participante. Los participantes retirados no serán reemplazados.

#### **6.4.8. Tratamientos del estudio**

50 [0127] Los participantes se tratan con 10 mg de obicetrapib al día.

##### **6.4.8.1 Justificación para la dosificación**

55 [0128] En estudios clínicos de dosis múltiples previos de obicetrapib en sujetos y pacientes sanos, se observaron efectos casi máximos con la dosis de 5 mg de obicetrapib. A este nivel de dosis, la actividad y las concentraciones de CETP se redujeron eficazmente, y los niveles de HDL-C aumentaron mientras que los niveles de LDL-C disminuyeron.

##### **6.4.8.2 Aleatorización y enmascaramiento**

60 [0129] Los participantes que cumplen todos los criterios de elegibilidad se inscriben en el estudio. Se tratan 11 participantes con 10 mg de obicetrapib. La interrupción del enmascaramiento no es aplicable, ya que este es un estudio abierto.

##### **6.4.8.3 Suministros de fármacos**

#### 6.4.8.3.1 Formulación y envasado

[0130] Los fármacos del estudio consisten en comprimidos de 5 mg de obicetrapib. Todos los productos se fabrican de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación actuales de la Unión Europea.

[0131] Los comprimidos de obicetrapib son comprimidos redondos recubiertos con película blanca, sin marcas de identificación, que contienen 5 mg de sustancia de fármaco de calcio de obicetrapib. Los excipientes presentes en los núcleos de los comprimidos son celulosa microcristalina, manitol, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. A los núcleos se les aplica una fórmula de recubrimiento de película disponible comercialmente (Opadry II blanco, de Colorcon).

[0132] Los comprimidos de obicetrapib se envasan en blísteres de papel de aluminio y se ensamblan en tarjetas blíster. Las tarjetas blíster están claramente etiquetadas para indicar qué blísteres usar cada día. Las tarjetas blíster se ensamblan en kits, y cada kit proporciona un suministro suficiente para la dosificación necesaria. La vida útil se asigna basándose en la estabilidad de los productos individuales. Los kits deben conservarse a menos de 25 °C.

[0133] Las propiedades y características de formulación física, química y farmacéutica de los comprimidos de obicetrapib se describen en el folleto del investigador.

[0134] Todos los fármacos del estudio se etiquetan de acuerdo con todos los requisitos reguladores locales aplicables.

#### 6.4.8.3.2 Preparación y dispensación del fármaco del estudio

[0135] Los fármacos del estudio utilizados en este estudio son comprimidos de 5 mg de obicetrapib.

[0136] En cada visita apropiada, los participantes reciben un kit que contiene tarjetas blíster con el fármaco de estudio apropiado para el grupo de tratamiento del participante. Se instruye a los participantes para tomar 2 comprimidos de las tarjetas blíster en el kit cada día. Las tarjetas blíster están claramente etiquetadas para indicar qué blísteres usar cada día. Cada kit proporciona un suministro suficiente para 1 mes de dosificación. Se instruye a los participantes para devolver todos los fármacos del estudio no usados en la siguiente visita.

#### 6.4.8.3.3 Administración del fármaco del estudio

[0137] Los fármacos del estudio son administrados por el participante por vía oral y una vez al día durante los días 1 a 126. Los fármacos del estudio deben administrarse aproximadamente a la misma hora cada la mañana, con alimento. En los días con las visitas programadas, los fármacos del estudio deben administrarse con alimento después de todas las muestras de sangre en ayunas. Si un participante se olvida de tomar el fármaco del estudio en un día dado, deberá tomar la siguiente dosis de forma normal y no deberá tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

#### 6.4.8.3.4 Cumplimiento del tratamiento

[0138] El cumplimiento del régimen de fármaco del estudio se evalúa contando los comprimidos y las cápsulas sin usar. Durante el periodo de tratamiento, si el cumplimiento no está entre el 80 % y el 120 %, inclusive, se asesora al participante acerca de la importancia del cumplimiento del régimen. Si los límites se superan en 2 visitas consecutivas, el investigador y el patrocinador toman una decisión sobre si el participante debe retirarse del estudio.

#### 6.4.8.3.5 Almacenamiento y contabilización

[0139] Todos los fármacos del estudio se almacenan a menos de 25 °C en un área segura con acceso limitado al investigador y al personal del sitio autorizado.

[0140] De acuerdo con los requisitos reglamentarios, el investigador o el personal del sitio designado debe documentar la cantidad de fármaco del estudio dispensado y/o administrado a los participantes, la cantidad devuelta por los participantes y la cantidad recibida de y devuelta al patrocinador (o representante) cuando sea aplicable. Los registros de la contabilización de los fármacos del estudio deben mantenerse a lo largo del curso del estudio. Las discrepancias deben reconciliarse o resolverse. Los procedimientos para la disposición final del fármaco de estudio no utilizado se proporcionan en el manual de estudio apropiado.

### 6.4.9. Medicamentos y/o procedimientos anteriores y concomitantes

#### 6.4.9.1 Medicamentos y/o procedimientos excluidos

[0141] Durante el estudio se prohíbe cualquier terapia modificadora de lípidos distinta del fármaco del estudio en investigación.

**6.4.9.2 Documentación del uso previo y concomitante de medicamentos**

5 [0142] Se registran los medicamentos usados dentro de los 28 días anteriores a la visita de cribado. Cualquier medicación administrada además de los fármacos del estudio, tanto si está permitido por el protocolo como si no, debe documentarse en el eCRF de medicación concomitante.

10 **6.4.10. Procedimientos de estudio**

[0143] Los procedimientos del estudio siguen el programa de procedimientos:

Periodo de estudio	Cribado	Periodo de tratamiento					Seguimiento
		Inicio (V1)	V3	V4	V5	EOT/ET <sup>6</sup> (V5)	
Día (±ventana de visita)	1-8 semanas	D1	D42 ±7d	D84 ±7d	D126 ±7d	D168 ±7d	D198
Consentimiento informado	X						
Criterios de inclusión/exclusión	X	X					
Datos demográficos	X						
Historial médico y condiciones basales	X						
Altura y peso	X					X	
Constantes vitales	X		X	X	X	X	
ECG	X					X	
Prueba de embarazo (si corresponde)	X						
Función tiroidea	X						
Niveles de ácido fólico y vitamina B12	X						
Hematología, química y análisis de orina	X					X	
Coagulación	X						
Prueba de APOE E4	X						
IRM-cerebro	X						
Examen físico	X			X			
Examen neurológico	X			X		X	
Medicaciones previas y concomitantes	X	X	X	X	X	X	
Dispensar los fármacos del estudio		X	X	X	X		
Administración del fármaco del estudio		X	X	X	X	X	
Comprobación de cumplimiento de los fármacos del estudio			X	X	X	X	
Eventos adversos	X	X	X	X	X	X	
CDR-SB	X	X				X	
MMSE	X	X				X	
MOCA		X				X	
CFC		X				X	

Muestra de plasma para biomarcadores		X		X		X	
Muestra de LCR para biomarcadores	X			X <sup>7</sup>		X	

APOE E4 = apolipoproteína E-E4; CDR-SB = escala de valoración de demencia clínica-suma de cajas; CFC = compuesto cognitivo-funcional; ECG = electrocardiograma; EOT = final del tratamiento; ET = finalización temprana; MMSE = mini-examen de estado mental; MoCA = evaluación cognitiva Montreal; IRM = formación de imágenes por resonancia magnética.

**6.4.10.1.1 Evaluaciones de laboratorio clínico**

5 [0144] La sangre para química y hematología se obtiene como se indica en el Programa de Procedimientos y se envía a un laboratorio central para análisis. En particular, se recogen los siguientes datos del perfil lipídico:

- 10 Apolipoproteína B
- Apolipoproteína E (ApoE)
- Lipoproteína de alta densidad-ApoE [1]
- 10 Colesterol de lipoproteína de alta densidad
- Colesterol de lipoproteína de baja densidad [2]
- Colesterol de lipoproteína de densidad no alta
- Triglicéridos
- 15 Colesterol de lipoproteína de muy baja densidad
- Apolipoproteína AI
- Apolipoproteína AII
- [nota 1] Con y sin apolipoproteína C3.
- [nota 2] Medida por ultracentrifugación preparativa, también denominada cuantificación beta.

20 [0145] Como se indica en el Programa de Procedimientos, los siguientes están entre los datos del perfil de biomarcadores de la EA recogidos en el LCR y/o plasma:

- 25 Epítomos de tau y pTau
- proporción  $A\beta_{1-42}$ ,  $A\beta_{1-40}$ ,  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$
- 30 Neurograma
- Neurofilamentos ligeros
- GFAP (proteína ácida fibrilar glial)
- YKL40
- PDGFRb.

35 [0146] Las muestras de sangre para química y hematología deben obtenerse en condiciones de ayuno (es decir, después de que el participante haya ayunado durante  $\geq 10$  horas). Para los fines de este estudio, el ayuno se define como nada por la boca, excepto agua y cualquier medicación esencial. Si un participante no está en ayunas, el investigador debe volver a programar la visita tan pronto como sea posible. La tasa de filtración glomerular estimada se calcula usando la ecuación de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Solamente en la visita de cribado, el panel de hematología incluye HbA1c, INR, PT y PTT.

40 [0147] La orina se obtiene como se indica en el Programa de Procedimientos y se envía a un laboratorio central para un análisis de orina completo.

45 [0148] Solamente se realiza una prueba de embarazo en orina antes de participar en el estudio en la visita de cribado.

**6.4.10.1.2 Electrocardiogramas**

50 [0149] El investigador o personal del sitio entrenado realiza un único ECG estándar de 12 derivaciones en la visita de cribado y lo lee de manera centralizada.

**6.4.10.1.3 Exámenes físicos**

[0150] Se realiza un examen físico como se indica en el Programa de Procedimientos anterior.

**6.4.11. Evaluaciones de eficacia**

[0151] El criterio primario de valoración de la eficacia es el cambio desde el valor inicial en los niveles de ApoA-I, ApoE y la capacidad de eflujo de colesterol en LCR, medido en la semana 24.

5 [0152] Entre los criterios secundarios de valoración de la eficacia específicos para la medición del perfil lipídico en LCR y plasma, se encuentran:

- Cambio porcentual de HDL-C en el cribado (visita 1) o en el inicio (visita 2), en el día 84 (visita 4) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).
- 10 • Cambio porcentual de las sustracciones de HDL en el cribado (visita 1) o el inicio (visita 2), el día 84 (visita 4) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).
- Cambio porcentual de HDL-ApoE en partículas de HDL que carecen de ApoC3 en el cribado (visita 1) o en el inicio (visita 2), en el día 84 (visita 4) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).
- 15 • Cambio porcentual de ApoA-II en el cribado (visita 1) o en el inicio (visita 2), el día 84 (visita 4) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).
- Cambio porcentual de 24S-hidroxicolesterol y 27-hidroxicolesterol en el inicio (visita 2), en el Día 84 (visita 4) y el Final del Tratamiento (visita 6).

20 [0153] Criterios secundarios de valoración de eficacia adicionales específicos para biomarcadores de EA en LCR:

- Cambio porcentual de los epítomos de tau y pTau en el cribado (visita 1), el día 84 (visita 4) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).
- 25 • Cambio porcentual de proporción  $A\beta_{1-42}$ ,  $A\beta_{1-40}$ ,  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  en el cribado (visita 1), en el día 84 (visita 4) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).
- Cambio porcentual de neurogranina en el cribado (visita 1), el día 84 (visita 4) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).
- Cambio porcentual de neurofilamentos ligeros en el cribado (visita 1), el día 84 (visita 4) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).
- 30 • Cambio porcentual de GFAP en el cribado (visita 1), en el día 84 (visita 4) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).
- Cambio porcentual de YKL40 en el cribado (visita 1), en el día 84 (visita 4) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).
- 35 • Cambio porcentual de PDGFRb en el cribado (visita 1), el día 84 (visita 4) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).

[0154] Los criterios secundarios de valoración de eficacia adicionales específicos para biomarcadores de la EA en plasma son:

- 40 • Cambio porcentual de los epítomos de tau y pTau al inicio (visita 2), el día 84 (visita 4) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).
- Cambio porcentual de proporción  $A\beta_{1-42}$ ,  $A\beta_{1-40}$ ,  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  en el inicio (visita 2), el día 84 (visita 4) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).
- 45 • Cambio porcentual de neurogranina en el inicio (visita 2), el día 84 (visita 4) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).
- Cambio porcentual de neurofilamentos ligeros en el inicio (visita 2), el día 84 (visita 4) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).

50 [0155] Los criterios secundarios de valoración de eficacia adicionales para rastrear la progresión de la enfermedad son:

- Administrar la prueba compuesta cognitivo-funcional al inicio (visita 2) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).
- Administrar la prueba de CDR-SB en el cribado (visita 1) y al final del tratamiento (día 168, visita 6).
- 55 • Administrar el mini-examen del estado mental en el cribado (visita 1), inicio (visita 2), día 84 (visita 4) y final del tratamiento (día 168, visita 6).

#### 6.4.12. Resultados

60 [0156] La administración de obicetrapib es eficaz al final del tratamiento para aumentar los niveles plasmáticos de ApoE total, HDL-ApoE, HDL-ApoE en partículas sin Apo-C3, y el porcentaje de HDL-ApoE en partículas que carecen de ApoC3 en pacientes que tienen EA temprana y al menos un alelo ApoE4.

65 [0157] La administración de obicetrapib es eficaz al final del tratamiento para prevenir al menos uno de (i) una disminución adicional en los niveles de  $A\beta_{42}$  en plasma, (ii) un aumento adicional en los niveles de  $A\beta_{40}$  en

plasma, (iii) una disminución adicional en la relación de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en plasma, (iv) un aumento adicional en los niveles de neurofilamentos ligeros (NFL) en plasma, y (v) un aumento adicional en los niveles de neurogranina en plasma, en comparación con los niveles inmediatamente previos al inicio del tratamiento.

5 [0158] La administración de obicetrapib es eficaz para prevenir al menos uno de (i) una disminución adicional en los niveles de A $\beta$ 42 en LCR, (ii) un aumento adicional en los niveles de A $\beta$ 40 en LCR, (iii) una disminución adicional en la relación de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en LCR, (iv) un aumento adicional en los niveles de neurofilamentos ligeros (NFL) en LCR, y (v) un aumento adicional en los niveles de neurogranina en LCR, en comparación con los niveles inmediatamente previos al inicio del tratamiento.

10

[0159] Los sujetos no experimentan una disminución significativa en el estado cognitivo entre la inscripción y el final del tratamiento.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para ralentizar la progresión de una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar dicha enfermedad neurodegenerativa, comprendiendo dicho método:
- 10        administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de obicetrapib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
        donde dicha enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia vascular o multi-infarto, o la demencia frontotemporal (FTD).
- 15 2. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 1, donde el obicetrapib o una sal del mismo se administra por vía oral.
3. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el obicetrapib se administra una vez al día.
- 20 4. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 3, donde la dosis es de 5-25 mg po QD de obicetrapib o una sal del mismo.
5. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 4, donde la dosis es de 5 mg po QD, 10 mg po QD, 15 mg po QD, 20 mg po QD o 25 mg po QD.
- 25 6. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el obicetrapib o la sal del mismo se administra una vez al día durante al menos 8 semanas, durante al menos 6 meses, durante al menos 12 meses o durante al menos 24 meses.
7. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 6, donde el sujeto ha sido diagnosticado con o está en riesgo de desarrollar EA.
- 30 8. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 7, donde el sujeto ha sido diagnosticado con EA.
9. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, donde el sujeto tiene al menos un alelo ApoE4.
- 35 10. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 9, donde el sujeto tiene dos alelos ApoE4.
- 40 11. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9-10, que comprende además el paso previo de detectar alelos ApoE4 en el sujeto.
12. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde el sujeto ha sido diagnosticado con deterioro cognitivo leve (DCL).
- 45 13. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde se ha determinado que el sujeto, antes del tratamiento, tiene al menos uno de (i) niveles disminuidos de A $\beta$ 42 en plasma, (ii) niveles aumentados de A $\beta$ 40 en plasma, (iii) proporción disminuida de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en plasma, (iv) niveles aumentados de neurofilamentos ligeros (NFL) en plasma, y (v) niveles aumentados de neurogranina en plasma, en comparación con una población de control sana que no tiene y que no está en riesgo elevado de padecer una enfermedad neurodegenerativa.
- 50 14. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde se ha determinado que el sujeto, antes del tratamiento, tiene al menos uno de (i) niveles disminuidos de A $\beta$ 42 en LCR, (ii) niveles aumentados de A $\beta$ 40 en LCR, (iii) proporción disminuida de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en LCR, (iv) niveles aumentados de neurofilamentos ligeros (NFL) en LCR, y (v) niveles aumentados de neurogranina en LCR, en comparación con una población de control sana que no padece y que no tiene un riesgo elevado de padecer una enfermedad neurodegenerativa.
- 55 15. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde se ha determinado que el sujeto, antes del tratamiento, tiene patrones anormales de Tau en base a la formación de imágenes PET de Tau.
- 60 16. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde la dosis de obicetrapib o una sal del mismo es suficiente para prevenir al menos uno de (i) una disminución adicional en los niveles de A $\beta$ 42 en plasma, (ii) un aumento adicional en los niveles

de A $\beta$ 40 en plasma, (iii) una disminución adicional en la relación de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en plasma, (iv) un aumento adicional en los niveles de neurofilamentos ligeros (NFL) en plasma, y (v) un aumento adicional en los niveles de neurogranina en plasma, en comparación con los niveles inmediatamente previos al inicio del tratamiento.

5 17. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde la dosis de obicetrapib o una sal del mismo es suficiente para prevenir al menos uno de (i) una disminución adicional en los niveles de A $\beta$ 42 en LCR, (ii) un aumento adicional en los niveles de A $\beta$ 40 en LCR, (iii) una disminución adicional en la relación de A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 en LCR, (iv) un aumento adicional en los niveles de neurofilamentos ligeros (NFL) en LCR, y (v) un aumento adicional en los niveles de neurogranina  
10 en LCR, en comparación con los niveles inmediatamente previos al inicio del tratamiento.

18. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde el obicetrapib se administra como un comprimido.

15 19. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 18, donde el comprimido comprende obicetrapib como la sal de calcio.

20 20. Obicetrapib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para ralentizar la progresión de una enfermedad neurodegenerativa, donde el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa.

21. Obicetrapib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 20, donde el sujeto es un sujeto con enfermedad de Alzheimer temprana.

25 22. Obicetrapib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 20, donde el sujeto es un portador de ApoE4 hetero- u homocigoto.

30 23. Obicetrapib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 20, donde el sujeto es un portador de ApoE4 hetero- u homocigoto con enfermedad de Alzheimer temprana.

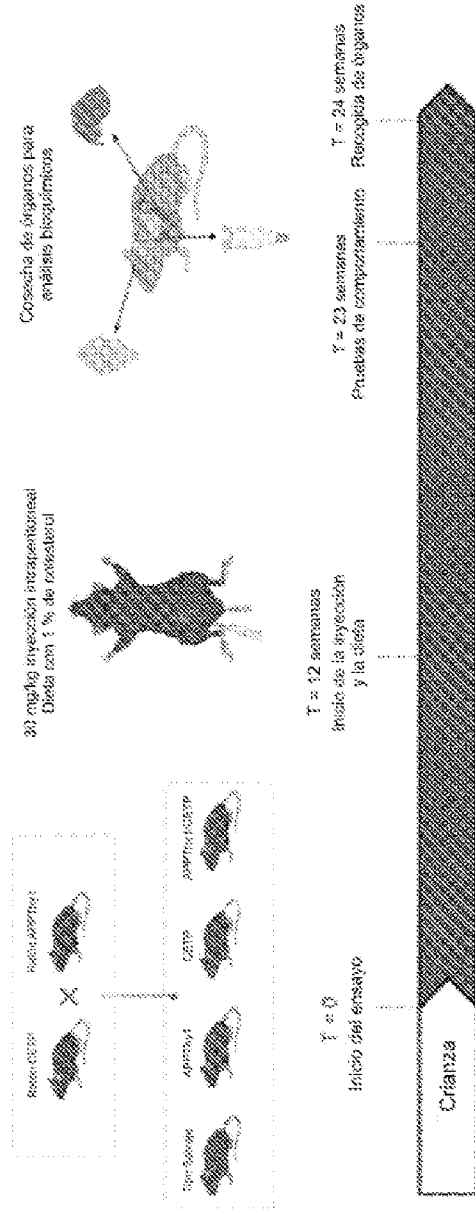


FIG. 1

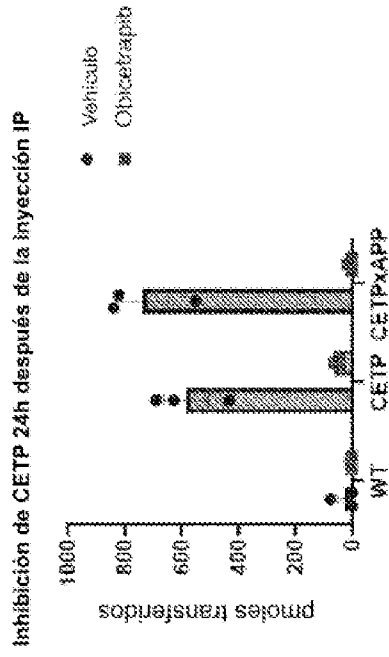


FIG. 2B

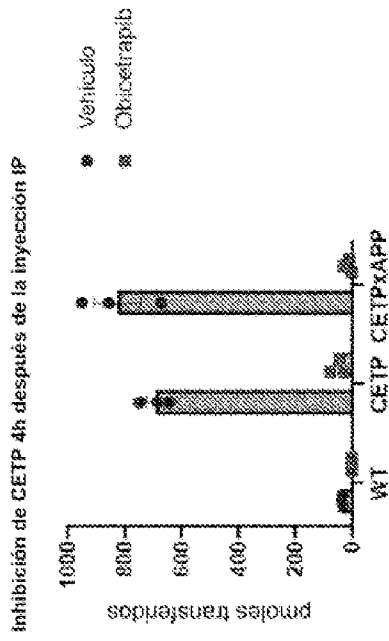


FIG. 2A

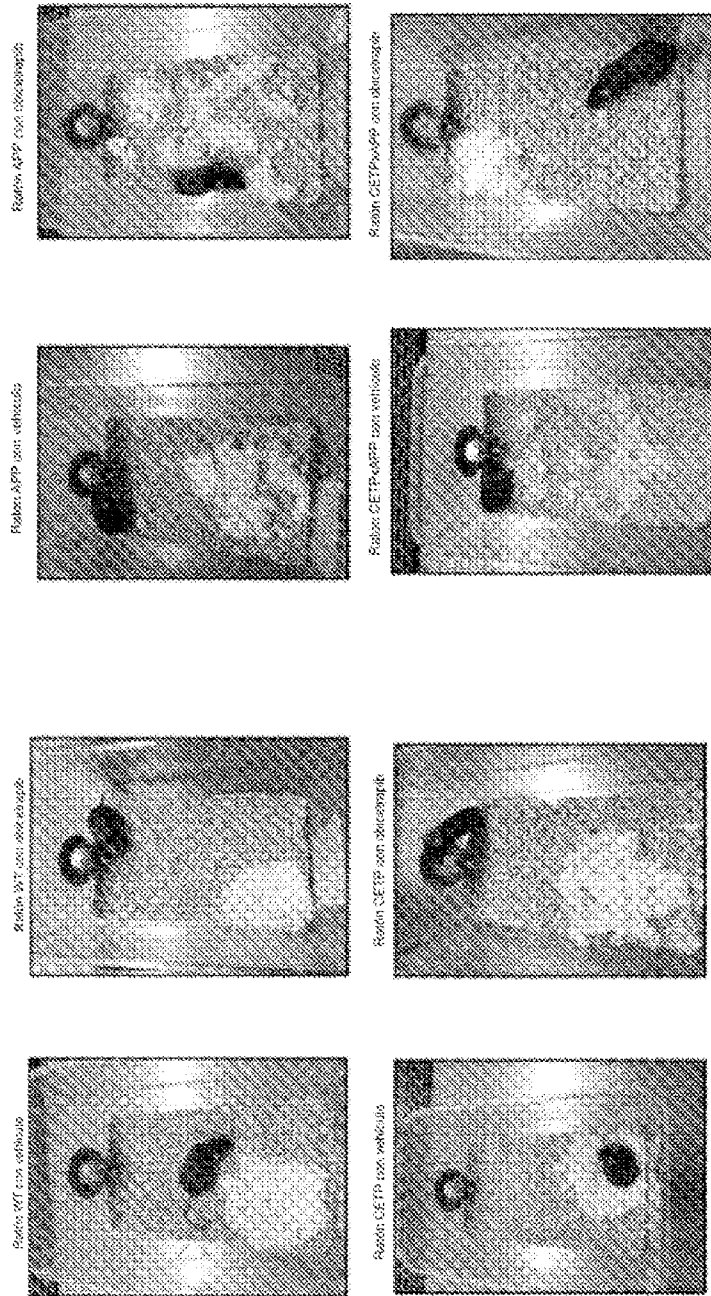


FIG. 3A

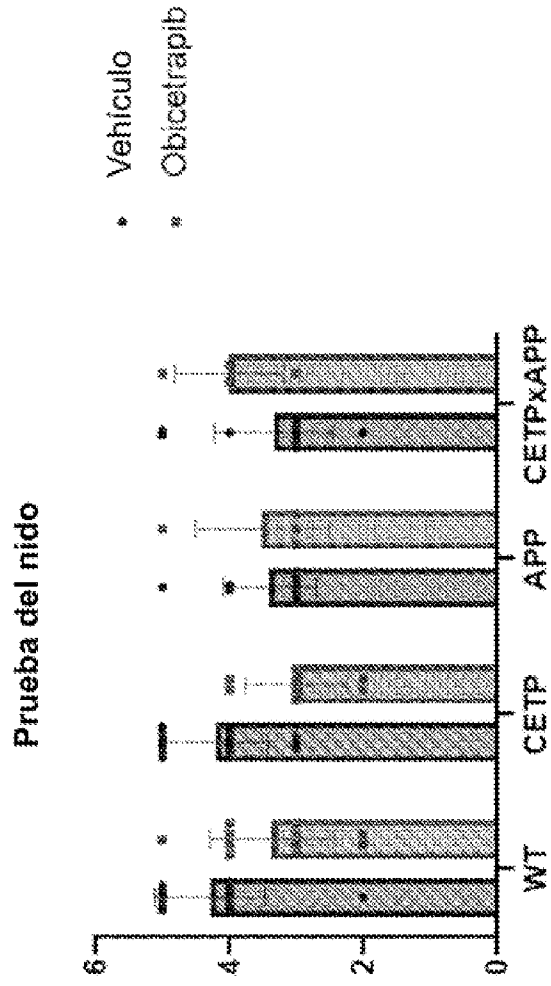


FIG. 3B

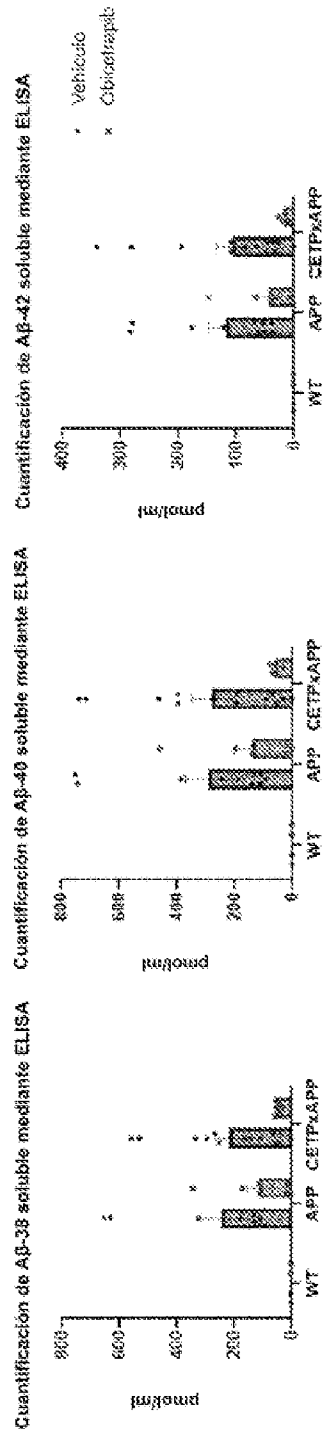


FIG. 4A

FIG. 4B

FIG. 4C