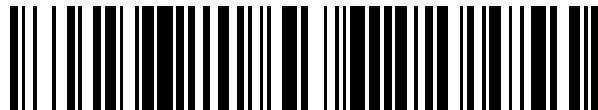


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 893 755**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/26 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 7/12 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2017 PCT/EP2017/054990**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.09.2017 WO17149112**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2017 E 17710160 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.08.2021 EP 3423082**

(54) Título: **Liraglutida en afecciones cardiovasculares**

(30) Prioridad:

**04.03.2016 EP 16158739
10.06.2016 EP 16173917
13.06.2016 EP 16001329
09.01.2017 US 201715401651**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.02.2022

(73) Titular/es:

**NOVO NORDISK A/S (100.0%)
Novo Allé
2880 Bagsværd, DK**

(72) Inventor/es:

**RASMUSSEN, SØREN y
KVIST, KAJSA**

(74) Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 893 755 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

Liraglutida en afecciones cardiovasculares

- 5 La presente invención se refiere al agonista del receptor de GLP-1 liraglutida para el uso en afecciones cardiovasculares en un sujeto que tiene al menos diabetes.

Antecedentes

- 10 La diabetes es un trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia que está asociada con un alto riesgo de consecuencias cardiovasculares y otras consecuencias graves relacionadas con la salud. Una persona con diabetes tiene de dos a tres veces más probabilidades de morir por causas cardiovasculares que las personas sin antecedentes de diabetes, incluso después de controlar otros factores de riesgo cardiovascular. Además corren un riesgo muy alto de desarrollar complicaciones microvasculares graves que finalmente conducen a la muerte prematura: nefropatía e insuficiencia renal, enfermedad de la retina y ceguera, neuropatía autónoma y periférica, así como también otras afecciones relacionadas con el sistema vascular: hipertensión, amputación de miembros inferiores, deterioro cognitivo y disfunción eréctil.
- 15

- 20 La mayoría de las personas con diabetes tienen diabetes tipo 2, que se caracteriza por la resistencia a la insulina y finalmente la secreción insuficiente de insulina. El óptimo control glucémico es el objetivo del tratamiento en sujetos con diabetes tipo 2, ya que el riesgo de complicaciones a largo plazo aumenta con un pobre control glucémico. A pesar de la disponibilidad de varios fármacos antidiabéticos orales e insulina, una proporción significativa de sujetos con diabetes tipo 2 no alcanza los niveles objetivo recomendados. Con la creciente incidencia y prevalencia de la diabetes tipo 2, existe una necesidad médica no cubierta de alternativas de tratamiento con eficacia, seguridad y conveniencia mejoradas.
- 25

Rizzo y otros, J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(2):603–606 describen la administración de liraglutida y metformina a veinte pacientes con diabetes tipo 2 e incluyen resultados sobre marcadores de estrés oxidativo y niveles plasmáticos de grelina.

30 Resumen

En algunas modalidades, la presente invención se refiere a liraglutida para el uso en la reducción del desarrollo de una complicación cardiovascular grave (MACE) en un sujeto humano que tiene diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, que comprende administrar liraglutida en una cantidad terapéuticamente efectiva a un sujeto que lo necesita, y en donde dicha MACE es muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal.

40 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el tiempo hasta la primera MACE seleccionada del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal y accidente cerebrovascular no mortal después de la administración de liraglutida o su placebo.

45 La Figura 2 muestra el tiempo hasta la muerte CV después de la administración de liraglutida o su placebo.

La Figura 3 muestra el tiempo hasta el primer MI no mortal después de la administración de liraglutida o su placebo.

50 La Figura 4 muestra el tiempo hasta el primer accidente cerebrovascular no mortal después de la administración de liraglutida o su placebo.

La Figura 5 muestra el tiempo hasta la primera hospitalización por angina de pecho inestable después de la administración de liraglutida o su placebo.

55 La Figura 6 muestra el tiempo hasta la primera revascularización coronaria después de la administración de liraglutida o su placebo.

La Figura 7 muestra el tiempo hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca después de la administración de liraglutida o su placebo.

60 Las Figuras 1-7 muestran la cantidad de sujetos en riesgo para el(s) acontecimiento(s) relevante(s) en diferentes puntos de tiempo después de la aleatorización y son gráficos de Kaplan-Meier del tiempo hasta el acontecimiento.

Descripción

65 En la presente descripción se describe la liraglutida para el uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2, que comprende administrar liraglutida en una cantidad terapéuticamente efectiva a un sujeto que lo necesite, en donde

dicho sujeto tiene (i) una o más enfermedades vasculares seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica, e insuficiencia cardíaca crónica y/o (ii) uno o más factores de riesgo de enfermedad vascular seleccionados del grupo que consiste en microalbuminuria, proteinuria, hipertensión, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo e índice tobillo/brazo $<0,9$; en donde dicha liraglutida para el uso reduce o retarda una complicación cardiovascular grave (MACE).

El término "MACE" como se usa en la presente descripción se refiere a una complicación cardiovascular grave. En algunas modalidades MACE es un acontecimiento seleccionado del grupo que consiste en muerte cardiovascular (CV), MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, revascularización coronaria, hospitalización por angina de pecho inestable y hospitalización por insuficiencia cardíaca crónica. En algunas modalidades MACE es muerte CV. En algunas modalidades MACE es MI no mortal. El término "MI no mortal" como se usa en la presente descripción se refiere a infarto del miocardio no mortal. En algunas modalidades MACE es un acontecimiento seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal y accidente cerebrovascular no mortal. En algunas modalidades MACE es accidente cerebrovascular no mortal. En algunas modalidades MACE es revascularización coronaria. En algunas modalidades MACE es hospitalización por angina de pecho inestable. En algunas modalidades MACE es hospitalización por insuficiencia cardíaca crónica.

En algunas modalidades la presente invención se describe la liraglutida para el uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2, que comprende administrar liraglutida en una cantidad terapéuticamente efectiva a un sujeto que lo necesite, en donde dicho sujeto tiene una enfermedad vascular y/o uno o más factores de riesgo de enfermedad vascular. En algunas modalidades la enfermedad vascular se selecciona del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca crónica. En algunas modalidades el sujeto tiene (i) enfermedad vascular seleccionada del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca crónica. En algunas modalidades el sujeto tiene (ii) uno o más factores de riesgo de enfermedad vascular seleccionados del grupo que consiste en microalbuminuria, proteinuria, hipertensión, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo e índice tobillo/brazo $<0,9$. En algunas modalidades la enfermedad vascular y/o dichos uno o más factores de riesgo de enfermedad vascular estuvieron presentes antes del inicio de la administración de liraglutida.

En algunas modalidades la liraglutida para el uso reduce o retarda una complicación cardiovascular grave (MACE). En algunas modalidades la liraglutida para el uso reduce el riesgo de dicho sujeto de desarrollar una complicación cardiovascular grave (MACE). En algunas modalidades la liraglutida para el uso reduce el riesgo de dicho sujeto de desarrollar su primera MACE. El término "la primera MACE" como se usa en la presente descripción se refiere al primer acontecimiento MACE de un sujeto después del inicio de la administración de liraglutida.

En algunas modalidades el uno o más factores de riesgo de enfermedad vascular se seleccionan del grupo que consiste en a) microalbuminuria o proteinuria; b) hipertensión y/o hipertrofia del ventrículo izquierdo mediante ECG o imagenología; c) disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo mediante imagenología; y d) índice tobillo/brazo $<0,9$. En algunas modalidades el factor de riesgo de enfermedad vascular es la microalbuminuria. En algunas modalidades el factor de riesgo de enfermedad vascular es la proteinuria. En algunas modalidades el factor de riesgo de enfermedad vascular es la hipertensión e hipertrofia del ventrículo izquierdo. En algunas modalidades el factor de riesgo de enfermedad vascular es la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. En algunas modalidades el factor de riesgo de enfermedad vascular es la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. En algunas modalidades el factor de riesgo de enfermedad vascular es el índice tobillo/brazo $<0,9$.

En algunas modalidades el MACE se selecciona del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, revascularización coronaria, hospitalización por insuficiencia cardíaca y hospitalización por angina de pecho inestable. En algunas modalidades el MACE se reduce o retarda en al menos 1 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MACE se reduce o retarda en aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MACE se reduce aproximadamente 2,4 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la primera MACE se reduce o retarda en al menos 1 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la primera MACE se reduce o retarda en aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la primera MACE se reduce aproximadamente 2,4 % en comparación con el placebo.

En algunas modalidades el MACE se selecciona del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, revascularización coronaria y hospitalización por insuficiencia cardíaca. En algunas modalidades el MACE se selecciona del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal y accidente cerebrovascular no mortal. En algunas modalidades el MACE se reduce o retarda en al menos 10 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MACE se reduce o retarda en aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MACE se reduce o retarda aproximadamente 13 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MACE tiene una relación de riesgos instantáneos de aproximadamente 0,87 en comparación con el placebo. En algunas modalidades MACE tiene una relación de riesgos instantáneos de 0,87 con un CI de 95 % de (0,78; 0,97) en comparación con el placebo. En algunas

- modalidades el riesgo de dicho sujeto de desarrollar un MACE se reduce en al menos 10 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el riesgo de dicho sujeto de desarrollar un MACE se reduce en aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el riesgo de dicho sujeto de desarrollar un MACE se reduce aproximadamente 13 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el sujeto que desarrolla un MACE tiene una relación de riesgos instantáneos de aproximadamente 0,87 en comparación con el placebo. En algunas modalidades el sujeto que desarrolla un MACE tiene una relación de riesgos instantáneos de 0,87 con un CI de 95 % de (0,78; 0,97) en comparación con el placebo. En algunas modalidades el sujeto que desarrolla su primera MACE se reduce o retarda en al menos 10 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MACE se reduce o retarda en aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la primera MACE se reduce o retarda aproximadamente 13 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el sujeto que desarrolla su primera MACE tiene una relación de riesgos instantáneos de 0,87 en comparación con el placebo. En algunas modalidades el sujeto que desarrolla su primera MACE tiene una relación de riesgos instantáneos de 0,87 con un CI de 95 % de (0,78; 0,97) en comparación con el placebo.
- En algunas modalidades el MACE es muerte CV. En algunas modalidades la muerte CV se reduce en al menos 10 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la muerte CV se reduce o retarda en aproximadamente 10 % a aproximadamente 35 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la muerte CV se reduce o retarda en aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la muerte CV se reduce o retarda aproximadamente 22 % en comparación con el placebo.
- En algunas modalidades el MACE es MI no mortal. En algunas modalidades el MI no mortal se reduce o retarda en al menos 8 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MI no mortal se reduce o retarda de aproximadamente 8 % a aproximadamente 20 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MI no mortal se reduce o retarda de aproximadamente 10 % a aproximadamente 15 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MI no mortal se reduce o retarda en aproximadamente 12 % en comparación con el placebo.
- En algunas modalidades el MACE es accidente cerebrovascular no mortal. En algunas modalidades el accidente cerebrovascular no mortal se reduce o retarda en al menos 7 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el accidente cerebrovascular no mortal se reduce o retarda de aproximadamente 8 % a aproximadamente 20 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el accidente cerebrovascular no mortal se reduce o retarda de aproximadamente 9 % a aproximadamente 15 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el accidente cerebrovascular no mortal se reduce o retarda aproximadamente 11 % en comparación con el placebo.
- En algunas modalidades el MACE es revascularización coronaria. En algunas modalidades la revascularización coronaria se reduce o retarda en al menos 5 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la revascularización coronaria se reduce o retarda en aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la revascularización coronaria se reduce o retarda en aproximadamente 7 % a aproximadamente 15 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la revascularización coronaria se reduce o retarda en aproximadamente 9 % en comparación con el placebo.
- En algunas modalidades el MACE es hospitalización por insuficiencia cardíaca. En algunas modalidades la hospitalización por insuficiencia cardíaca se reduce o retarda en al menos 5 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la hospitalización por insuficiencia cardíaca se reduce o retarda en aproximadamente 8 % a aproximadamente 20 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la hospitalización por insuficiencia cardíaca se reduce o retarda en aproximadamente 13 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la hospitalización por insuficiencia cardíaca se reduce o retarda en al menos 10 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la hospitalización por insuficiencia cardíaca se reduce o retarda en aproximadamente 10 % a aproximadamente 35 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la hospitalización por insuficiencia cardíaca se reduce o retarda en aproximadamente 15 % a aproximadamente 30 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la hospitalización por insuficiencia cardíaca se reduce o retarda en aproximadamente 23 % en comparación con el placebo.
- En algunas modalidades el MACE es hospitalización por angina de pecho inestable. En algunas modalidades la hospitalización por angina de pecho inestable se reduce o retarda en al menos 1 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la hospitalización por angina de pecho inestable se reduce o retarda de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la hospitalización por angina de pecho inestable se reduce o retarda aproximadamente 2 % en comparación con el placebo.
- En algunas modalidades el MACE es a) muerte CV y en donde dicha muerte CV se reduce o retarda en aproximadamente 10 % a aproximadamente 35 % en comparación con el placebo; b) MI no mortal, y en donde dicho MI no mortal se reduce o retarda en aproximadamente 8 % a aproximadamente 20 % en comparación con el placebo; c) accidente cerebrovascular no mortal, y en donde dicho accidente cerebrovascular no mortal se reduce o retarda en aproximadamente 8 % a aproximadamente 20 % en comparación con el placebo; y/o d) hospitalización por insuficiencia cardíaca, y en donde dicha hospitalización por insuficiencia cardíaca se reduce o retarda en

aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MACE es a) muerte CV, y en donde dicha muerte CV se reduce o retarda en aproximadamente 10 % a aproximadamente 35 % en comparación con el placebo; b) MI no mortal, y en donde dicho MI no mortal se reduce o retarda en aproximadamente 8 % a aproximadamente 20 % en comparación con el placebo; c) accidente cerebrovascular no mortal, y en donde dicho accidente cerebrovascular no mortal se reduce o retarda en aproximadamente 8 % a aproximadamente 20 % en comparación con el placebo; y/o d) hospitalización por insuficiencia cardíaca, y en donde dicha hospitalización por insuficiencia cardíaca se reduce o retarda en aproximadamente 10 % a aproximadamente 35 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MACE es muerte CV, y en donde dicha muerte CV se reduce o retarda en aproximadamente 10 % a aproximadamente 35 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MACE es MI no mortal, y en donde dicho MI no mortal se reduce o retarda en aproximadamente 8 % a aproximadamente 20 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MACE es accidente cerebrovascular no mortal, y en donde dicho accidente cerebrovascular no mortal se reduce o retarda en aproximadamente 8 % a aproximadamente 20 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades MACE es hospitalización por insuficiencia cardíaca, y en donde dicha hospitalización por insuficiencia cardíaca se reduce o retarda en aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades MACE es hospitalización por insuficiencia cardíaca y en donde dicha hospitalización por insuficiencia cardíaca se reduce o retarda en aproximadamente 10 % a aproximadamente 35 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades MACE es a) muerte CV, y en donde dicha muerte CV se reduce o retarda en aproximadamente 22 % en comparación con el placebo; b) MI no mortal, y en donde dicho MI no mortal se reduce o retarda en aproximadamente 12 % en comparación con el placebo; c) accidente cerebrovascular no mortal, y en donde dicho accidente cerebrovascular no mortal se reduce o retarda en aproximadamente 11 % en comparación con el placebo; y/o d) hospitalización por insuficiencia cardíaca y en donde dicha hospitalización por insuficiencia cardíaca se reduce o retarda en aproximadamente 13 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades MACE es a) muerte CV y en donde dicha muerte CV se reduce o retarda en aproximadamente 22 % en comparación con el placebo; b) MI no mortal y en donde dicho MI no mortal se reduce o retarda en aproximadamente 12 % en comparación con el placebo; c) accidente cerebrovascular no mortal y en donde dicho accidente cerebrovascular no mortal se reduce o retarda en aproximadamente 11 % en comparación con el placebo; y/o d) hospitalización por insuficiencia cardíaca y en donde dicha hospitalización por insuficiencia cardíaca se reduce o retarda en aproximadamente 23 % en comparación con el placebo.

En algunas modalidades la liraglutida para el uso reduce además el riesgo de muerte de dicho sujeto, en donde la causa de dicha muerte es cualquier causa. En algunas modalidades el riesgo de muerte de dicho sujeto se reduce en al menos 10 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el riesgo de muerte de dicho sujeto se reduce en aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el riesgo de muerte de dicho sujeto se reduce aproximadamente un 15 % en comparación con el placebo.

En algunas modalidades la administración de liraglutida es un tratamiento crónico en el cual la liraglutida se administra a) durante al menos 15 meses y en donde dicha liraglutida para el uso reduce o retarda la muerte cardiovascular (muerte CV); b) durante al menos 6 meses (y opcionalmente hasta 54 meses) y en donde dicha liraglutida para el uso reduce o retarda el infarto del miocardio (MI) no mortal; c) durante al menos 40 meses, y en donde dicha liraglutida para el uso reduce o retarda el accidente cerebrovascular no mortal; d) durante al menos 32 meses (y opcionalmente hasta 56 meses), y en donde dicha liraglutida para el uso reduce la necesidad o riesgo de requerir la revascularización coronaria; y/o durante al menos 17 meses (y opcionalmente hasta 54 meses), y en donde dicha liraglutida para el uso reduce o retarda la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

En algunas modalidades la administración de liraglutida es un tratamiento crónico en el cual la liraglutida se administra durante al menos 15 meses, y en donde dicha liraglutida para el uso reduce o retarda la muerte cardiovascular (muerte CV). En algunas modalidades la administración de liraglutida es un tratamiento crónico en el cual la liraglutida se administra durante al menos 12, o al menos 18 meses, y en donde dicha liraglutida para el uso reduce o retarda la muerte cardiovascular (muerte CV). En algunas modalidades la administración de liraglutida es un tratamiento crónico en el cual la liraglutida se administra durante al menos 6 meses (y opcionalmente hasta 54 meses), y en donde dicha liraglutida para el uso reduce o retarda el infarto del miocardio (MI) no mortal. En algunas modalidades la administración de liraglutida es un tratamiento crónico en el cual la liraglutida se administra durante al menos 5 o 7 meses, y en donde dicha liraglutida para el uso reduce o retarda la muerte cardiovascular (muerte CV). En algunas modalidades la administración de liraglutida es un tratamiento crónico en el cual la liraglutida se administra durante al menos 40 meses, y en donde dicha liraglutida para el uso reduce o retarda el accidente cerebrovascular no mortal. En algunas modalidades la administración de liraglutida es un tratamiento crónico en el cual la liraglutida se administra durante al menos 36 o 40 meses, y en donde dicha liraglutida para el uso reduce o retarda la muerte cardiovascular (muerte CV). En algunas modalidades la administración de liraglutida es un tratamiento crónico en el cual la liraglutida se administra durante al menos 32 meses (y opcionalmente hasta 56 meses), y en donde dicha liraglutida para el uso reduce la necesidad o riesgo de requerir revascularización coronaria. En algunas modalidades la administración de liraglutida es un tratamiento crónico en el cual la liraglutida se administra durante al menos 30 o 35 meses, y en donde dicha liraglutida para el uso reduce o retarda la muerte cardiovascular (muerte CV). En algunas modalidades la administración de liraglutida es un tratamiento crónico en el

cual la liraglutida se administra durante al menos 17 meses (y opcionalmente hasta 54 meses), y en donde dicha liraglutida para el uso reduce o retarda la hospitalización por insuficiencia cardíaca.

- 5 En algunas modalidades la administración de liraglutida es un tratamiento crónico en el cual la liraglutida se administra durante al menos 15 o 20 meses, y en donde dicha liraglutida para el uso reduce o retarda la muerte cardiovascular (muerte CV). En algunas modalidades el sujeto es menor de 60 años de edad. En algunas modalidades el sujeto tiene residencia en Europa o Asia. En algunas modalidades el sujeto es de origen étnico asiático. En algunas modalidades el sujeto tiene un BMI de más de 30 kg/m^2 . En algunas modalidades el sujeto tiene un BMI de al menos $30,4 \text{ kg/m}^2$. En algunas modalidades el sujeto tiene una HbA1c de más de 8,3 %. En algunas modalidades el sujeto tiene una HbA1c al menos de 8,4 %. En algunas modalidades el sujeto tiene una HbA1c de al menos 9,0 %. En algunas modalidades el sujeto se diagnosticó con diabetes tipo 2 en un periodo de no más de 11 años antes del inicio de la administración de liraglutida. En algunas modalidades el sujeto tiene al menos 50 años de edad y tiene una enfermedad CV. En algunas modalidades el sujeto tiene al menos 60 años de edad y tiene una enfermedad CV. En algunas modalidades el sujeto no tiene insuficiencia cardíaca crónica. En algunas modalidades el sujeto recibe una medicación concomitante que consiste en un fármaco antidiabético oral (OAD). En algunas modalidades el sujeto no ha recibido anteriormente terapia antidiabética. En algunas modalidades el sujeto no recibe terapia antidiabética adicional. En algunas modalidades el sujeto tiene insuficiencia renal moderada y/o severa. En algunas modalidades el sujeto tiene insuficiencia renal moderada. En algunas modalidades el sujeto tiene una eGFR menor que $60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$, tal como menor que $40 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ o menor que $30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$, en donde dicha eGFR puede determinarse mediante MDRD. En algunas modalidades el sujeto tiene una eGFR en el intervalo de $30\text{-}59 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$, en donde dicha eGFR puede determinarse mediante MDRD. En algunas modalidades el sujeto tiene una eGFR en el intervalo de más de 40 a menos de $50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$, en donde dicha eGFR puede determinarse mediante MDRD.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- En algunas modalidades los términos “muerte cardiovascular” o “muerte CV” se usan indistintamente en la presente descripción para describir la muerte, en donde la causa de muerte se selecciona del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular o es desconocida. En algunas modalidades la muerte CV se selecciona del grupo que consiste en muerte de causas cardiovasculares y muertes para las cuales no hubo una causa no vascular claramente documentada. La muerte de causas cardiovasculares puede incluir muerte cardíaca súbita, muerte debido a infarto agudo de miocardio, muerte debido a insuficiencia cardíaca y muerte debido a accidente cerebrovascular.
- En algunas modalidades los términos “muerte cardiovascular” o “muerte CV” se usan indistintamente en la presente descripción para describir la muerte, en donde la causa de muerte se selecciona del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, referida además en la presente descripción como “muerte CV que excluye muerte de causa desconocida”.
- En algunas modalidades el MI no mortal es necrosis del miocardio consistente con isquemia del miocardio sin la muerte del sujeto. En algunas modalidades el MI se diagnostica en base a las redefiniciones sugeridas por el grupo de trabajo de la ESC (Sociedad Europea de Cardiología)/ACCF (Fundación del Colegio Americano de Cardiología)/AHA (Asociación Americana del Corazón)/WHF (Federación Mundial del Corazón), como se describe en Thygesen K, y otros “Universal Definition of Myocardial Infarction.” J Am Coll Cardiol 2007 Nov 27; 50 (22): 2173-95.
- En algunas modalidades la revascularización coronaria es la restauración de la circulación sanguínea en el corazón, tal como se logra mediante el desbloqueo de los vasos sanguíneos obstruidos o rotos o mediante el implante quirúrgico de reemplazos.
- En algunas modalidades la hospitalización por angina de pecho inestable (UAP) es una hospitalización no planificada provocada por síntomas isquémicos sugestivos de síndrome coronario agudo y ninguna elevación en biomarcadores cardíacos, que incluyen ninguna elevación de troponina y biomarcadores cardíacos negativos para la necrosis del miocardio. La elevación de troponina puede ser al menos 1 valor por encima del percentil 99 del límite superior de referencia, por ejemplo, determinado como Troponina Cardíaca I o Troponina Cardíaca T. La elevación de troponina puede ser Troponina Cardíaca I (cTnI) (por ejemplo, determinada mediante el ensayo TnI-Ultra en el inmunoanalizador ADVIA Centaur XP, ambos de Siemens Healthcare Diagnostics) de más de $0,04 \text{ ng/ml}$. En algunas modalidades, la UAP no está presente cuando hay STEMI o NSTEMI (Criterios para STEMI: hay una nueva elevación del segmento ST en 2 o más derivaciones contiguas en el ECG de 12 derivaciones; Criterios para NSTEMI: la elevación del segmento ST está ausente en 2 o más derivaciones contiguas en el ECG de 12 derivaciones; en donde dicho ECG muestra manifestaciones de isquemia miocárdica aguda y puede implicar 1) Elevación del ST Nueva elevación del ST en el punto J en dos derivaciones contiguas con los puntos de corte: $\geq 0,2 \text{ mV}$ en hombres o $\geq 0,15 \text{ mV}$ en mujeres en las derivaciones V2-V3 y/o $\geq 0,1 \text{ mV}$ en otras derivaciones; y/o 2) Depresión del ST y cambios de la onda T Nueva depresión del ST horizontal o con pendiente descendente $\geq 0,05 \text{ mV}$ en dos derivaciones contiguas; y/o inversión T $\geq 0,1 \text{ mV}$ en dos derivaciones contiguas con una onda R prominente o una relación R/S > 1). El síndrome coronario agudo puede implicar al menos un criterio seleccionado del grupo que consiste en: Los cambios nuevos o que empeoran de la onda ST o T en el ECG, en donde dichos cambios en el ECG satisfacen al menos uno de los siguientes criterios para la isquemia aguda del miocardio (en

- ausencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo y bloqueo de rama izquierda): Elevación del ST; Nueva elevación transitoria (conocida como < 20 minutos) del ST en el punto J en dos derivaciones contiguas con los puntos de corte: $\geq 0,2$ mV en hombres o $\geq 0,15$ mV en mujeres en las derivaciones V2-V3 y/o $\geq 0,1$ mV en otras derivaciones, depresión del ST y cambios en la onda T, Nueva depresión horizontal o descendente del ST $\geq 0,05$ mV en dos derivaciones contiguas; y/o inversión de T $\geq 0,1$ mV en dos derivaciones contiguas con onda R prominente o relación R/S > 1 ; Evidencia de isquemia en la prueba de esfuerzo con imagen cardíaca; Evidencia de isquemia en la prueba de esfuerzo sin imagen cardíaca pero con evidencia angiográfica de lesión $\geq 70\%$ y/o trombo en una arteria coronaria epicárdica o inicio/aumento de dosis de terapia antianginosa; y Evidencia angiográfica de lesión $\geq 70\%$ y/o trombo en una arteria coronaria epicárdica
- En algunas modalidades el accidente cerebrovascular no mortal es accidente cerebrovascular sin la muerte del sujeto, en donde el accidente cerebrovascular incluye accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente cerebrovascular hemorrágico. En algunas modalidades el accidente isquémico transitorio (TIA) se define como un episodio transitorio de disfunción neurológica provocada por isquemia cerebral focal, de la médula espinal o retinal, sin infarto agudo. En algunas modalidades el accidente cerebrovascular isquémico se define como un episodio agudo de disfunción cerebral focal, medular o retinal provocada por un infarto del tejido del sistema nervioso central que es el resultado de un trombo o embolia que afecta la perfusión del sistema nervioso central (no debido a hemorragia) y está documentado mediante imagenología; además, la evidencia de un accidente cerebrovascular isquémico obtenida a partir de la autopsia puede confirmar además el diagnóstico y/o los hallazgos en la punción lumbar pueden ser de apoyo para el diagnóstico. En algunas modalidades el accidente cerebrovascular hemorrágico se define como un episodio agudo de disfunción cerebral focal o global, medular o retinal provocada por una hemorragia intraparenquimatosa, intraventricular o subaracnoidea no traumática con documentación de hemorragia cerebral en imagenología (por ejemplo, exploración con CT o MRI), es decir hemorragia intraparenquimatosa, intraparenquimatosa con penetración en los ventrículos, intraventricular o subaracnoidea; los sangramientos subdurales y epidurales no están incluidos; además, la evidencia de un accidente cerebrovascular hemorrágico obtenida a partir de la autopsia puede confirmar además el diagnóstico y/o los hallazgos en la punción lumbar pueden ser de apoyo para el diagnóstico.
- En algunas modalidades la hospitalización por insuficiencia cardíaca es la hospitalización definida como una admisión a una unidad hospitalaria o una visita a un departamento de emergencia que da como resultado al menos una estadía de 12 horas, en donde se presenta al menos una de las siguientes manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca: La disnea nueva o en deterioro, ortopnea nueva o en deterioro, disnea nocturna paroxística nueva o en deterioro, edema nuevo o en deterioro, crepitaciones basales pulmonares nuevas o en deterioro, distensión venosa yugular nueva o en deterioro, sonido del tercer corazón o ritmo de galope en deterioro o evidencia radiológica de insuficiencia cardíaca en deterioro. La hospitalización por insuficiencia cardíaca puede implicar además (i) terapia adicional y/o aumentada, que incluye a) la iniciación de un tratamiento diurético intravenoso, inotrópico o vasodilatador; b) ajuste de la dosis de la terapia intravenosa, si ya está en terapia; c) inicio de intervención mecánica o quirúrgica (apoyo circulatorio mecánico, d) trasplante cardíaco o marcapasos ventricular para mejorar la función cardíaca), o el uso de ultrafiltración, hemofiltración o diálisis que se dirige específicamente al tratamiento de la insuficiencia cardíaca; y/o (ii) los resultados de los biomarcadores (por ejemplo, péptido natriurético cerebral) consistente con insuficiencia cardíaca congestiva serán de apoyo para este diagnóstico.
- En algunas modalidades la liraglutida por los usos de la presente invención reducen la aparición de un acontecimiento. En algunas modalidades “reduce o retarda” cuando se usa en la presente descripción con referencia a la liraglutida por el uso de la invención es “reduce el riesgo de”.
- Sujetos y subpoblaciones**
- El sujeto al que se le administra liraglutida de acuerdo con la presente invención puede ser un ser humano, tal como un ser humano adulto. El sujeto que va a recibir administración de liraglutida de acuerdo con la liraglutida por los usos de la presente invención puede tener diabetes tipo 2 y tiene (i) una o más enfermedades vasculares seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica y/o insuficiencia cardíaca crónica y/o (ii) uno o más factores de riesgo de enfermedad vascular. En algunas modalidades el sujeto tiene diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica y/o insuficiencia cardíaca crónica. El sujeto puede tener diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. El sujeto puede tener diabetes tipo 2 y enfermedad cerebrovascular. El sujeto puede tener diabetes tipo 2 y enfermedad vascular periférica. El sujeto puede tener diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica. El sujeto puede tener diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca crónica. En algunas modalidades el sujeto tiene diabetes tipo 2 y uno o más factores de riesgo de enfermedad vascular. Estas enfermedades vasculares pueden denominarse como concomitantes, es decir, una o más enfermedades vasculares están presentes en el sujeto al mismo tiempo que la diabetes tipo 2.
- En algunas modalidades el sujeto tiene al menos 50 años de edad, tal como al menos 60 años de edad.
- En algunas modalidades el sujeto tiene HbA_{1c} de al menos 7,0 %, por ejemplo, antes de recibir la administración de liraglutida. En algunas modalidades el sujeto tiene HbA_{1c} de más de 8,3 %, por ejemplo, antes de recibir la

administración de liraglutida. En algunas modalidades el sujeto tiene HbA_{1c} de al menos 8,4 %, por ejemplo, antes de recibir la administración de liraglutida. En algunas modalidades el sujeto tiene HbA_{1c} de al menos 9,0 %, por ejemplo, antes de recibir la administración de liraglutida. La HbA_{1c} puede determinarse de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como un porcentaje determinado de acuerdo con el método definido por el

5 Ensayo de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT), ver New Engl J Med 1993;329:977-986.

En algunas modalidades el sujeto es, excepto para la liraglutida, virgen a fármacos antidiabéticos o se trata con uno o más fármacos antidiabéticos orales (OAD) o se trata con insulina NPH humana o análogo de insulina de acción prolongada o insulina premezclada, sola o en combinación con los OAD. El sujeto puede ser virgen a fármacos antidiabéticos.

10 El sujeto puede tratarse con uno o más fármacos antidiabéticos orales (OAD). El sujeto puede tratarse con insulina NPH humana o análogo de insulina de acción prolongada o insulina premezclada, sola o en combinación con los OAD. En algunas modalidades el OAD puede seleccionarse del grupo que consiste en sulfonilureas, secretagogos de insulina, tiazolidinodionas, inhibidores de alfa-glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa y sus combinaciones. En algunas modalidades el OAD es sulfonilurea (por ejemplo, glimepirida, glipizida, gliburida). En algunas modalidades el OAD es secretagogo de insulina (por ejemplo biguanidas tales como metformina o meglitinidas tal como nateglinida). En algunas modalidades el OAD es una tiazolidinediona (por ejemplo pioglitazona, rosiglitazona). En algunas modalidades el OAD es un inhibidor de alfa-glucosidasa (por ejemplo acarbosa, miglitol, voglibosa). En algunas modalidades el OAD es un inhibidor del cotransportador 2 de sodio y glucosa (por ejemplo dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina).

15 20 En algunas modalidades el OAD es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (por ejemplo sitagliptina). En algunas modalidades el OAD no es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4.

En algunas modalidades el sujeto (i) tiene al menos 50 años de edad y tiene enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica y/o insuficiencia cardíaca crónica, o (ii) tiene al menos 60 años de edad y tiene uno o más factores de riesgo de enfermedad vascular. En algunas modalidades el sujeto tiene al menos 60 años de edad y tiene enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica y/o insuficiencia cardíaca crónica. En algunas modalidades el sujeto tiene al menos 60 años de edad y tiene enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica y/o insuficiencia cardíaca crónica.

25 30 35 En algunas modalidades el sujeto a) (i) tiene al menos 50 años de edad y tiene una o más enfermedades vasculares seleccionadas del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica y/o insuficiencia cardíaca crónica, o (ii) tiene al menos 60 años de edad y tiene factores de riesgo de enfermedad vascular; b) tiene HbA_{1c} de al menos 7,0 %, por ejemplo en el momento antes de recibir la administración de liraglutida; y c) es virgen a fármacos antidiabéticos o se trata con uno o más fármacos antidiabéticos orales (OAD) o se trata con insulina NPH humana o análogo de insulina de acción prolongada o insulina premezclada, sola o en combinación con los OAD.

40 45 50 55 En algunas modalidades el sujeto tiene insuficiencia renal. En algunas modalidades el sujeto tiene insuficiencia renal moderada (es decir, eGFR 30–59 por MDRD). En algunas modalidades el sujeto tiene insuficiencia renal grave (es decir, eGFR <30 por MDRD). En algunas modalidades el sujeto tiene insuficiencia renal, en donde la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) es < 60, por ejemplo < 60 ml/min/1,73 m² por Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD). En algunas modalidades el sujeto tiene una eGFR < 60 ml/min/1,73 m² por MDRD. En algunas modalidades el sujeto tiene una eGFR < 50 ml/min/1,73 m² por MDRD. En algunas modalidades el sujeto tiene una eGFR < 40 ml/min/1,73 m² por MDRD. En algunas modalidades el sujeto tiene una eGFR < 30 ml/min/1,73 m² por MDRD. En algunas modalidades el sujeto tiene una eGFR ≥ 10 ml/min/1,73 m² por MDRD. En algunas modalidades la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) se calcula en base a la concentración de creatinina en suero seguido por la ecuación de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD) o la Colaboración de Epidemiología de Enfermedades Crónicas del Riñón (CKD-EPI), que implican ambas las variables de la edad, género y raza del sujeto. La eGFR determinada mediante MDRD puede denominarse como eGFR-MDRD. La eGFR determinada mediante CKD-EPI puede denominarse como eGFR-CKD-EPI. La ecuación de eGFR-MDRD puede ser como se define en la fórmula V: $eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (S_{cr})^{1,154} \times (Edad)^{0,203} \times (0,742 \text{ si es hembra}) \times (1,212 \text{ si es afroamericano}) [V]$. La ecuación de CKD-EPI puede ser como se define en la fórmula VI: $eGFR = 141 \times \text{mín}^a \times \text{máx}^{1,209} \times 0,993^{Edad} \times (1,018 \text{ si es hembra}) \times (1,159 \text{ si es negro}) [VI]$, en donde "mín" indica el mínimo de S_{cr}/k o 1, "máx" indica el máximo de S_{cr}/k o 1, S_{cr} es creatinina en suero en mg/dl, k es 0,7 para hembras y 0,9 para machos y a es -0,329 para hembras o -0,411 para machos.

60 65 En algunas modalidades la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia renal crónica y/o la insuficiencia cardíaca crónica se seleccionan del grupo que consiste en infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio (TIA), revascularización coronaria, revascularización de la carótida, revascularización de arteria periférica, >50 % de estenosis de arterias coronarias, >50 % de estenosis de arterias carótidas, >50 % de estenosis de arterias de extremidades inferiores, antecedentes de cardiopatía coronaria sintomática (por ejemplo documentada mediante prueba de esfuerzo físico positiva o cualquier imagenología del corazón), angina de pecho inestable (por ejemplo, con cambios en el ECG (electrocardiograma)), isquemia cardíaca asintomática (por ejemplo, documentada mediante prueba de imagenología nuclear positiva o prueba de ejercicio o eco de estrés con dobutamina), insuficiencia cardíaca crónica

clase II-III según NYHA e insuficiencia renal crónica de moderada a grave (por ejemplo, que ha alcanzado clínicamente una etapa correspondiente a una tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/1,73 m² por modificación de dieta en la enfermedad renal (MDRD) o < 60 ml/min por la fórmula de Cockroft-Gault). En algunas modalidades la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia renal crónica y/o la insuficiencia cardíaca crónica se selecciona del grupo que consiste en infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio (TIA), revascularización coronaria, revascularización de la carótida, revascularización de arteria periférica, en donde el acontecimiento ocurre antes de iniciar la administración de liraglutida. En algunas modalidades la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia renal crónica y/o la insuficiencia cardíaca crónica puede seleccionarse del grupo que consiste en: a) infarto del miocardio; b) accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio anterior (TIA); c) revascularización coronaria, revascularización de la carótida o revascularización de arteria periférica; d) >50 % de estenosis en la angiografía u otra imagenología de las arterias coronarias, carótidas o de las extremidades inferiores; e) antecedentes de cardiopatía coronaria sintomática documentada mediante prueba de esfuerzo físico positiva o cualquier imagenología del corazón o angina de pecho inestable con cambios en el ECG (electrocardiograma); f) isquemia cardíaca asintomática documentada mediante prueba de imagen nuclear positiva o prueba de esfuerzo o eco de estrés con dobutamina; g) insuficiencia cardíaca crónica clase II-III según NYHA; y h) insuficiencia renal crónica, que ha alcanzado clínicamente una etapa correspondiente a una tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/1,73 m² por Modificación de la Dieta en Enfermedad la Renal (MDRD) o < 60 ml/min por la fórmula de Cockroft-Gault. En algunas modalidades, el sujeto experimentó a) infarto del miocardio; b) accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (TIA); o c) revascularización de la arteria coronaria, carótida o periférica como un acontecimiento anterior antes del tiempo de administración de liraglutida. En algunas modalidades la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia renal crónica y/o la insuficiencia cardíaca crónica se selecciona del grupo que consiste en infarto del miocardio anterior, accidente cerebrovascular anterior y accidente isquémico transitorio (TIA) anterior. En algunas modalidades la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia renal crónica y/o la insuficiencia cardíaca crónica se selecciona del grupo que consiste en revascularización coronaria anterior, revascularización de la carótida anterior y revascularización de arteria periférica anterior. En algunas modalidades la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia renal crónica y/o la insuficiencia cardíaca crónica se selecciona del grupo que consiste en >50 % de estenosis de las arterias coronarias, >50 % de estenosis de las arterias carótidas y >50 % de estenosis de las arterias de extremidades inferiores. En algunas modalidades la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia renal crónica y/o la insuficiencia cardíaca crónica se selecciona del grupo que consiste en antecedentes de cardiopatía coronaria sintomática (por ejemplo documentada mediante una prueba de esfuerzo físico positiva o cualquier imagenología del corazón) y angina de pecho inestable (por ejemplo, con cambios en el ECG (electrocardiograma)). En algunas modalidades la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia renal crónica y/o la insuficiencia cardíaca crónica se seleccionan del grupo que consiste en isquemia cardíaca asintomática (por ejemplo, documentada mediante prueba de imagenología nuclear positiva o prueba de esfuerzo o eco de estrés con dobutamina). En algunas modalidades la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica, la insuficiencia renal crónica y/o la insuficiencia cardíaca crónica se seleccionan del grupo que consiste en insuficiencia renal crónica de moderada a grave (por ejemplo que ha alcanzado clínicamente una etapa correspondiente a una tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/1,73 m² por Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD) o < 60 ml/min por la fórmula de Cockroft-Gault). En algunas modalidades la palabra "anterior" como se usa en la presente descripción se refiere a antes de la administración de liraglutida.

La tasa de filtración glomerular puede determinarse alternativamente mediante la "fórmula de Cockroft-Gault" y puede definirse como la Fórmula III: CrCl (ml/min) = (N x [140-edad (años)] x peso* (kg))/Creatinina en suero (μM) [III], en donde CrCl es la eliminación de creatinina según Cockcroft y Gault, en donde N es 1,23 para machos y 1,04 para hembras y en donde si el peso real es mayor que 120 % de IBW entonces el peso es el peso corporal ideal (IBW) como se define en la Fórmula IIIa: IBW (kg) = (número de pulgadas sobre 5 pies x 2.3) + M [IIIa], en donde M es 50 para machos y 45,5 para hembras.

La insuficiencia cardíaca existe en diferentes grados de gravedad. El sistema de clasificación de la insuficiencia cardíaca más comúnmente usado es la Clasificación Funcional de la Asociación del Corazón de Nueva York (denominada además como "NYHA"). La NYHA clasifica los sujetos en una de cuatro clases I-IV (Tabla A), en base a su grado de limitación durante la actividad física y, opcionalmente, un subgrupo adicional A-D en base a evaluaciones objetivas, para más detalles ver el Comité de Criterios de la Asociación del Corazón de Nueva York. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9na ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256). En algunas modalidades el sujeto tiene insuficiencia cardíaca clases I-III según NYHA, tal como clase I, clase II o clase III.

Tabla A. Criterios de las clases I-IV según NYHA

	Clase según NYHA	Capacidad Funcional del sujeto
5	I	Sujetos con enfermedad cardíaca pero sin que resulte en la limitación de la actividad física. La actividad física habitual no provoca fatiga indebida, palpitación, disnea o dolor de angina.
10	II	Sujetos con enfermedad cardíaca que resulta en limitación ligera de la actividad física. Están cómodos en reposo. La actividad física habitual resulta en fatiga, palpitación, disnea o dolor de angina.
15	III	Sujetos con enfermedad cardíaca que resulta en limitación marcada de la actividad física. Están cómodos en reposo. La actividad menor que la habitual provoca fatiga, palpitación, disnea o dolor de angina.
	IV	Sujetos con enfermedad cardíaca que resulta en incapacidad para realizar cualquier actividad física sin molestias. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o del síndrome anginoso pueden presentarse incluso en reposo. Si se realiza alguna actividad física, se incrementan las molestias.

- La “enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica y/o insuficiencia cardíaca crónica” puede ser infarto del miocardio. La “enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica y/o insuficiencia cardíaca crónica” puede ser accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio anterior (TIA). La “enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica y/o insuficiencia cardíaca crónica” puede ser revascularización de arteria coronaria, carótida o periférica. La “enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica y/o insuficiencia cardíaca crónica” puede ser >50 % de estenosis en angiografía u otras imágenes de las arterias coronarias, carótidas o de las extremidades inferiores. La “enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica y/o insuficiencia cardíaca crónica” pueden ser antecedentes de cardiopatía coronaria sintomática documentada mediante prueba de esfuerzo físico positiva o cualquier imagenología del corazón o angina de pecho inestable con cambios en el ECG. La “enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica y/o insuficiencia cardíaca crónica” puede ser isquemia cardíaca asintomática documentada mediante prueba de imagenología nuclear positiva o prueba de esfuerzo o eco de estrés con dobutamina. La “enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica y/o insuficiencia cardíaca crónica” puede ser insuficiencia cardíaca crónica clase II-III según NYHA. La “enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica y/o insuficiencia cardíaca crónica” puede ser insuficiencia renal crónica, que ha alcanzado clínicamente una etapa correspondiente a una tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/1,73 m² por Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal (MDRD) o < 60 ml/min por la fórmula de Cockroft-Gault.
- En algunas modalidades el sujeto tiene un BMI de al menos 30 kg/m². El BMI (índice de masa corporal) es una medida de la grasa del cuerpo basada en la altura y el peso. La fórmula para el cálculo es BMI = (peso en kilogramos)/(altura en metros)². En algunas modalidades el sujeto tiene un BMI en el intervalo de 30-50 kg/m². En algunas modalidades el sujeto tiene un BMI de al menos 33 kg/m². En algunas modalidades el sujeto tiene un BMI de al menos 35 kg/m². En algunas modalidades el sujeto tiene un BMI de al menos 37 kg/m². En algunas modalidades el sujeto tiene un BMI de al menos 40 kg/m². En algunas modalidades el sujeto tiene un BMI de hasta 45 kg/m². En algunas modalidades el sujeto tiene un BMI de hasta 40 kg/m².
- En algunas modalidades el término “residencia” de un sujeto como se usa en la presente descripción se refiere a la jurisdicción en la cual dicho sujeto tiene registrada su dirección con las autoridades de dicha jurisdicción, por ejemplo Europa o Asia.
- En algunas modalidades el sujeto no tiene diabetes tipo 1. En algunas modalidades el sujeto no recibe la administración de un agonista de receptor de GLP-1 (exenatida u otro) o pramlintida o cualquier inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DDP-4) antes de iniciar la administración de liraglutida de acuerdo con la presente invención. En algunas modalidades el sujeto no recibe la administración de insulina diferente de insulina seleccionada del grupo que consiste en insulina de hagedorn protamina neutra humana (NPH), análogo de insulina de acción prolongada o insulina premezclada. En algunas modalidades, y en relación con una enfermedad intercurrente, el sujeto recibe administración de insulina a corto plazo diferente de la insulina seleccionada del grupo que consiste en insulina NPH humana, análogo de insulina de acción prolongada o insulina premezclada. La descompensación aguda del control glucémico que requiere intensificación inmediata del tratamiento para evitar complicaciones agudas de la diabetes (por ejemplo, cetoacidosis diabética) en los 3 meses anteriores. En algunas modalidades el sujeto no tiene un acontecimiento coronario o cerebrovascular agudo en los 14 días anteriores. En algunas modalidades el sujeto no recibe terapia de remplazo renal continua. En algunas modalidades el sujeto no tiene enfermedad hepática terminal. En algunas modalidades el sujeto no tiene insuficiencia cardíaca crónica IV según NYHA. En algunas modalidades el sujeto no tiene un trasplante anterior de órganos sólidos ni espera por un trasplante de órgano sólido. En algunas modalidades el sujeto no tiene familia o antecedentes personales de

neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) o carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC). En algunas modalidades el sujeto no tiene antecedentes personales de carcinoma medular de tiroides no familiar. En algunas modalidades el sujeto no tiene neoplasia maligna que requiere quimioterapia, cirugía, radiación o terapia paliativa en los 5 años anteriores. En algunas modalidades el sujeto tiene carcinoma de células escamosas intraepiteliales de la piel (enfermedad de Bowen) tratado con 5-fluorouracilo (5FU) tópico y sujetos con cáncer de piel de células basales.

5 Liraglutida

10 La liraglutida es el agonista del receptor de GLP-1 Arg34,Lys26-(N-épsilon-(gamma-L-glutamil(N-alfa-hexadecanoil))-GLP-1(7-37). La liraglutida puede prepararse como se describió en el Ejemplo 37 del documento núm. WO98/08871.

15 Composición farmacéutica

15 La liraglutida puede administrarse en la forma de una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede comprender liraglutida en una concentración de 0,1 mg/ml a 100 mg/ml. En algunas modalidades la composición farmacéutica comprende 0,01-50 mg o 0,01-20 mg o 0,01-10 mg/ml de liraglutida. En algunas modalidades la composición farmacéutica comprende 1-20 mg/ml de liraglutida.

20 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo seleccionados del grupo que consiste en sistema tampón, conservante, agente de tonicidad, agente quelante, estabilizador y tensioactivo. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tal como uno o más seleccionados del grupo que consiste en un tampón, un agente isotónico y un conservante. En la técnica se conoce la formulación de ingredientes farmacéuticamente activos con diversos excipientes, ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (por ejemplo, 19na edición (1995) y cualquiera de las ediciones posteriores). El término "excipiente" se refiere, en un sentido amplio, a cualquier componente diferente del (de los) ingrediente(s) terapéutico(s) activo(s), por ejemplo, liraglutida. El excipiente puede ser una sustancia inerte, una sustancia inactiva, y/o una sustancia no activa medicinalmente.

30 En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un tampón fosfato, tal como un tampón fosfato sódico, por ejemplo fosfato disódico. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un agente isotónico, tal como propilenglicol. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende un conservante, tal como fenol.

35 La composición farmacéutica puede estar en forma de una solución o una suspensión. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es una composición acuosa, tal como una solución acuosa o una suspensión acuosa. El término "composición acuosa" se define como una composición que comprende al menos 50 % p/p de agua. Igualmente, el término "solución acuosa" se define como una solución que comprende al menos 50 % p/p de agua y el término "suspensión acuosa" se define como una suspensión que comprende al menos 50 % p/p de agua. Una composición acuosa puede comprender al menos 50 % p/p de agua, o al menos 60 %, 70 %, 80 % o incluso al menos 90 % p/p de agua. En algunas modalidades la composición farmacéutica tiene un pH en el intervalo de 7,5-9,0.

45 En algunas modalidades la liraglutida se administra en la forma de una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 1-20 mg/ml de liraglutida, aproximadamente 2-15 mM de tampón fosfato, aproximadamente 2-25 mg/ml de propilenglicol, aproximadamente 1-18 mg/ml de fenol y tiene un pH en el intervalo de 7,5-9,0. En algunas modalidades la liraglutida se administra en la forma de una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 6 mg/ml de liraglutida, aproximadamente 1,42 mg/ml de fosfato disódico dihidratado, aproximadamente 14,0 mg/ml de propilenglicol, aproximadamente 5,5 mg/ml de fenol y tiene un pH de aproximadamente 8,15. En algunas modalidades la liraglutida se administra en la forma de una composición farmacéutica que comprende 6 mg/ml de liraglutida, 1,42 mg/ml de fosfato disódico dihidratado, 14,0 mg/ml de propilenglicol, 5,5 mg/ml de fenol y tiene un pH de 8,15.

55 Régimen de administración

La liraglutida puede administrarse en una cantidad terapéuticamente efectiva, tal como una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar la diabetes tipo 2. La cantidad terapéuticamente efectiva de liraglutida puede evaluarse por un médico. La dosificación de liraglutida puede estar en el intervalo de 0,1 a 10 mg.

60 La liraglutida puede administrarse una vez al día. En algunas modalidades la liraglutida se administra una vez al día en cualquier momento del día. En algunas modalidades la dosificación diaria de liraglutida está en el intervalo de 0,4 a 4,0 mg, tal como en el intervalo de 0,4 a 2,0 mg. En algunas modalidades la dosificación diaria de liraglutida se selecciona del grupo que consiste en 0,6, 1,2 y 1,8 mg. En algunas modalidades la dosificación diaria de liraglutida es 3,0 mg.

En algunas modalidades el término "tratamiento crónico" como se usa en la presente descripción con referencia a la liraglutida significa la administración en una cantidad y frecuencia para proporcionar un efecto terapéutico. En algunas modalidades el término "tratamiento crónico" como se usa en la presente descripción con referencia a la liraglutida significa la administración una vez al día de 0,4-4,0 mg, tal como 0,6, 1,2 o 1,8 mg, de liraglutida.

- 5 La liraglutida puede administrarse a través de administración parenteral, por ejemplo, inyección subcutánea. La liraglutida puede administrarse mediante el uso de un inyector de pluma, tal como un inyector de pluma desecharable de 3 ml.
- 10 A menos que se indique de otra forma, los intervalos en la presente descripción incluyen sus puntos finales. En algunas modalidades, el término "un/uno" significa "uno o más". En algunas modalidades, y a menos que se indique de otra forma en la descripción, los términos presentados en forma singular incluyen además la situación en plural. En la presente descripción, el término "aproximadamente" significa $\pm 10\%$ del valor al que se hace referencia, e incluye el valor.
- 15 **Ejemplos**

Lista de Abreviaturas

- 20 MACE: Complicación cardiovascular grave
HbA_{1c}: Hemoglobina glicosilada
GLP-1: Peptido similar al glucagón 1
BMI: Índice de masa corporal
N: Cantidad de sujetos
- 25 CV: Cardiovascular
OAD: Fármaco antidiabético oral
TIA: Accidente isquémico transitorio
CI: Intervalo de confianza
CKD-EPI: Colaboración de Epidemiología de Enfermedades Renales Crónicas
- 30 MDRD: modificación de dieta en la enfermedad renal
MI: Infarto del miocardio.
UAP: Angina de pecho inestable.

Ensayo clínico: Materiales y métodos

- 35 Se llevó a cabo un ensayo a largo plazo, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con 9340 sujetos humanos con tratamiento durante al menos 3,5 años y hasta 5 años por sujeto; y este ensayo se refiere a la incidencia de acontecimientos cardiovasculares en sujetos humanos adultos con diabetes tipo 2 que estaban en alto riesgo de acontecimientos cardiovasculares, que incluyen tales sujetos con enfermedad cardiovascular existente. El objetivo principal de este ensayo fue determinar el efecto a largo plazo del tratamiento con liraglutida en comparación con el placebo sobre acontecimientos cardiovasculares en sujetos con diabetes tipo 2. El objetivo secundario fue evaluar la eficacia y la seguridad con respecto a los acontecimientos clínicamente importantes u otros parámetros sustitutos del tratamiento con liraglutida en comparación con el placebo en adultos con diabetes tipo 2 que tenían un alto riesgo de acontecimientos cardiovasculares. Todos los criterios de valoración del ensayo se recolectaron y evaluaron a lo largo de todo el ensayo. Los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos fueron los descritos en la Tabla 2. Las características del sujeto, el perfil de riesgo cardiovascular, la función renal, la medicación cardiovascular y los regímenes del tratamiento antidiabético de los sujetos aleatorizados al inicio fueron los que se muestran en las Tablas 3a-e. La duración total del ensayo se planificó como 18 meses del período de reclutamiento seguido de 42 meses de tratamiento a partir del último sujeto aleatorizado. El ensayo comenzó con un período abierto de prueba de dos semanas con placebo, después de lo cual los sujetos se aleatorizaron de forma 1:1 para recibir liraglutida o placebo como complemento de su tratamiento de atención estándar (SOC). El tratamiento SOC del sujeto fue como se muestra en la Tabla 4. Después de la aleatorización, el tratamiento con liraglutida o placebo fue doble ciego durante todo el ensayo. Los sujetos comenzaron con 0,6 mg de liraglutida o placebo. El término "placebo" como se usa en la presente descripción se refiere a una formulación idéntica a la formulación de liraglutida excepto que no comprende liraglutida y el placebo se administró en el volumen usado en la dosificación de liraglutida equivalente. El aumento de la dosis de liraglutida o placebo pasó a 1,2 mg después de una semana seguido del aumento de la dosis a 1,8 mg después de una semana. Después del aumento de la dosis, el 95 % de los sujetos recibieron 1,8 mg de liraglutida o placebo, el 5 % de los sujetos recibieron 1,2 mg de liraglutida o placebo y el 5 % de los sujetos recibieron 0,6 mg de liraglutida o placebo. El período de aumento de la dosis podría extenderse si fuera necesario en vista de la tolerancia de un sujeto al producto de prueba (es decir, liraglutida o placebo). La dosificación podría reducirse en cualquier momento en el ensayo si se requiere por la tolerancia del sujeto al producto de ensayo. Los sujetos recibieron liraglutida o placebo mediante administración subcutánea una vez al día además del tratamiento estándar del sujeto a una dosis máxima de 1,8 mg de liraglutida o placebo. La inyección subcutánea se realizó en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Las formulaciones se administraron en la forma de una solución acuosa que comprende liraglutida o placebo, ambas mediante el uso de un inyector de pluma desecharable de 3 ml. Este inyector de pluma fue idéntico para las administraciones de liraglutida

y placebo. Esta solución acuosa contenía 6,0 mg/ml de liraglutida, 1,42 mg/ml de fosfato disódico dihidratado, 14,0 mg/ml de propilenglicol, 5,5 mg/ml de fenol y tenía un pH de 8,15. La liraglutida puede prepararse como se describió en el documento WO98/08871.

- 5 El término "inicial" en la presente descripción (por ejemplo, usado como parte de "características iniciales" o "perfil de riesgo cardiovascular inicial") puede referirse al nivel de un determinado parámetro (por ejemplo, nivel de HbA1c) mediante la determinación realizada en relación con la visita médica en el momento de la aleatorización del sujeto. En algunas modalidades el término inicial se refiere a un parámetro antes de iniciar la administración de liraglutida, por ejemplo, los antecedentes de un determinado acontecimiento en un sujeto.
- 10 Los resultados de este ensayo pueden presentarse en la presente descripción como una cantidad o fracción de sujetos que experimentan un acontecimiento. Alternativamente, los resultados de este ensayo pueden presentarse con razones de riesgo estimadas en un modelo de riesgo proporcional de Cox, que es el modelo estadístico estándar usado para estimar el tiempo hasta un acontecimiento. El término "relación de riesgos instantáneos" (referido además como "HR") como se usa en la presente descripción significa la relación de riesgo instantáneo de experimentar un acontecimiento cuando se administra liraglutida en comparación con placebo, que son los dos tratamientos en este ensayo. Un límite superior del intervalo de confianza (CI) de 95 % para la HR menor que 1,00 significa que la relación de tratamiento estimada entre liraglutida y placebo con respecto al acontecimiento de interés es estadísticamente significativa a favor de la liraglutida en un nivel de significancia de 5 %. Un nivel de significancia de 5 % es el nivel estándar para investigar la significancia en ensayos clínicos. Por ejemplo, un valor de HR de 0,78 para el tiempo hasta la primera muerte CV con un CI de 95 % de (0,66; 0,94) significa que la liraglutida proporciona una reducción del riesgo estimada de 22 % de experimentar muerte CV en cualquier momento dado en comparación con el placebo y esta reducción del riesgo es estadísticamente significativa porque 0,94 es menor que 1,00.
- 15
- 20
- 25 "Muerte cardiovascular" (referida además como "muerte CV") se registró en el caso de muerte, en donde la causa de muerte se seleccionó del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular o desconocida.

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de sujetos (todos los criterios de inclusión se cumplieron para los sujetos elegibles; uno o más criterios de exclusión se cumplieron para los sujetos a excluir, sin embargo, 150 pacientes violaron al menos un criterio de inclusión o exclusión)

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
5	<ul style="list-style-type: none"> • Hombres o mujeres con diabetes tipo 2 • Edad \geq 50 años en la selección y enfermedad cardiovascular concomitante, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica y/o insuficiencia cardíaca crónica seleccionada del grupo que consiste en: a) infarto del miocardio anterior; b) accidente cerebrovascular anterior o accidente isquémico transitorio anterior (TIA); c) revascularización anterior de arteria coronaria, carótida o periférica; d) $>50\%$ de estenosis en angiografía u otra imagenología de las arterias coronarias, carótidas o de las extremidades inferiores; e) antecedentes de cardiopatía coronaria sintomática documentada mediante prueba de esfuerzo físico positiva o cualquier imagenología del corazón, o angina de pecho inestable con cambios en el ECG (electrocardiograma); f) isquemia cardíaca asintomática documentada mediante prueba de imagen nuclear positiva o prueba de esfuerzo o eco de estrés con dobutamina; g) insuficiencia cardíaca crónica clases II-III según NYHA; y h) insuficiencia renal crónica, que alcanzó clínicamente una etapa correspondiente a una tasa de filtración glomerular $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ por modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD) o $< 60 \text{ ml/min}$ por la fórmula de Cockcroft-Gault; en donde "antes" se refiere a antes del inicio de la administración de liraglutida; O edad ≥ 60 años en la selección y otros factores de riesgo especificados de enfermedad vascular seleccionados del grupo que consiste en: a) microalbuminuria o proteinuria; b) hipertensión y/o hipertrofia del ventrículo izquierdo mediante ECG o imagenología; c) disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo mediante imagenología; y d) índice tobillo/brazo $<0,9$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes tipo 1 • Uso de un agonista del receptor de GLP-1 (exenatida, liraglutida u otro) o pramlintida o cualquier inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DDP-4) en los 3 meses anteriores a la selección (inicio del ensayo) • Uso de insulina diferente de la insulina hagedorn protamina neutra humana (NPH) o análogo de insulina de acción prolongada o insulina premezclada en los 3 meses anteriores a la selección. Se permitió el uso a corto plazo de otros tipos de insulina durante este período en relación con enfermedades intercurrentes, a criterio del investigador • Descompensación aguda del control glucémico que requiere intensificación inmediata del tratamiento para evitar complicaciones agudas de la diabetes (por ejemplo, cetoacidosis diabética) en los 3 meses anteriores • Un acontecimiento coronario o cerebrovascular agudo en los 14 días anteriores • Terapia actual de remplazo renal continuo • Enfermedad hepática en etapa terminal • Insuficiencia cardíaca crónica IV según NYHA • Un trasplante previo de órgano sólido o en espera de un trasplante de órgano sólido • Antecedentes familiares o personales de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2) o carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC) • Antecedentes personales de carcinoma medular de tiroides no familiar • Neoplasia maligna que requiere quimioterapia, cirugía, radiación o terapia paliativa en los últimos 5 años. Los sujetos con carcinoma de células escamosas intraepiteliales de la piel (enfermedad de Bowen) tratados con 5-fluorouracilo (5FU) tópico y los sujetos con cáncer de piel de células basales se dejaron participar en el ensayo
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c $\geq 7,0\%$ en la selección • Virgen a fármaco antidiabético o tratado con uno o más fármacos antidiabéticos orales (OAD) o tratado con insulina NPH humana o análogo de insulina de acción prolongada o insulina premezclada, sola o en combinación con los OAD 	
50		
55		
60		
65		

Tabla 3a. Características iniciales

	Liraglutida	Placebo
Cantidad de sujetos	4668	4672
Sexo masculino, N (%)	3011 (64,5)	2992 (64,0)
Edad, años	64,2	64,4
Duración de la diabetes, años	12,8	12,9
HbA _{1c} , %	8,7	8,7
BMI, kg/m ²	32,5	32,5
Peso corporal, kg	91,9	91,6
Presión arterial sistólica, mmHg	135,9	135,9
Presión arterial diastólica, mmHg	77,2	77,0
Insuficiencia cardíaca*, N (%)	832 (17,8)	821 (17,6)

Conjunto de análisis completo; los datos son la media a menos que se indique de cualquier otra manera. *: La insuficiencia cardíaca incluye las clases I, II y III de la NYHA. %: proporción de sujetos. BMI: índice de masa corporal. HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada. NYHA: Asociación del Corazón de Nueva York.

Tabla 3b. Perfil de riesgo cardiovascular al inicio

	Liraglutida		Placebo	
	N	%	N	%
Cantidad de sujetos	4668		4672	
Edad ≥50 años y enfermedad CV estabilizada	3815	81,7	3749	80,2
Infarto del miocardio anterior	1464	31,4	1400	30,0
Accidente cerebrovascular anterior o TIA anterior	730	15,6	777	16,6
Revacularización arterial anterior	1766	37,8	1719	36,8
>50 % de estenosis en angiografía	1188	25,4	1191	25,5
Antecedentes documentados de cardiopatía coronaria sintomática	412	8,8	406	8,7
Isquemia cardíaca asintomática documentada	1241	26,6	1231	26,3
Insuficiencia cardíaca crónica II o III según NYHA	653	14,0	652	14,0
Insuficiencia renal crónica	1185	25,4	1122	24,0
Edad ≥60 años y factores de riesgo para la enfermedad CV	853	18,3	923	19,8
Microalbuminuria o proteinuria	504	10,8	560	12,0
Hipertensión o hipertrofia del ventrículo izquierdo	249	5,3	253	5,4
Disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo	204	4,4	191	4,1
Índice tobillo/brazo <0,9	126	2,7	134	2,9

Conjunto de análisis completo. *La insuficiencia renal crónica se definió como que ha alcanzado clínicamente una etapa correspondiente a una eGFR < 60 ml/min/1,73 m² por MDRD o <60 ml/min por la fórmula de Cockcroft-Gault, informada a criterio del investigador. %: proporción de sujetos. eGFR: tasa de filtración glomerular estimada. MDRD: modificación de dieta en la enfermedad renal. N: cantidad de sujetos. NYHA: Asociación del Corazón de Nueva York. TIA: accidente isquémico transitorio.

60

65

Tabla 3c. Función renal inicial

	Liraglutida		Placebo	
	N	%	N	%
Cantidad de sujetos	4668	100,0	4672	100,0
Función renal normal (eGFR ≥90)	1620	34,7	1655	35,4
Insuficiencia renal leve (eGFR 60–89)	1932	41,4	1975	42,3
Insuficiencia renal moderada (eGFR 30–59)	999	21,4	935	20,0
Insuficiencia renal grave (eGFR <30)	117	2,5	107	2,3

Conjunto de análisis completo. TFGe (ml/min/1,73 m²) según la fórmula MDRD. %: proporción de sujetos. eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; MDRD: modificación de la dieta en caso de enfermedad renal. N: cantidad de sujetos.

Tabla 3d. Medicación cardiovascular al inicio

	Liraglutida		Placebo	
	N	%	N	%
Cantidad de sujetos	4668		4672	
Terapia antihipertensiva	4322	92,6	4299	92,0
Bloqueadores beta	2649	56,7	2524	54,0
Bloqueadores de canales de calcio	1531	32,8	1477	31,6
Inhibidores de ACE y ARB	3898	83,5	3833	82,0
Otros	468	10,0	452	9,7
Diuréticos	1950	41,8	1949	41,7
Diuréticos del asa	823	17,6	833	17,8
Otros	1405	30,1	1392	29,8
Fármacos reductores de lípidos	3554	76,1	3511	75,1
Estatinas	3395	72,7	3334	71,4
Otros	655	14,0	676	14,5
Inhibidores de agregación plaquetaria	3203	68,6	3119	66,8
Ácido acetilsalicílico	2975	63,7	2899	62,1
Otros	718	15,4	743	15,9
Otro medicamento antitrombótico	309	6,6	314	6,7

Conjunto de análisis completo. A 83 sujetos les faltaba la fecha de inicio del fármaco, estos se asumieron que estaban en tratamiento al inicio. %: proporción de sujetos. ACE: enzima convertidora de angiotensina. ARB: bloqueador del receptor de angiotensina. N: cantidad de sujetos.

55

60

65

Tabla 3e. Regímenes de tratamientos antidiabéticos al inicio

	Liraglutida		Placebo	
	N	%	N	%
Cantidad de sujetos	4668		4672	
Virgen a la insulina	2633	56,4	2548	54,5
No en tratamiento*	196	4,2	170	3,6
solo los OAD	2437	52,2	2378	50,9
Tratamiento con insulina	2035	43,6	2124	45,5
Solo insulina	361	7,7	376	8,0
Insulina + los OAD	1674	35,9	1748	37,4

Conjunto de análisis completo. *: Incluye sujetos sin insulina/OAD y sujetos sin tratamiento farmacológico. %: proporción de sujetos. N: cantidad de sujetos. OAD: fármaco antidiabético oral.

Tabla 4. Directrices de estándares de cuidado para los sujetos en este ensayo

Parámetro	Directrices de estándares de cuidado
Glucosa en Sangre	HbA1c ≤7,0 % (individualizado dependiendo del paciente). Si >7,0 %, medición adicional de HbA1c después de 3 m. Si HbA1c aún era >7,0 %, el tratamiento se intensificó para alcanzar el objetivo si corresponde.
Terapia	Las modificaciones del estilo de vida y la metformina se consideran una terapia fundamental en la mayoría de los países de esta prueba
Intensificación	Terapia complementaria: tiazolidinodionas, sulfonilureas, inhibidores de la α-glucosidasa, de acuerdo con marcadores locales (los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y otras terapias basadas en incretina no se permitieron). La terapia con insulina debe basarse en una práctica local, que incluye basal, basal/bolo, premezcla y bolo a la hora de la comida (SIT).
Presión sanguínea	Objetivo: 130/80 mm Hg.
Terapia antihipertensiva	Primera línea: Inhibidores de ACE o ARB. Basado en las necesidades individuales del paciente: Bloqueadores de Ca ²⁺ , diuréticos, otros.
Objetivos y terapia de lípidos	LDL <100 mg/dl (<70 mg/dl en pacientes con acontecimientos cardiovasculares anteriores). Estatinas recomendadas para todos los pacientes. Terapia de segunda línea a criterio del investigador.
Terapia antiplaquetaria	Aspirina o clopidogrel (si no es tolerante a la aspirina) para pacientes con acontecimientos cardiovasculares anteriores (infarto del miocardio, accidente cerebrovascular o revascularización).

55

60

65

Resultados: Efectos cardiovasculares de la liraglutida

Los resultados cardiovasculares de este ensayo se muestran en las Tablas 5-11 y las Figuras 1-7.

- 5 Tabla 5. Primera MACE seleccionada del grupo que consiste en muerte cardiovascular, MI no mortal y accidente cerebrovascular no mortal, así como también su composición

	Relación de riesgos instantáneos (IC de 95 %)	Liraglutida		Placebo	
		N	%	N	%
10	Cantidad de sujetos (FAS)	4668		4672	
15	Primera MACE* 0,87 (0,78; 0,97) [p = 0,006 para superioridad]	607	13,0	692	14,8
20	Muerte CV	180		225	
25	MI no mortal	275		304	
30	Accidente cerebrovascular no mortal	152		163	

Prueba unilateral para HR. Modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado para el tratamiento. El análisis incluye sujetos con una primera MACE, según se definió, entre la fecha de aleatorización y la fecha de seguimiento; los sujetos sin un acontecimiento son objeto de censura estadística en el momento del último contacto (teléfono o visita); los acontecimientos que ocurren antes de la aleatorización no se usan para definir el primer acontecimiento.

*: En esta tabla MACE se selecciona del grupo que consiste en muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular no mortal y MI no mortal. Conjunto de análisis completo (FAS). %: proporción de sujetos.

Tabla 6. Primera MACE seleccionada del grupo que consiste en muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular no mortal, infarto del miocardio no mortal, hospitalización por angina de pecho inestable, revascularización coronaria y hospitalización por insuficiencia cardíaca así como también su composición

	Relación de riesgos instantáneos (CI de 95 %)	Liraglutida		Placebo	
		N	%	N	%
35	Cantidad de sujetos (FAS)	4668	100	4672	100
40	Primera MACE* 0,88 (0,81 ; 0,96)	947	20,3	1061	22,7
45	Componentes de la primera MACE*				
50	Muerte cardiovascular	141		182	
55	Accidente cerebrovascular no mortal	238		257	
60	MI no mortal	140		152	
65	Hospitalización por UAP	104		96	
70	Revascularización coronaria	162		190	
75	Hospitalización por insuficiencia cardíaca	162		184	

Prueba unilateral para HR. Modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado para el tratamiento. El análisis incluye sujetos con una primera MACE, según se definió, entre la fecha de aleatorización y la fecha de seguimiento; los sujetos sin un acontecimiento son objeto de censura estadística en el momento del último contacto (teléfono o visita); los acontecimientos que ocurren antes de la aleatorización no se usan para definir el primer acontecimiento. *: En esta tabla MACE se selecciona del grupo que consiste en muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular no mortal, MI no mortal, hospitalización por UAP, revascularización coronaria y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Conjunto de análisis completo (FAS). %: proporción de sujetos.

60

65

Tabla 7. MACE seleccionado del grupo que consiste en muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular no mortal, infarto del miocardio no mortal, hospitalización por angina de pecho inestable, revascularización coronaria y hospitalización por insuficiencia cardíaca así como también tiempo hasta el primer acontecimiento en cada miembro enumerado de este grupo

	Relación de riesgos instantáneos (CI de 95 %)	Liraglutida		Placebo	
		N	%	N	%
Cantidad de sujetos (FAS)		4668	100	4672	100
Primera MACE*	0,88 (0,81 ; 0,96)	947	20,3	1061	22,7
Componentes individuales de MACE total*					
Muerte cardiovascular	0,78 (0,66 ; 0,94)	218	4,7	276	5,9
Accidente cerebrovascular no mortal	0,89 (0,72 ; 1,11)	159	3,4	177	3,8
MI no mortal	0,88 (0,75 ; 1,03)	281	6,0	317	6,8
Hospitalización por UAP	0,98 (0,76 ; 1,26)	122	2,6	124	2,7
Revascularización coronaria	0,91 (0,80 ; 1,04)	405	8,7	441	9,4
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	0,87 (0,73; 1,05)	218	4,7	248	5,3

Conjunto de análisis completo (FAS). Modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado para el tratamiento. *:

En esta tabla MACE se selecciona del grupo que consiste en muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular no mortal, MI no mortal, hospitalización por UAP, revascularización coronaria y hospitalización por insuficiencia cardíaca. %: proporción de sujetos. N: cantidad de sujetos.

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 8. Tiempo hasta la primera MACE seleccionada del grupo que consiste en muerte cardiovascular, MI no mortal y accidente cerebrovascular no mortal y subgrupos de estos

Factor	N	%	Relación de riesgos instantáneos (CI de 95 %)
Primera MACE*	9340	13,9	0,87 (0,78 ; 0,97)
Sexo			
Femenino	3337	11,7	0,88 (0,72 ; 1,08)
Masculino	6003	15,1	0,86 (0,76 ; 0,98)
Edad			
Adultos (<60 años)	2321	13,2	0,78 (0,62 ; 0,97)
Ancianos (≥60 años)	7019	14,1	0,90 (0,80 ; 1,02)
Región			
Europa	3631	13,3	0,82 (0,69** ; 0,98)
Norteamérica	2847	15,0	1,01 (0,84 ; 1,22)
Asia	711	8,6	0,62 (0,37 ; 1,04)
Resto del mundo	2151	15,2	0,83 (0,67** ; 1,03)
Raza			
Blanca	7238	14,3	0,91 (0,80 ; 1,02)
Negra o afroamericana	777	13,6	0,87 (0,59 ; 1,27)
Asiática	936	10,3	0,70 (0,46 ; 1,04)
Otros	389	16,2	0,61 (0,37 ; 1,00)
Origen étnico			
Hispano o Latino	1134	13,6	0,74 (0,54 ; 1,02)
No Hispánico o Latino	8206	14,0	0,89 (0,79 ; 1,00)
BMI			
≤30 kg/m ²	3574	14,0	0,96 (0,81 ; 1,15)
>30 kg/m ²	5757	13,8	0,82 (0,71 ; 0,94)
HbA_{1c}			
≤8,3 %	4768	13,0	0,90 (0,77 ; 1,05)
>8,3 %	4571	14,9	0,84 (0,72 ; 0,98)
Duración de la diabetes			
≤11 años	4429	13,1	0,82 (0,70 ; 0,97)
>11 años	4892	14,6	0,91 (0,78 ; 1,05)
Riesgo cardiovascular			
Edad ≥50 años y enfermedad CV estabilizada	7564	15,3	0,83 (0,74 ; 0,96)***
Edad ≥60 años y factores de riesgo para la enfermedad CV	1776	7,9	1,18 (0,84 ; 1,64)****
Insuficiencia cardíaca crónica			
Sí	1305	17,7	0,94 (0,72 ; 1,21)
No	8035	13,3	0,86 (0,76 ; 0,96)
Terapia antidiabética*			
1 OAD	1820	12,3	0,75 (0,58 ; 0,98)
>1 OAD	2995	12,9	0,96 (0,79 ; 1,17)
Insulina y ≥ 1 OAD	3419	14,1	0,88 (0,74 ; 1,06)
Insulina, sin OAD	739	21,1	0,87 (0,63 ; 1,19)
Ninguna	367	14,2	0,72 (0,42 ; 1,24)
eGFR-MDRD			
eGFR <60	1883	17,7	0,80 (0,64 ; 0,99)
eGFR ≥60	7262	12,7	0,90 (0,79 ; 1,02)
eGFR-MDRD			
eGFR <30	188	23,9	0,68 (0,37 ; 1,24)
eGFR ≥30	9145	13,7	0,88 (0,79 ; 0,98)
eGFR-CKD-EPI			
eGFR <60	1719	18,9	0,75 (0,60 ; 0,93)
eGFR ≥60	7422	12,5	0,90 (0,80 ; 1,03)
eGFR-CKD-EPI			
eGFR <30	192	22,4	0,85 (0,46 ; 1,55)
eGFR ≥30	9141	13,7	0,87 (0,78 ; 0,97)

Tabla 9. Tiempo hasta la primera MACE seleccionada del grupo que consiste en muerte cardiovascular, MI no mortal y accidente cerebrovascular no mortal y subgrupos adicionales de estos

Factor	Relación de riesgos instantáneos (CI de 95 %)
Primera MACE*	0,87 (0,78 ; 0,97)
Perfil del sujeto al inicio	
Sujetos con enfermedad vascular establecida y ≥ 60 años de edad	0,85 (0,75 ; 0,98)
Sujetos con factores de riesgo de enfermedad vascular y ≥ 60 años de edad	1,18 (0,84 ; 1,64)
HbA_{1c}	
<9,0 %	0,89 (0,78; 1,03)
$\geq 9,0$ %	0,83 (0,69 ; 0,98)
HbA_{1c}	
<8,4 %	0,90 (0,77 ; 1,05)
$\geq 8,4$ %	0,84 (0,72 ; 0,98)
HbA_{1c}	
<10,8 %	0,87 (0,77 ; 0,98)
$\geq 10,8$ %	0,85 (0,63 ; 1,13)
eGFR-MDRD	
eGFR <30	0,86 (0,49; 1,50)
eGFR ≥ 30 a ≤ 59	0,69 (0,55; 0,86)
eGFR >59	0,94 (0,82; 1,06)
eGFR-MDRD	
eGFR <40	0,68 (0,48 ; 0,96)**
eGFR ≥ 40 a <50	0,87 (0,62 ; 1,23)***
eGFR ≥ 50	0,89 (0,78 ; 1,00)****
BMI	
<30,4 kg/m ²	0,95 (0,80 ; 1,13)
$\geq 30,4$ kg/m ²	0,82 (0,71 ; 0,94)
BMI	
<33,0 kg/m ²	0,88 (0,76 ; 1,01)
$\geq 33,0$ kg/m ²	0,86 (0,72 ; 1,02)

Modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado para el tratamiento. Sin ajuste para pruebas múltiples. *: En esta tabla MACE se selecciona del grupo que consiste en muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular no mortal y MI no mortal. **: El resultado actualizado es 0,64 (0,45 ; 0,92). ***: El resultado actualizado es 0,87 (0,61 ; 1,25). ****: El resultado actualizado es 0,89 (0,79; 1,01).

Tabla 10. Tiempo hasta la muerte por todas las causas, muerte CV y muerte no relacionada a CV

	Relación de riesgos instantáneos (CI de 95 %)	Liraglutida		Placebo	
		N	%	N	%
Cantidad de sujetos		4668	100,0	4672	100,0
Muerte por todas las causas	0,85 (0,74 ; 0,97)	379	8,1	445	9,5
Muerte CV	0,78 (0,66 ; 0,94)	218	4,7	276	5,9
Muerte CV no relacionada	0,95 (0,76 ; 1,17)	161	3,5	169	3,6

Conjunto de análisis completo. Tiempo hasta la muerte por todas las causas, muerte CV y muerte CV no relacionada. Modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado para el tratamiento. El análisis incluye acontecimientos entre la fecha de aleatorización y la fecha de seguimiento. Los sujetos sin un acontecimiento fueron objeto de censura estadística en el momento del último contacto (teléfono o visita). %: proporción de sujetos. N: cantidad de sujetos.

5 Tabla 11. Tiempo hasta la muerte CV que excluye la muerte por causa desconocida (es decir, solo la muerte clínicamente documentada ocurre a partir de una causa CV)

	Relación de riesgos instantáneos (CI de 95 %)
muerte CV que excluye la muerte por causa desconocida	0,75 (0,61 ; 0,93)

10 Conjunto de análisis completo. Tiempo hasta la muerte CV que excluye la muerte por causa desconocida. Modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado para el tratamiento. El análisis incluye acontecimientos entre la fecha de aleatorización y la fecha de seguimiento. Los sujetos sin un acontecimiento fueron objeto de censura estadística en el momento del último contacto (teléfono o visita).

15 Aunque determinadas características de la invención se han ilustrado y descrito en la presente descripción, muchas modificaciones, sustituciones, cambios y equivalentes serán evidentes para los expertos en la técnica. Por lo tanto, debe entenderse que las reivindicaciones anexas pretenden cubrir todas esas modificaciones y cambios siempre que caigan dentro de la invención.

20

REIVINDICACIONES

1. Liraglutida para el uso en la reducción del desarrollo de una complicación cardiovascular grave (MACE) en un sujeto humano que tiene diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, que comprende administrar liraglutida en una cantidad terapéuticamente efectiva a un sujeto que lo necesita, y en donde dicha MACE es muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal.
- 5 2. Liraglutida para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha MACE es muerte cardiovascular.
- 10 3. Liraglutida para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la liraglutida se administra en forma de una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 4. Liraglutida para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicha composición consiste en liraglutida y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 5 5. Liraglutida para el uso de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en donde la composición farmacéutica es para inyección subcutánea.
- 20 6. Liraglutida para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho sujeto tiene al menos 50 años de edad.
7. Liraglutida para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde a dicho sujeto se le administra medicación cardiovascular.
- 25 8. Liraglutida para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el uno o más excipientes se seleccionan de un sistema tampón, conservante, agente de tonicidad, agente quelante, estabilizador y tensioactivo.
- 30 9. Liraglutida para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1-20 mg/ml de liraglutida, aproximadamente 2-15 mM de tampón fosfato, aproximadamente 2-25 mg/ml de propilenglicol, aproximadamente 1-18 mg/ml de fenol y tiene un pH en el intervalo de 7,5-9,0.
- 35 10. Liraglutida para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica que comprende aproximadamente 6 mg/ml de liraglutida, aproximadamente 1,42 mg/ml de fosfato disódico dihidratado, aproximadamente 14,0 mg/ml de propilenglicol, aproximadamente 5,5 mg/ml de fenol y tiene un pH de aproximadamente 8,15.
- 40 11. Liraglutida para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica es una solución para inyección mediante el uso de un inyector de pluma.
12. Liraglutida para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el inyector de pluma es un inyector de pluma desechable de 3 ml.
- 45 13. Liraglutida para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición farmacéutica es para administración una vez al día.
- 50 14. Liraglutida para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dosis diaria de dicha liraglutida se selecciona del grupo que consiste en 0,6, 1,2 y 1,8 mg.

Tiempo hasta la primera MACE – análisis estadístico primario

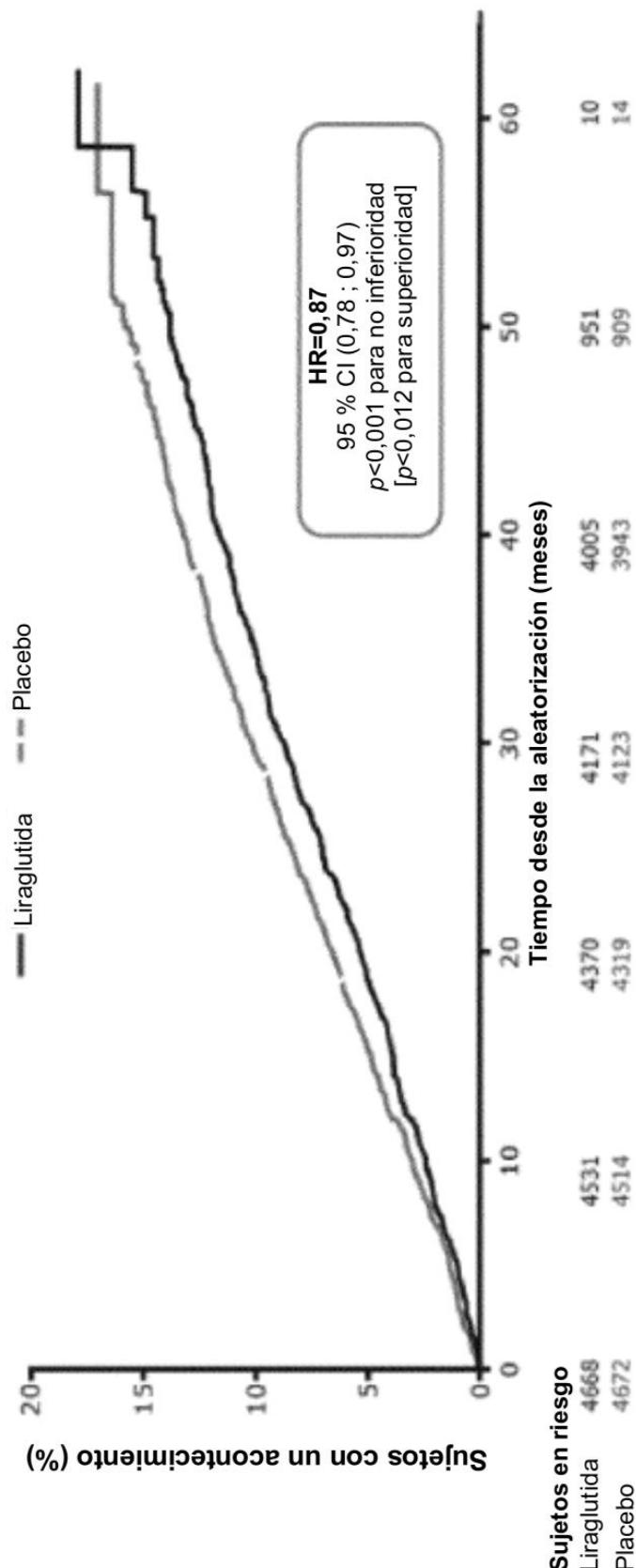
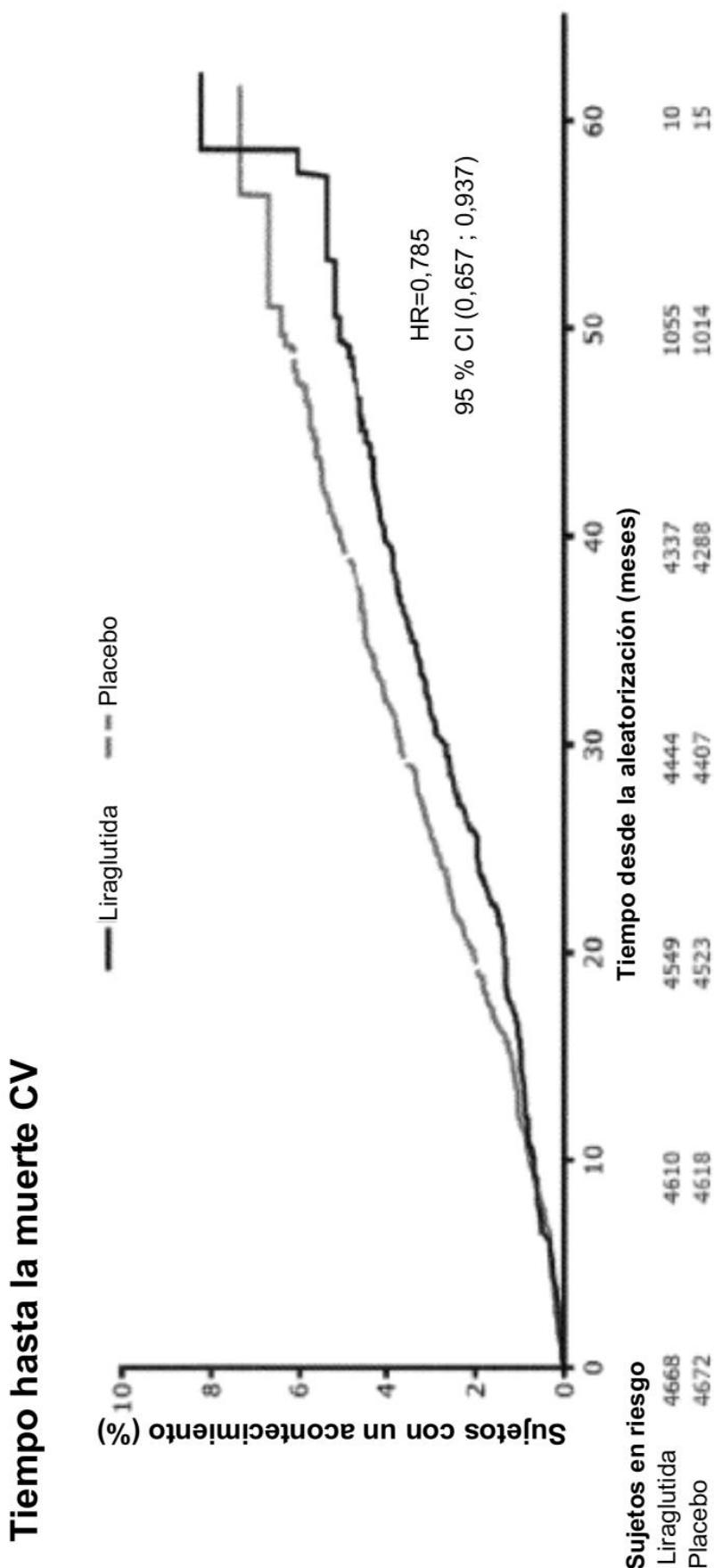
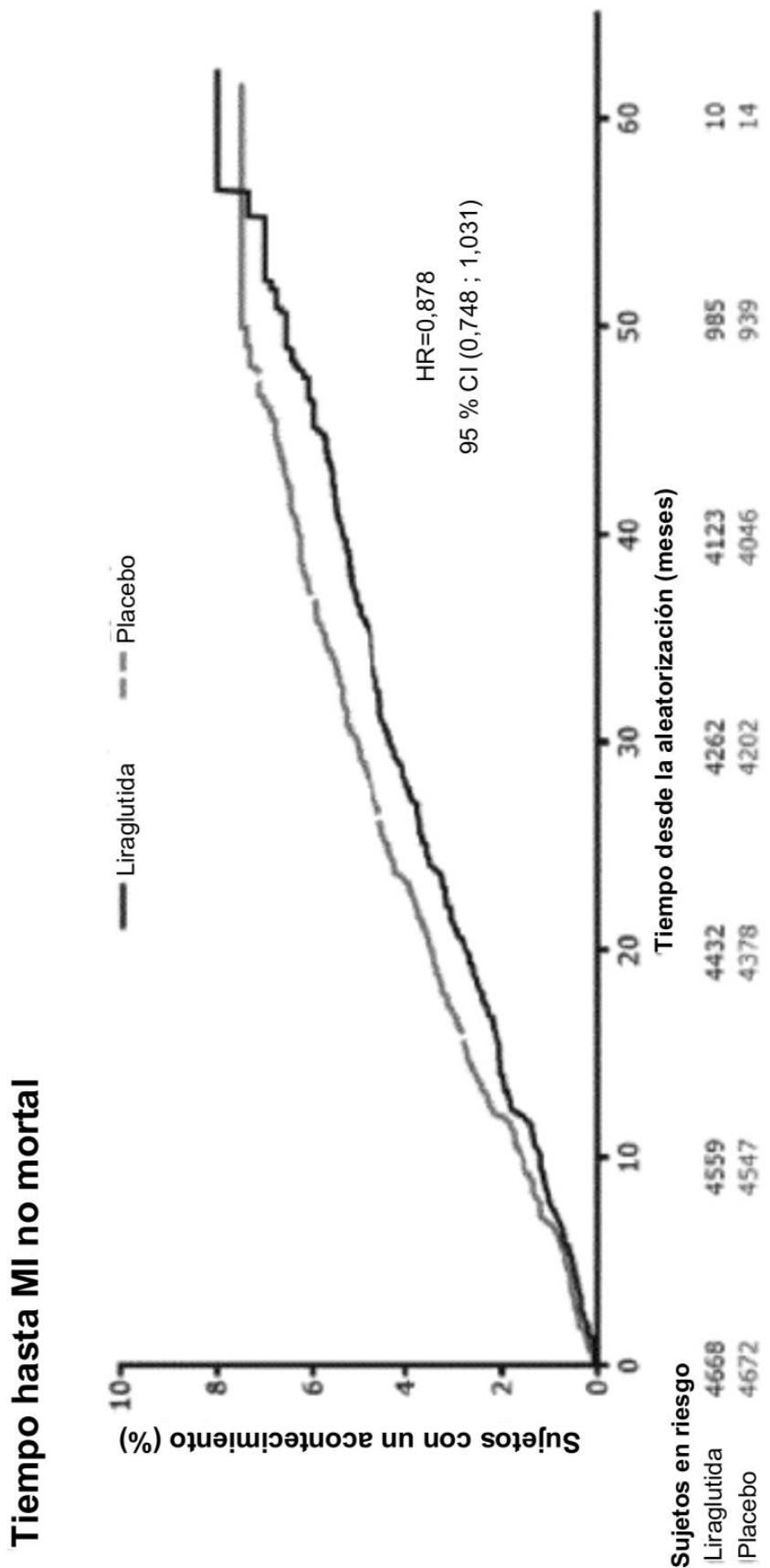


Figura 1

**Figura 2**

**Figura 3**

Tiempo hasta el accidente cerebrovascular no mortal

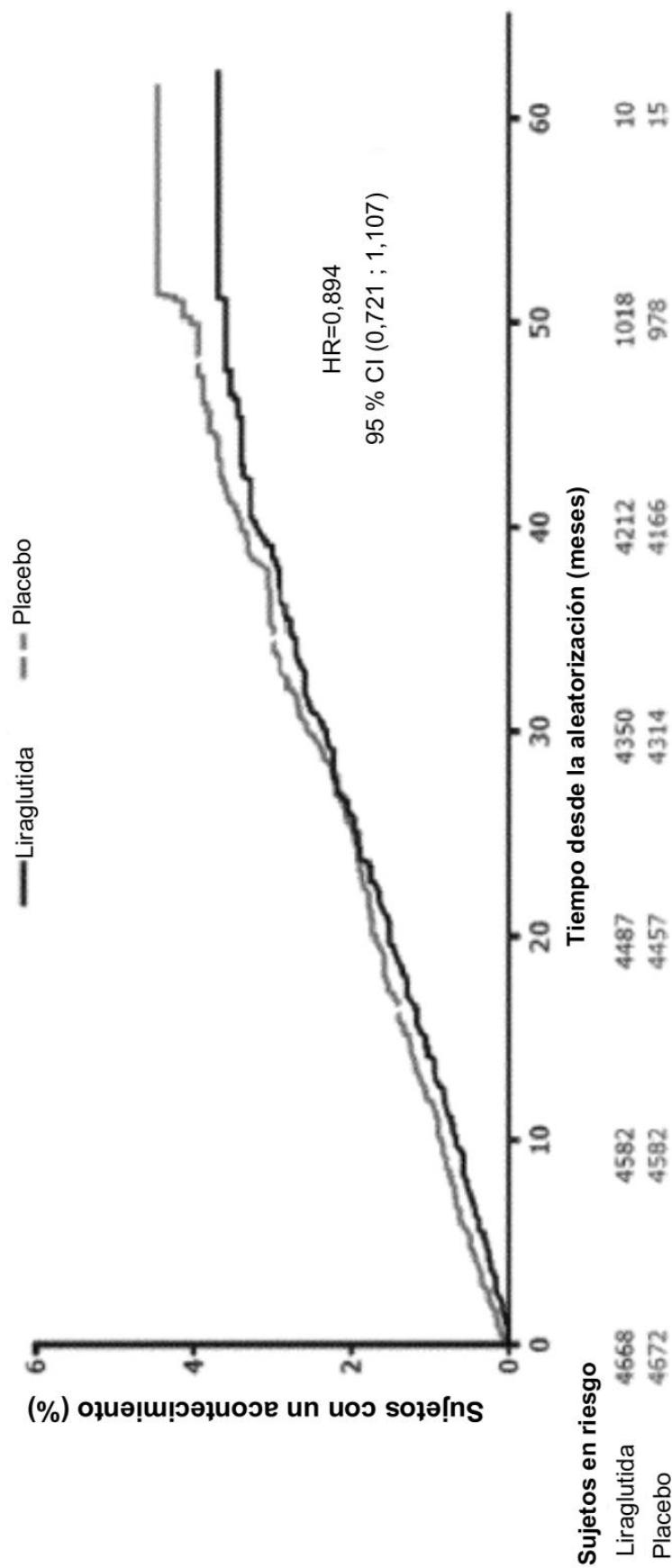


Figura 4

Tiempo hasta la primera angina de pecho inestable que conduce a la hospitalización

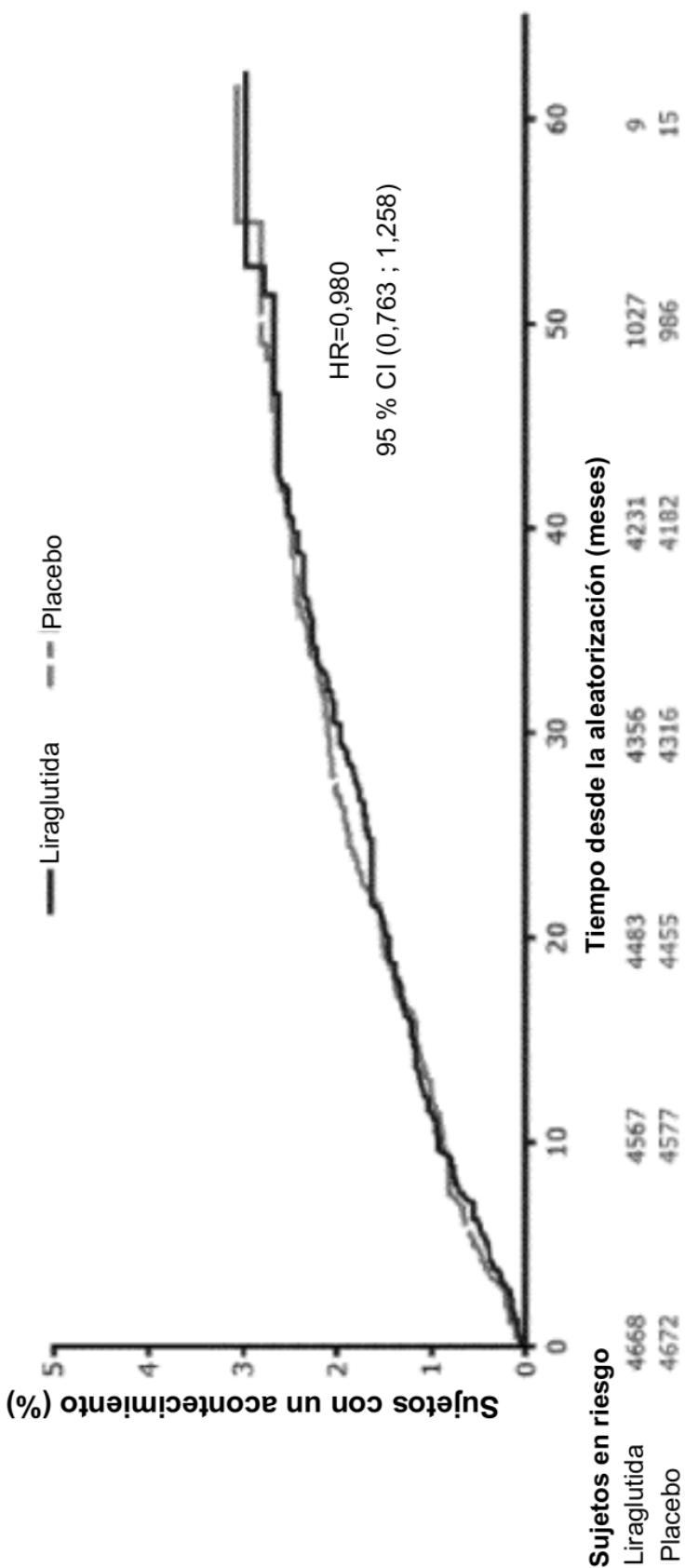


Figura 5

Tiempo hasta la primera revascularización coronaria

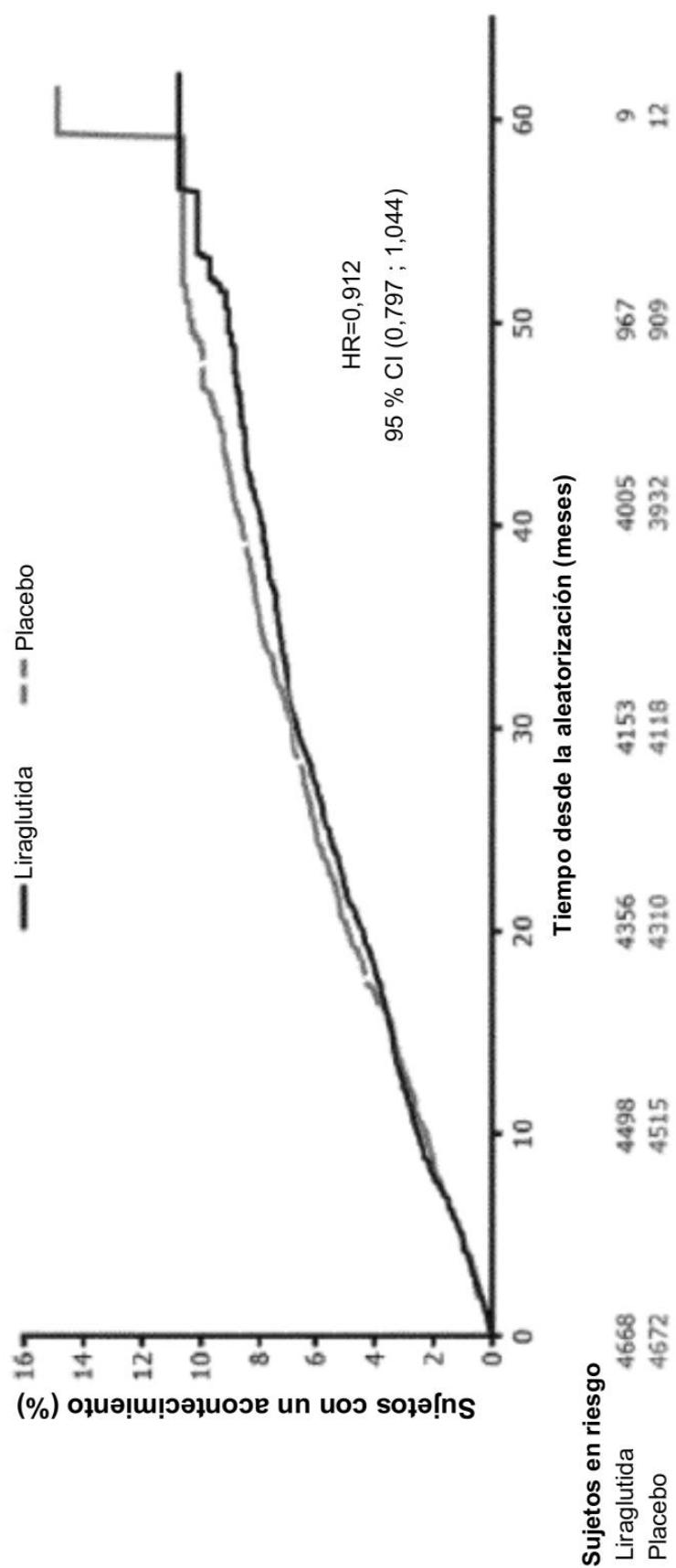
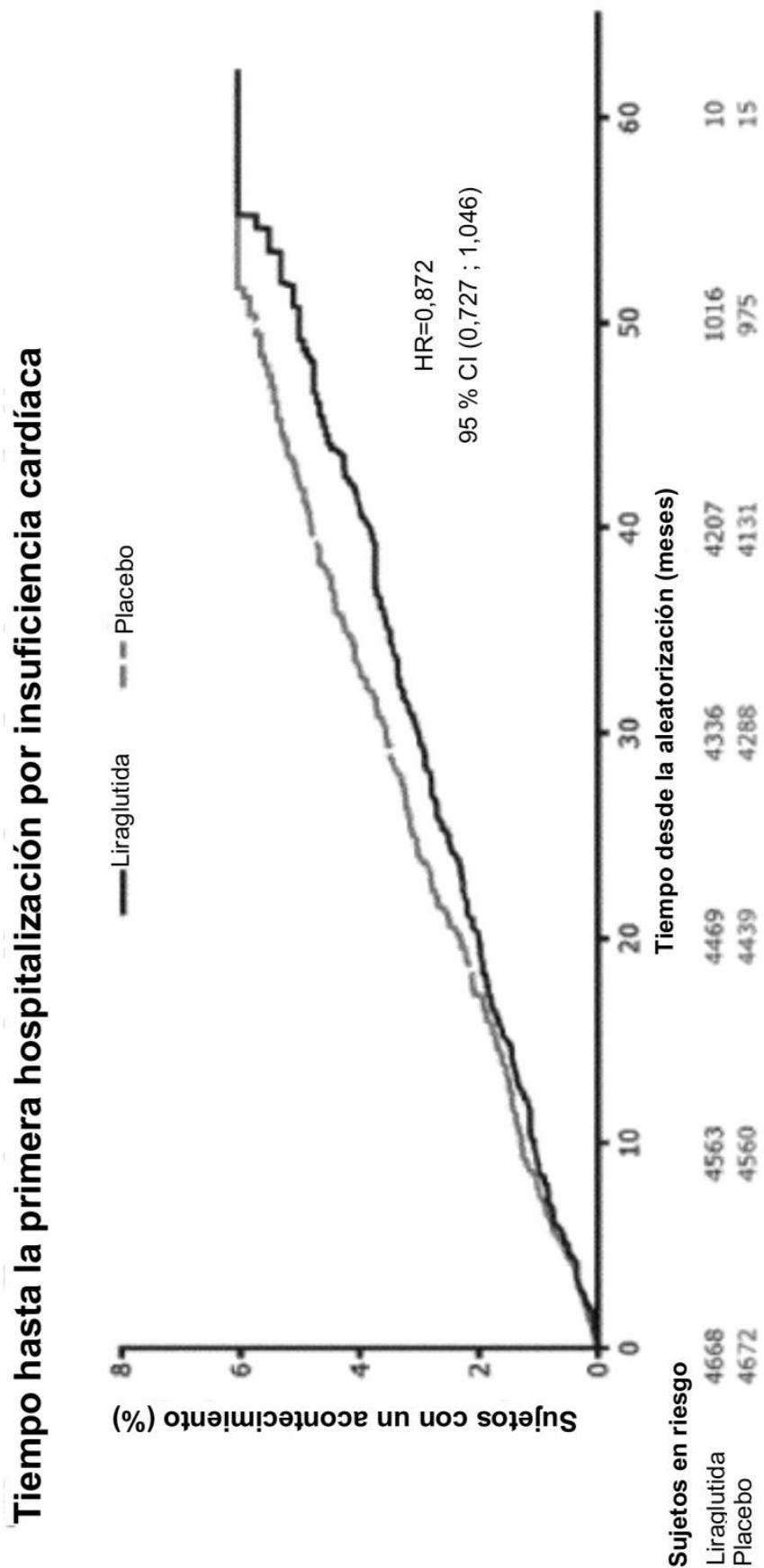


Figura 6

**Figura 7**