

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 928 007**

51 Int. Cl.:

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2017** **PCT/EP2017/060160**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.11.2017** **WO17186896**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2017** **E 17721109 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2022** **EP 3448416**

54 Título: **Semaglutida en afecciones cardiovasculares**

30 Prioridad:

28.04.2016 EP 16167458

12.09.2016 EP 16188262

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2022

73 Titular/es:

NOVO NORDISK A/S (100.0%)

Novo Allé

2880 Bagsværd, DK

72 Inventor/es:

HANSEN, OLUF KRISTIAN HØJBJERG

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 928 007 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

Semaglutida en afecciones cardiovasculares

- 5 La presente invención se refiere a la semaglutida, agonista del receptor de GLP-1 para usar en el tratamiento de un sujeto que tiene diabetes y riesgo cardiovascular alto.

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. Tienen además un riesgo muy alto de desarrollar complicaciones microvasculares graves que en última instancia conducen a la muerte prematura: nefropatía e insuficiencia renal, enfermedad de la retina y ceguera, neuropatía autonómica y periférica, así como también, otras afecciones relacionadas con el sistema cardiovascular: hipertensión, amputación de miembros inferiores, deterioro cognitivo y disfunción eréctil.

- 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 los sujetos con diabetes tipo 2 no alcanza los niveles objetivos recomendados para el control de la glucemia y tiene un riesgo alto de desarrollar enfermedad cardiovascular o complicaciones microvasculares. Por lo tanto, existe una necesidad médica no satisfecha de alternativas de tratamiento que no solo proporcionen control glucémico sino que reduzcan, además, el riesgo de enfermedad cardiovascular en sujetos con diabetes tipo 2.

Sumario

- 30 En algunas modalidades, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para usar en un método para reducir el riesgo de un evento cardiovascular adverso importante (MACE) en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular alto, en donde dicho MACE se selecciona del grupo que consiste en
- 35 a. muerte cardiovascular (CV),
b. infarto de miocardio (MI) no mortal,
c. accidente cerebrovascular no mortal,
d. revascularización,
e. hospitalización por insuficiencia cardíaca, y
f. hospitalización por angina de pecho inestable; y

- 40 dicha composición farmacéutica consiste en semaglutida y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Breve descripción de los dibujos

- 45 La Figura 1 muestra el tiempo desde la aleatorización hasta el primer MI no mortal después de la administración de semaglutida (Sema) o su placebo.
La Figura 2 muestra el tiempo desde la aleatorización hasta la primera revascularización después de la administración de semaglutida (Sema) o su placebo.
Las Figuras 1-2 muestran la cantidad de sujetos en riesgo para el(los) evento(s) relevante(s) en diferentes puntos de tiempo después de la aleatorización y son gráficos de Kaplan-Meier del tiempo hasta el evento.

Descripción

- 55 En la presente descripción se describe a la semaglutida, agonista del receptor de GLP-1 para usar en la administración a un sujeto que tiene diabetes y riesgo cardiovascular alto. El término "riesgo cardiovascular alto" como se usa en la presente se refiere a la evidencia clínica de al menos una enfermedad cardiovascular y/o evidencia subclínica de al menos una enfermedad cardiovascular. En algunas modalidades, el riesgo cardiovascular alto está presente si el sujeto tiene evidencia clínica o subclínica de al menos una enfermedad cardiovascular.
- 60 En algunas modalidades, la presente invención se refiere al uso en un método para reducir el riesgo de MACE en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular alto. En algunas modalidades, la presente invención se refiere al uso en un método para reducir el riesgo de MACE en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular alto, en donde dicho MACE se selecciona del grupo que consiste en MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, muerte CV causada por MI y muerte CV causada por accidente cerebrovascular. En algunas modalidades, dicho MACE se selecciona del grupo que consiste en MI no mortal y muerte CV causada por

MI. En algunas modalidades, dicho MACE se selecciona del grupo que consiste en accidente cerebrovascular no mortal y muerte CV causada por accidente cerebrovascular.

En la presente descripción se describe el uso para retardar el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular alto. En algunas modalidades los términos “retardar” como se usan en la presente se refieren a “prevenir”. En la presente se describe el uso para prevenir eventos cardiovasculares en sujetos con diabetes tipo 2, en donde dichos “eventos cardiovasculares” es uno o más eventos cardiovasculares adversos importantes, y en donde el “evento cardiovascular adverso importante” es como se define en la presente descripción.

En algunas modalidades MACE es un evento seleccionado del grupo que consiste en muerte cardiovascular (CV), MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, revascularización, hospitalización por angina de pecho inestable y hospitalización por insuficiencia cardíaca. 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 evento seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal y accidente cerebrovascular no mortal.

En algunas modalidades el uso reduce o retarda un evento cardiovascular adverso importante (MACE). En algunas modalidades el uso reduce el riesgo de dicho sujeto de desarrollar un evento cardiovascular adverso importante (MACE). En algunas modalidades el uso reduce el riesgo de dicho sujeto de desarrollar su primer MACE. Por lo tanto, en algunas modalidades, el MACE al que se hace referencia en la presente descripción es el primer MACE, por ejemplo, después de iniciar la administración de semaglutida. El término “el primer MACE” como se usa en la presente se refiere al primer evento MACE de un sujeto después del inicio de la administración de semaglutida.

En algunas modalidades MACE se selecciona del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, revascularización, hospitalización por insuficiencia cardíaca y hospitalización por angina de pecho inestable. En algunas modalidades el MACE (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, revascularización, hospitalización por insuficiencia cardíaca y hospitalización por angina de pecho inestable) se reduce o retarda en al menos 1 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MACE (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, revascularización, hospitalización por insuficiencia cardíaca y hospitalización por angina de pecho inestable) se reduce o retarda de aproximadamente 20 % a aproximadamente 35 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MACE (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, revascularización, hospitalización por insuficiencia cardíaca y hospitalización por angina de pecho inestable) se reduce aproximadamente 27 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el primer MACE (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, revascularización, hospitalización por insuficiencia cardíaca y hospitalización por angina de pecho inestable) se reduce o retarda en al menos 1 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el primer MACE (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, revascularización, hospitalización por insuficiencia cardíaca y hospitalización por angina de pecho inestable) se reduce o retarda de aproximadamente 20 % a aproximadamente 27 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el primer MACE (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, revascularización, hospitalización por insuficiencia cardíaca y hospitalización por angina de pecho inestable) se reduce aproximadamente 27 % en comparación con el placebo.

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 (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal) se reduce o retarda en al menos 10 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MACE (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal) se reduce o retarda de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MACE (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal) se reduce o retarda de aproximadamente 26 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades, el MACE (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) tiene una relación de riesgo de aproximadamente 0,74 en comparación con el placebo. En algunas modalidades, el MACE (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) tiene una relación de riesgo de 0,74 con un CI del grupo que consiste en 95 % de (0,58; 0,95) en comparación con el placebo. En algunas modalidades, el riesgo de que dicho sujeto desarrolle un MACE (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) se reduce en al menos 10 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades, el sujeto que desarrolla su primer MACE (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) se reduce o retarda en al menos 10 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el primer MACE (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal) se reduce o retarda de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el primer MACE (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal, accidente cerebrovascular no mortal) se reduce o retarda aproximadamente

26 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades, el sujeto que desarrolla su primer MACE (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) tiene una relación de riesgo de aproximadamente 0,74 en comparación con el placebo. En algunas modalidades, el sujeto que desarrolla su primer MACE (por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en muerte CV, MI no mortal y accidente cerebrovascular no mortal) tiene una relación de riesgo de 0,74 con un CI de 95 % de (0,58; 0,95) 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 10 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MI no mortal se reduce o retarda de aproximadamente 15 % a aproximadamente 35 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el MI no mortal se reduce o retarda en aproximadamente 26 % 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 10 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el accidente cerebrovascular no mortal se reduce o retarda de aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el accidente cerebrovascular no mortal se reduce o retarda de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades el accidente cerebrovascular no mortal se reduce o retarda en aproximadamente 39 % en comparación con el placebo.

En algunas modalidades el MACE es la revascularización. En algunas modalidades la revascularización se reduce o retarda en al menos 10 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la revascularización se reduce o retarda de aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la revascularización se reduce o retarda de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la revascularización se reduce o retarda en aproximadamente 38 % en comparación con el placebo. La revascularización puede ser revascularización coronaria o revascularización periférica.

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 10 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la hospitalización por angina de pecho inestable se reduce o retarda de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la hospitalización por angina de pecho inestable se reduce o retarda en aproximadamente 18 % en comparación con el placebo.

En algunas modalidades, la administración de semaglutida es un tratamiento crónico en el que se administra semaglutida durante al menos 16 meses (tal como al menos 30 meses y opcionalmente hasta 54 meses), y en donde dicho uso reduce o retarda el infarto de miocardio no mortal (MI).

En algunas modalidades, la administración de semaglutida es un tratamiento crónico en el que se administra semaglutida durante al menos 18 meses (tal como al menos 30 meses y opcionalmente hasta 54 meses), y en donde dicho uso reduce la necesidad o el riesgo de requerir revascularización.

En algunas modalidades el MACE es muerte CV. En algunas modalidades la muerte CV se reduce en al menos 1 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la muerte CV se reduce o retarda de aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 % en comparación con el placebo. En algunas modalidades la muerte CV se reduce o retarda de aproximadamente 2 % en comparación con el placebo.

El término “placebo” como se usa en la presente se refiere a una formulación idéntica a la formulación de semaglutida excepto que no comprende semaglutida y el placebo se administró en el volumen usado en la dosificación de semaglutida equivalente. Un sujeto que recibe placebo puede incluir, además, medicación concomitante como uno o más fármacos antidiabéticos orales (OADs), o insulina humana NPH o insulina de acción prolongada análoga o insulina premezclada, solo o en combinación con uno o dos de los OAD(s).

La “muerte CV” puede definirse como muerte, en donde la causa de la muerte se selecciona del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular o se desconoce. En algunas modalidades, la muerte CV puede definirse como muerte cuando no existe una causa no cardiovascular documentada claramente. La muerte CV puede incluir la muerte como resultado de un infarto agudo de miocardio, muerte súbita cardíaca, muerte por insuficiencia cardíaca, muerte por accidente cerebrovascular, muerte por procedimientos cardiovasculares, muerte por hemorragia CV y muerte por otras causas CV con una causa CV conocida y específica (por ejemplo, embolia pulmonar o enfermedad arterial periférica).

El “MI no mortal” puede definirse como necrosis miocárdica consistente con la isquemia miocárdica sin 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 describió en Thygesen K, y otros “Universal Definition of Myocardial Infarction.” J Am Coll Cardiol 2007 Nov 27; 50 (22): 2173-95.

La “revascularización” puede definirse como la restauración de la perfusión a una parte del cuerpo u órgano que ha sufrido isquemia, por ejemplo, mediante el desbloqueo de los vasos sanguíneos obstruidos o rotos o mediante reemplazos implantados quirúrgicamente, tal como una endoprótesis vascular. Más específicamente, la “revascularización coronaria” puede definirse como una mejoría del flujo sanguíneo del miocardio, y la “revascularización periférica” puede definirse como la mejoría del flujo sanguíneo arterial periférico.

La “hospitalización por angina de pecho inestable” puede definirse como una hospitalización no programada caracterizada por 1) molestia isquémica ≥ 10 minutos de duración que se produce en reposo, o en un patrón de aceleración con episodios frecuentes asociados con una capacidad de ejercicio disminuida progresivamente; 2) sin elevación de biomarcadores cardíacos y sin evidencia de MI agudo; y 3) al menos uno seleccionado del grupo que consiste en: a. Cambios nuevos o que empeoren en las ondas ST o T en el ECG en reposo (en ausencia de factores de confusión, tales como LBBB o LVH) Elevación transitoria de ST (duración < 20 minutos), y/o nueva elevación de ST en el punto J en dos cables contiguos con los puntos de corte: $\geq 0,1$ mV en todos los cables excepto los cables V2-V3 donde se aplican los siguientes puntos de corte: $\geq 0,2$ mV en hombres ≥ 40 años ($\geq 0,25$ mV en hombres < 40 años) o $\geq 0,15$ mV en mujeres, y/o depresión ST y cambios en la onda T, y/o Nueva depresión ST horizontal o descendente $\geq 0,05$ mV en dos cables contiguos y/o nueva inversión de T $\geq 0,3$ mV en dos cables contiguos con onda R prominente o relación R/S > 1 ; b. Evidencia definitiva de isquemia miocárdica inducible demostrada por: una prueba positiva temprana de esfuerzo con ejercicio, definida como elevación de ST o depresión de ST ≥ 2 mm antes de 5 mets, o ecocardiografía de esfuerzo (anormalidad de motilidad de pared reversible) o gammagrafía miocárdica (defecto de perfusión reversible), o MRI (déficit de perfusión miocárdica bajo estrés farmacológico), y que se crea sea responsable de los síntomas/signos de isquemia miocárdica; c. Evidencia angiográfica de una nueva o peor lesión y/o trombo $\geq 70\%$ en una arteria coronaria epicárdica que se crea sea responsable de los síntomas/signos de isquemia miocárdica; y d. Necesidad de un procedimiento de revascularización coronaria (PCI o CABG) para la(s) presunta(s) lesión(es) responsable(s) (este criterio se cumpliría si la revascularización se realizara durante la hospitalización no programada o después de la transferencia a otra institución sin mediar alta domiciliaria). El término “biomarcadores cardíacos” en relación con la angina de pecho inestable puede incluir troponina y CK-MB.

El “accidente cerebrovascular no mortal” puede definirse como un episodio agudo de disfunción neurológica focal o global causada por lesión cerebral, de la médula espinal o vascular retiniana como un resultado de hemorragia o infarto, por ejemplo, accidente cerebrovascular isquémico, o accidente cerebrovascular hemorrágico, sin muerte del sujeto. En algunas modalidades, el accidente cerebrovascular isquémico se define como un episodio agudo de disfunción focal cerebral, espinal o retiniana causada por infarto del tejido del sistema nervioso central (por ejemplo, la hemorragia puede ser una consecuencia del accidente cerebrovascular isquémico, y en esta situación, el accidente cerebrovascular es un accidente cerebrovascular isquémico con transformación hemorrágica y no un accidente cerebrovascular hemorrágico). En algunas modalidades, el accidente cerebrovascular hemorrágico se define como un episodio agudo de disfunción cerebral o espinal focal o global causado por hemorragia intraparenquimal, intraventricular o subaracnoidea.

La “hospitalización por insuficiencia cardíaca” puede definirse como hospitalización durante al menos 24 horas con un diagnóstico primario de insuficiencia cardíaca; en donde está presente al menos una de las siguientes manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca: Disnea (disnea con el esfuerzo, disnea en reposo, ortopnea, disnea paroxística nocturna), disminución de la tolerancia al ejercicio, fatiga y otros síntomas de empeoramiento de la perfusión de los órganos diana o sobrecarga de volumen; y en donde el inicio o intensificación del tratamiento específicamente para la insuficiencia cardíaca incluye al menos uno de: a. aumento en la terapia diurética oral, b. diurético intravenoso, inotropeo o terapia vasodilatadora, c. intervención mecánica o quirúrgica (lo que incluye: i. soporte circulatorio mecánico (por ejemplo, bomba de balón intraaórtica, dispositivo de asistencia ventricular) o ii. eliminación mecánica de fluido (por ejemplo, ultrafiltración, hemofiltración, diálisis)). Otros síntomas de empeoramiento de la perfusión de los órganos diana o sobrecarga de volumen pueden incluir (i) al menos dos hallazgos en el examen físico o (ii) un hallazgo en el examen físico y al menos un criterio de laboratorio), lo que incluye: a. Hallazgos del examen físico que se consideran debidos a insuficiencia cardíaca, lo que incluye nuevo o empeorado: i. Edema periférico, ii. Aumento de la distensión abdominal o ascitis (en ausencia de enfermedad hepática primaria), iii. Estertores/crepitantes/crepitaciones pulmonares, iv. Aumento de la presión venosa yugular y/o reflujo hepatoyugular, v. Galope S3, vi. Aumento de peso clínicamente significativo o rápido que se cree se relaciona con la retención de líquidos; b. Evidencia de laboratorio del HF nuevo o empeorado, si se obtiene dentro de las 24 horas de la presentación, lo que incluye: i. Aumento de las concentraciones de péptido natriurético tipo B (BNP)/pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) consistente con la descompensación de la insuficiencia cardíaca (tal como BNP > 500 pg/mL o NT-proBNP > 2000 pg/mL) en pacientes con péptidos natriuréticos elevados crónicamente, debe notarse un aumento significativo por encima del valor inicial; ii. Evidencia radiológica de congestión pulmonar; iii. La evidencia diagnóstica no invasiva de presión de llenado ventricular del lado izquierdo o derecho elevada significativa clínicamente o gasto cardíaco bajo (por ejemplo, los criterios ecocardiográficos podrían incluir: $E/e' > 15$ o patrón de flujo venoso pulmonar D dominante, vena cava inferior pletórica con un colapso mínimo en la inspiración, o una disminución de la distancia de eyección por minuto del tracto de salida del ventrículo izquierdo (LVOT) (integral de la velocidad respecto al tiempo (TVI))); o iv. La evidencia diagnóstica invasiva con cateterismo cardíaco derecho que muestra una presión capilar pulmonar en cuña (presión de oclusión de la arteria pulmonar) ≥ 18 mmHg, presión venosa central ≥ 12 mmHg o un índice cardíaco $< 2,2$ L/min/m².

En algunas modalidades el uso de la presente invención reduce la aparición de un evento. En algunas modalidades, el uso de la presente invención reduce la aparición de un evento en comparación con el placebo.

Sujetos y subpoblaciones

El sujeto al cual se administrará semaglutida de acuerdo con la presente invención puede ser humano, tal como un ser humano adulto. En algunas modalidades, dichos sujetos son adultos.

En algunas modalidades, el sujeto que recibe la administración de semaglutida de acuerdo con el uso de la presente invención tiene diabetes tipo 2 así como también (i) evidencia clínica de enfermedad cardiovascular, y/o (ii) evidencia subclínica de enfermedad cardiovascular. Estas enfermedades cardiovasculares pueden denominarse como concomitantes, es decir, una o más enfermedades cardiovasculares están presentes en el sujeto al mismo tiempo que la diabetes tipo 2.

La “evidencia clínica de enfermedad cardiovascular” puede estar presente cuando el sujeto cumple al menos un criterio seleccionado del grupo que consiste en

- a) infarto de miocardio previo,
- b) accidente cerebrovascular previo o ataque isquémico transitorio (TIA),
- c) revascularización arterial coronaria, carotídea o periférica previa,
- d) >50 % de estenosis en una angiografía o en imágenes de arterias coronarias, carótidas o de las extremidades inferiores,
- e) antecedentes de cardiopatía coronaria sintomática (por ejemplo, documentada mediante, por ejemplo, prueba de esfuerzo positiva o cualquier imagen cardíaca o angina inestable con cambios en el ECG),
- f) isquemia cardíaca asintomática (por ejemplo, documentada mediante prueba de imagen nuclear positiva o prueba de esfuerzo o eco de esfuerzo o cualquier imagen cardíaca),
- g) insuficiencia cardíaca clase II-III según Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA), e
- h) insuficiencia renal crónica (por ejemplo, documentada (previo a la selección) por la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) <60 mL/min/1,73 m² por MDRD).

En algunas modalidades, la evidencia clínica de enfermedad cardiovascular es un infarto de miocardio previo. En algunas modalidades, la evidencia clínica de enfermedad cardiovascular es un accidente cerebrovascular previo o un ataque isquémico transitorio (TIA). En algunas modalidades, la evidencia clínica de enfermedad cardiovascular es una revascularización arterial coronaria, carotídea o periférica previa. En algunas modalidades, la evidencia clínica de enfermedad cardiovascular es > 50 % de estenosis en angiografía o imágenes de arterias coronarias, carótidas o de extremidad inferior. En algunas modalidades, la evidencia clínica de enfermedad cardiovascular es un historial de cardiopatía coronaria sintomática (por ejemplo, documentada mediante prueba de esfuerzo positiva o cualquier imagen cardíaca o angina inestable con cambios en el ECG). En algunas modalidades, la evidencia clínica de enfermedad cardiovascular es isquemia cardíaca asintomática (por ejemplo, documentada mediante prueba de imágenes nucleares positivas o prueba de esfuerzo o eco de esfuerzo o cualquier imagen cardíaca). En algunas modalidades, la evidencia clínica de enfermedad cardiovascular es la insuficiencia cardíaca clase II-III según Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA). En algunas modalidades, la evidencia clínica de enfermedad cardiovascular es una insuficiencia renal crónica (por ejemplo, documentada (previo a la selección) por la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) <60 mL/min/1,73 m² por MDRD).

La “evidencia subclínica de enfermedad cardiovascular” puede estar presente cuando el sujeto cumple al menos un criterio seleccionado del grupo que consiste en

- i) microalbuminuria persistente (por ejemplo, 30-299 mg/g) o proteinuria,
- j) hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda mediante ECG o imágenes,
- k) disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo (por ejemplo, mediante imágenes), y
- l) índice tobillo/brazo <0,9.

En algunas modalidades, la evidencia subclínica de enfermedad cardiovascular es microalbuminuria persistente (30-299 mg/g) o proteinuria. En algunas modalidades, la evidencia subclínica de enfermedad cardiovascular es hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda por ECG o imágenes. En algunas modalidades, la evidencia subclínica de enfermedad cardiovascular es la disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo mediante imágenes. En algunas modalidades, la evidencia subclínica de enfermedad cardiovascular es el índice de tobillo/brazo <0,9.

En algunas modalidades, el término “previo” se refiere a antes de iniciar la administración de semaglutida.

En algunas modalidades, las características del sujeto descrito en la presente descripción, tales como BMI o edad, se refieren a antes de iniciar la administración de semaglutida o en el momento de iniciar la administración de semaglutida.

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 es menor de 60 años de edad. En algunas modalidades, el sujeto (i) tiene al menos 50 años de edad y tiene evidencia clínica de enfermedad cardiovascular, y/o (ii) tiene al menos 60 años de edad y tiene evidencia subclínica de enfermedad cardiovascular.

En algunas modalidades el sujeto tiene HbA_{1c} de al menos 7,0 %, por ejemplo, antes de recibir la administración de semaglutida. En algunas modalidades el sujeto tiene HbA_{1c} de al menos 9,0 %, por ejemplo, antes de recibir la administración de semaglutida. En algunas modalidades el sujeto tiene HbA_{1c} en el intervalo de 7,0 % a 15,0 %, por ejemplo, antes de recibir la administración de semaglutida. 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 Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), ver New Engl J Med 1993;329:977-986.

En algunas modalidades el sujeto es, excepto para la semaglutida, paciente sin tratamiento previo con fármacos antidiabéticos o se trató con uno o más fármacos antidiabéticos orales (OADs) o se trató con insulina NPH humana o análogo de insulina de acción prolongada o insulina premezclada, sola o en combinación con uno o dos de los OAD(s). El sujeto puede ser paciente sin tratamiento previo con fármacos antidiabéticos. El sujeto puede tratarse con uno o más fármacos antidiabéticos orales (OADs). El sujeto puede tratarse con insulina NPH humana o análogo de insulina de acción prolongada o insulina premezclada, sola o en combinación con uno o dos OAD(s). 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). 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 tiene un BMI de no más de 30 kg/m², por ejemplo, antes de recibir la administración de semaglutida. En algunas modalidades, el sujeto no tiene un BMI de al menos 30 kg/m², por ejemplo, antes de recibir la administración de semaglutida. 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 es masculino. En algunas modalidades, el sujeto no es femenino. En algunas modalidades el sujeto es de origen étnico asiático. En algunas modalidades, el sujeto no es de origen étnico que no sea asiático.

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
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.
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.
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.

En algunas modalidades, el sujeto no tiene insuficiencia cardíaca o tiene insuficiencia cardíaca clase I según NYHA, por ejemplo, antes de recibir la administración de semaglutida. En algunas modalidades, el sujeto tiene insuficiencia cardíaca o tiene insuficiencia cardíaca clase I según NYHA, por ejemplo, antes de recibir la administración de semaglutida. En algunas modalidades, el sujeto no tiene insuficiencia cardíaca clase II o III según NYHA, por ejemplo, antes de recibir la administración de semaglutida. En algunas modalidades, el sujeto no tiene insuficiencia cardíaca clase II, III o IV según NYHA, por ejemplo, antes de recibir la administración de semaglutida.

La tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) puede calcularse en base a la concentración de creatinina en suero seguido por la ecuación de Modificación de la Dieta en 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 origen étnico 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: $eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (S_{cr})^{-1,154} \times (Edad)^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es femenino}) \times (1,212 \text{ si es afroamericano})$ [V]. La ecuación de CKD-EPI puede ser como se define en la fórmula VI: $eGFR = 141 \times mín^{\alpha} \times máx^{1,209} \times 0,993^{Edad} \times (1,018 \text{ si es hembra}) \times (1,159 \text{ si es negro})$ [VI], en donde "mín" indica el mínimo de S_{cr}/κ o 1, "máx" indica el máximo de S_{cr}/κ o 1, S_{cr} es creatinina en suero en mg/dL, κ es 0,7 para femeninos y 0,9 para masculinos y α es -0,329 para femenino o -0,411 para masculino. La tasa de filtración glomerular puede determinarse alternativamente mediante la "fórmula de Cockcroft-Gault" y puede definirse como la Fórmula III: $CrCl \text{ (mL/min)} = (N \times [140 - edad \text{ (años)}] \times peso^* \text{ (kg)}) / Creatinina \text{ en suero } (\mu M)$ [III], en donde CrCl es la eliminación de creatinina según Cockcroft y Gault, en donde N es 1,23 para masculino y 1,04 para femenino, 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: $IBW \text{ (kg)} = (número \text{ de pulgadas sobre } 5 \text{ pies} \times 2,3) + M$ [IIIa], en donde M es 50 para masculino y 45,5 para femenino.

En algunas modalidades el sujeto no tiene diabetes tipo 1.

En algunas modalidades, el sujeto no recibe administración de un agonista del receptor de GLP-1 (exenatida, liraglutida u otro) o pramlintida antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención, tal como dentro de los 100 días o dentro de los 104 días previos a este inicio.

En algunas modalidades, el sujeto no recibe la administración de un inhibidor de la DPP-IV antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención, tal como dentro de 30 días o dentro de los 44 días previos a este inicio.

En algunas modalidades, el sujeto no recibe administración de insulina que no sea insulina basal y premezclada (excepto para su uso a corto plazo en relación con enfermedad intercurrente) antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención, tal como dentro de 90 días o dentro de los 104 días previos a este inicio.

En algunas modalidades, el sujeto no tiene una descompensación aguda del control glucémico que requiere una intensificación inmediata del tratamiento para prevenir complicaciones agudas de la diabetes (por ejemplo, cetoacidosis diabética) antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención, tal como dentro de 90 días o 104 días previos a este inicio.

En algunas modalidades, el sujeto no tiene antecedentes de pancreatitis crónica o pancreatitis aguda idiopática antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención.

En algunas modalidades, el sujeto no tiene un evento coronario o cerebrovascular agudo dentro de los 90 días antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención.

En algunas modalidades, el sujeto no tiene actualmente una revascularización arterial coronaria, carotídea o periférica planificada antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención.

En algunas modalidades, el sujeto no tiene insuficiencia cardíaca clase IV según NYHA antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención.

En algunas modalidades, el sujeto no tiene hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal crónica antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención.

En algunas modalidades, el sujeto no tiene enfermedad hepática en etapa terminal antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención. La "enfermedad hepática en etapa terminal" puede definirse como la presencia de enfermedad hepática aguda o crónica y antecedentes recientes de uno o más de los siguientes: ascitis, encefalopatía, hemorragia varicosa, bilirrubina $\geq 2,0$ mg/dL, nivel de albúmina $\leq 3,5$ g/dL, tiempo de protrombina prolongado ≥ 4 segundos, relación internacional normalizada (INR) $\geq 1,7$ o trasplante hepático previo.

En algunas modalidades, el sujeto no ha tenido un trasplante previo de órgano sólido o no está en espera del trasplante de órgano sólido antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención.

En algunas modalidades, el sujeto no tiene un diagnóstico de neoplasia maligna en los 5 años previos (excepto cáncer de piel de células basales o cáncer de piel de células escamosas) antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención.

En algunas modalidades, el sujeto no tiene antecedentes personales o familiares de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o carcinoma medular de tiroides familiar antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención.

En algunas modalidades, el sujeto no tiene antecedentes personales de carcinoma medular de tiroides no familiar antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención.

En algunas modalidades, el sujeto no tiene calcitonina ≥ 50 ng/L dentro de las 2 semanas antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención.

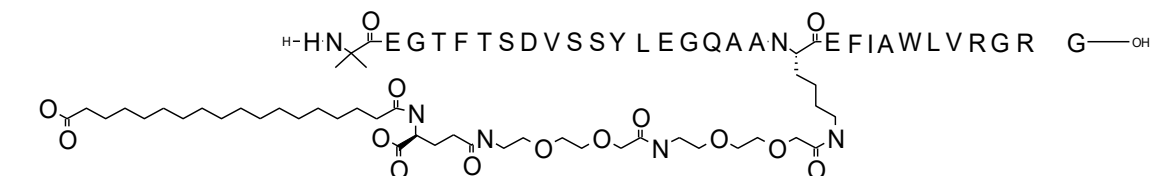
En algunas modalidades el sujeto no participa simultáneamente en ningún otro ensayo clínico de un agente en investigación, espera la participación en un ensayo clínico con una o más endoprótesis vasculares en investigación.

En algunas modalidades, el sujeto no recibe la administración de ningún producto médico en investigación (IMP) dentro de los 45 días antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención.

En algunas modalidades, el sujeto no es una mujer en edad fértil que está embarazada, en período de lactancia materna o tiene la intención de quedar embarazada antes de iniciar la administración de semaglutida de acuerdo con la presente invención.

Semaglutida

La semaglutida es el agonista del receptor de GLP-1 $N^{6,26}$ -{18-[N-(17-carboxi-heptadecanoil)-L- γ -glutamyl]-10-oxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18-diazaoctadecanoil}-[8-(ácido 2-amino-2-propanoico),34-L-arginina] péptido similar al glucagón humano 1(7-37), su estructura se muestra en Quím (I). La semaglutida puede conocerse, además, como N-epsilon26 [2 (2 {2 (2 {2 [(S) 4 carboxi 4 (17 carboxiheptadecanoilamino)butirilamino]etoxi}etoxi}acetilamino]etoxi}etoxi)acetilo][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37). La semaglutida puede prepararse como se describió en el Ejemplo 4 del documento WO2006/097537.



Quím (I)

Composición farmacéutica

La semaglutida puede administrarse en la forma de una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede comprender semaglutida 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 semaglutida. En algunas modalidades la composición farmacéutica comprende 0,1-20 mg/mL de semaglutida.

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 surfactante. 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 aparte del(de los) ingrediente(s) terapéutico(s) activo(s), por ejemplo semaglutida. El excipiente puede ser una sustancia inerte, una sustancia inactiva, y/o una sustancia no activa medicinalmente.

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.

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 7,0-9,0, tal como 7,0-8,5.

En algunas modalidades la semaglutida se administra en la forma de una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 0,1-20 mg/mL de semaglutida, 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 7,0-9,0. En algunas modalidades la semaglutida se administra en la forma de una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 1,34 mg/mL de semaglutida, aproximadamente 1,42 mg/mL de fosfato disódico dihidrato, aproximadamente 14,0 mg/mL de propilenglicol, aproximadamente 5,5 mg/mL de fenol y tiene un pH de aproximadamente 7,4. En algunas modalidades la semaglutida se administra en la forma de una composición farmacéutica que comprende 1,34 mg/mL de semaglutida, 1,42 mg/mL de fosfato de disódico dihidrato, 14,0 mg/mL de propilenglicol, 5,5 mg/mL de fenol y tiene un pH de 7,4.

Régimen de administración

La semaglutida puede administrarse en una cantidad terapéuticamente efectiva, tal como una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar la diabetes tipo 2. La cantidad terapéuticamente efectiva de semaglutida puede evaluarse por un médico. La dosificación de semaglutida puede estar en el intervalo de 0,01 a 10 mg.

La semaglutida puede administrarse una vez a la semana o más frecuente, tal como una vez al día. En algunas modalidades la semaglutida se administra en cualquier momento del día. En algunas modalidades la dosificación de semaglutida está en el intervalo de 0,1 a 5,0 mg, tal como en el intervalo de 0,1 a 3,0 mg. En algunas modalidades la dosificación diaria de semaglutida se selecciona del grupo que consiste en 0,5 y 1,0 mg.

En algunas modalidades el término "tratamiento crónico" como se usa en la presente descripción con referencia a la semaglutida 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 semaglutida significa la administración una vez a la semana de 0,1-3,0 mg, tal como 0,5 o 1,0 mg, de semaglutida. En algunas modalidades, el término "tratamiento crónico" como se usa en la presente descripción con referencia a la semaglutida significa la administración una vez al día de 0,05-0,3 mg, tal como 0,05, 0,1, 0,2 o 0,3 mg de semaglutida.

En algunas modalidades, la semaglutida se administra en una cantidad en el intervalo de 0,05-2,0 mg a la semana, tal como 0,5 o 1,0 mg a la semana, opcionalmente mediante la administración una vez a la semana. En algunas modalidades, la semaglutida se administra en una cantidad de al menos 0,1 mg a la semana, tal como al menos 0,2 mg a la semana o al menos 0,3 mg a la semana, opcionalmente mediante la administración una vez a la semana. En algunas modalidades, la semaglutida se administra en una cantidad de no más de 1,8 mg a la semana, tal como no más de 1,6 mg a la semana o no más de 1,4 mg a la semana, opcionalmente mediante la administración una vez a la semana. En algunas modalidades, la semaglutida se administra una vez a la semana en una cantidad de 0,5 o 1,0 mg. En algunas modalidades, la semaglutida se administra en una cantidad inferior a 0,7 mg a la semana, tal como en el intervalo de 0,05-0,7 mg a la semana, opcionalmente mediante la administración una vez a la semana.

La semaglutida puede administrarse a través de administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea. La semaglutida puede administrarse mediante el uso de un inyector de pluma, tal como un inyector de pluma desechable de 3 mL.

El término "tratamiento crónico", como se usa en la presente descripción, puede referirse a la administración de un fármaco de acuerdo con un régimen de dosificación prescrito (por ejemplo, una administración una vez a la semana) durante un largo período de tiempo (por ejemplo, al menos 2 años o al menos 5 años) en donde hasta 10 %, tal como hasta 5 %, de las dosis pueden perderse; siempre y cuando no se omitan más de 10 dosis consecutivas.

A menos que se indique de cualquier otra manera, 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 ± 10 % del valor al que se hace referencia, e incluye el valor.

Ejemplos

Lista de Abreviaturas

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

Ensayo clínico: Materiales y métodos

20 Se realizó un ensayo aleatorio a largo plazo, doble ciego, controlado con el placebo, de cuatro grupos de estudio en paralelo, multicéntrico, multinacional, de seguridad y eficacia para evaluar los resultados cardiovasculares y otros resultados a largo plazo con semaglutida en 3297 sujetos humanos con diabetes tipo 2. Los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos fueron los descritos en la Tabla 2.

25 Los sujetos se aleatorizaron para recibir dosis de tratamiento una vez a la semana de 0,5 mg de semaglutida, 1,0 mg de semaglutida o placebo en volumen equivalente, como complemento de su tratamiento estándar de cuidado, en donde la administración comenzó con una etapa inicial de escalado de dosis a 0,25 mg de semaglutida una vez a la semana durante 4 semanas, y para el grupo de 1,0 mg de semaglutida un período adicional de 4 semanas a 0,5 mg de semaglutida una vez a la semana, o su placebo de volumen equivalente, como se muestra en la Tabla 1. Se permitieron añadir medicamentos reductores de glucosa adicionales al régimen antidiabético para mantener el control glucémico objetivo a discreción del investigador.

35 Se administró semaglutida en forma de una solución acuosa que comprende semaglutida o placebo, ambos mediante el uso de un inyector de pluma desechable de 3 mL. Este inyector de pluma fue idéntico para las administraciones de semaglutida y de placebo. Esta solución acuosa contenía semaglutida 1,34 mg/mL, fosfato disódico dihidrato 1,42 mg/mL, propilenglicol 14,0 mg/mL, fenol 5,5 mg/mL, a pH 7,40. La semaglutida puede prepararse como se describió en el Ejemplo 4 del documento WO2006/097537.

40 Las inyecciones se administraron en el muslo, abdomen o la parte superior del brazo, en cualquier momento del día, independientemente de las comidas. Las inyecciones se administraron el mismo día de la semana durante el ensayo.

45 Tabla 1. Diseño del ensayo: Cantidad de semaglutida o su volumen de placebo equivalente administrada una vez a la semana en diferentes etapas del ensayo

Grupo de tratamiento	Duración del período (semanas)				
	2	4	4	96-135	5
Semaglutida 0,5 mg	Selección	Aleatorización	0,25 mg 190 µl	0,5 mg 370 µl	
Placebo de semaglutida 0,5 mg			0,25 mg 190 µl	0,5 mg 370 µl	
Semaglutida 1,0 mg			0,25 mg 190 µl	0,5 mg 370 µl	1,0 mg 740 µl
Placebo de semaglutida 1,0 mg			0,25 mg 190 µl	0,5 mg 370 µl	1,0 mg 740 µl

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)

	Definición
5	Criterios de inclusión <ul style="list-style-type: none"> • Hombres o mujeres con diabetes tipo 2. • Edad ≥ 50 años en la selección y evidencia clínica de enfermedad cardiovascular, o edad ≥ 60 años en la selección y evidencia subclínica de enfermedad cardiovascular. • HbA_{1c} $\geq 7,0$ % en la selección. • Paciente sin tratamiento previo de fármaco antidiabético o tratado con uno o más fármacos antidiabéticos orales (OADs) o tratado con insulina NPH humana o análogo de insulina de acción prolongada o insulina premezclada, sola o en combinación con uno o dos OAD(s).
10	
15	Criterios de exclusión <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes tipo 1. • Uso de un agonista del receptor de GLP-1 (exenatida, liraglutida u otro) o pramlintida dentro de los 90 días previos a la selección (inicio del ensayo). • Uso de cualquier inhibidor de DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV) dentro de los 30 días previos a la selección.
20	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de insulina que no sea insulina basal y premezclada dentro de los 90 días previos a la selección - excepto para el uso a corto plazo en relación con enfermedad intercurrente • Descompensación aguda del control glucémico que requiere una intensificación inmediata del tratamiento para prevenir complicaciones agudas de la diabetes (por ejemplo, cetoacidosis diabética) dentro de los 90 días previos a la selección • Antecedentes de pancreatitis crónica o pancreatitis aguda idiopática • Evento coronario o cerebrovascular agudo dentro de los 90 días previos a la aleatorización. • Revascularización arterial coronaria, carotídea o periférica prevista. • Insuficiencia cardíaca clase IV según NYHA. • Hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal crónica. • Enfermedad hepática en etapa terminal, definida como la presencia de enfermedad hepática aguda o crónica y antecedentes recientes de uno o más de los siguientes: ascitis, encefalopatía, hemorragia varicosa, bilirrubina $\geq 2,0$ mg/dL, nivel de albúmina $\leq 3,5$ g/dL, tiempo de protrombina prolongado ≥ 4 segundos, relación internacional normalizada (INR) $\geq 1,7$ o trasplante de hígado previo. • Un trasplante previo de órgano sólido o en espera de un trasplante de órgano sólido. • Diagnóstico de neoplasia maligna en los 5 años anteriores (excepto cáncer de piel de células basales o cáncer de piel de células escamosas). • Antecedentes familiares o personales de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o carcinoma medular de tiroides familiar. • Antecedentes personales de carcinoma medular de tiroides no familiar. • Calcitonina ≥ 50 ng/L en la selección. • Participación simultánea en cualquier otro ensayo clínico de un agente en investigación. Se permite la participación en un ensayo clínico con una o más endoprótesis vasculares en investigación. • Recepción de cualquier producto medicinal en investigación (IMP) dentro de los 30 días previos a la selección o de acuerdo con los requisitos locales, si es más prolongado. • Mujeres en edad fértil que están embarazadas, en periodo de lactancia materna o que pretenden quedar embarazadas o que no usan un método anticonceptivo adecuado (medida anticonceptiva adecuada según lo exigen las regulaciones o prácticas locales).
25	
30	
35	
40	
45	
50	

En este ensayo, la “evidencia clínica de enfermedad cardiovascular” estaba presente cuando el sujeto cumplía al menos un criterio seleccionado del grupo que consiste en a) a h):

- a) infarto de miocardio previo,
- b) accidente cerebrovascular previo o ataque isquémico transitorio,
- c) revascularización arterial coronaria, carotídea o periférica previa,
- d) > 50 % de estenosis en una angiografía o en imágenes de arterias coronarias, carótidas o de las extremidades inferiores,
- e) antecedentes de cardiopatía coronaria sintomática (documentada, por ejemplo, mediante una prueba de esfuerzo positiva o cualquier imagen cardíaca o angina inestable con cambios en el ECG),
- f) isquemia cardíaca asintomática (por ejemplo, documentada mediante prueba de imagen nuclear positiva o prueba de esfuerzo o eco de esfuerzo o cualquier imagen cardíaca),
- g) insuficiencia cardíaca clase II-III según Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA), e
- h) insuficiencia renal crónica (documentada (antes de la selección) por la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) < 60 mL/min/1,73 m² por MDRD).

En este ensayo, la “evidencia subclínica de enfermedad cardiovascular” estaba presente cuando el sujeto cumplía al menos un criterio seleccionado del grupo que consiste en i) a l):

- i) microalbuminuria persistente (30-299 mg/g) o proteinuria,
- j) hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda mediante ECG o imágenes,
- k) disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo mediante imágenes, y
- l) índice tobillo/brazo <0,9.

Las características iniciales de los sujetos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Características iniciales

	Semaglutida	Placebo
Edad (año) ^a	64,7 [50; 89]	64,6 [50; 88]
Sexo (N, %)		
Femenino	635 (38,5)	660 (40,0)
Masculino	1013 (61,5)	989 (60,0)
Origen étnico (N, %)		
Blanca	1384 (84,0)	1352 (82,0)
Negra o afroamericana	108 (6,6)	113 (6,9)
Asiática	121 (7,3)	152 (9,2)
Otros	35 (2,1)	32 (1,9)
Peso corporal (kg) ^a	92,4 [40,7; 192]	91,9 [40,7; 217]
BMI (kg/m ²) ^a	32,8 [19,3; 77,7]	32,8 [17,6; 61,4]
Duración de la diabetes (años)	14,2 [0,10; 49,9]	13,6 [0,10; 53,9]
HbA1c (%)	8,70 [6,60; 17,9]	8,70 [5,90; 15,2]
FPG (mmol/L)	10,2 [2,50; 40,2]	10,3 [2,90; 30,7]
Factores de riesgo CV		
Presión sanguínea sistólica (mmHg) ^a	136 [84; 203]	135 [74; 204]
Presión sanguínea diastólica (mmHg) ^a	77,0 [46; 116]	77,1 [40; 110]
Pulso (bpm) ^a	72,12 [42; 149]	72,0 [40; 117]
Colesterol LDL (mmol/L) ^a	2,14 [0,12; 10,31]	2,13 [0,07; 10,31]
Colesterol HDL (mmol/L) ^a	1,13 [0,43; 2,88]	1,13 [0,44; 3,51]
Nunca fumó ^b	754 (45,8)	739 (44,8)
eGFR (MDRD) (mL/min/1,73 m ²) ^a	70,9 [8,00; 163]	70,9 [8,00; 198]
Normal (≥90) ^b	493 (29,9)	497 (30,1)
Insuficiencia renal leve (60 - <90) ^b	686 (41,6)	682 (41,4)
Insuficiencia renal moderada (30- <60) ^b	423 (25,7)	409 (24,8)
Insuficiencia renal grave (15 - <30) ^b	41 (2,5)	54 (3,3)
Insuficiencia renal en etapa final (<15) ^b	5 (0,3)	7 (0,4)
Antecedente de enfermedad cardiovascular		
Cardiopatía isquémica	988 (60,0)	1006 (61,0)
Infarto del miocardio	530 (32,2)	542 (32,9)
Insuficiencia cardíaca	381 (23,1)	396 (24,0)
Accidente cerebrovascular isquémico	178 (10,8)	205 (12,4)
Accidente cerebrovascular hemorrágico	52 (3,2)	56 (3,4)

	Semaglutida	Placebo
Accidente isquémico transitorio	98 (5,9)	94 (5,7)
Hipertensión	1543 (93,6)	1516 (91,9)
Evidencia de enfermedad cardiovascular		
Evidencia clínica de enfermedad CV, edad ≥50	1353 (82,1)	1382 (83,8)
Evidencia subclínica de enfermedad CV, edad ≥60	295 (17,9)	267 (16,2)
a: Media aritmética y [mín; máx]. b: número de sujetos (N) y porcentaje (%).		

El término “placebo” como se usa en la presente se refiere a una formulación idéntica a la formulación de semaglutida excepto que no comprende semaglutida y el placebo se administró en el volumen usado en la dosificación de semaglutida equivalente.

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 semaglutida, por ejemplo, los antecedentes de un determinado evento en un sujeto.

Los resultados de este ensayo pueden presentarse en la presente descripción como una cantidad o fracción de sujetos que experimentan un evento. Alternativamente, los resultados de este ensayo pueden presentarse con relaciones de riesgo estimadas en un modelo de riesgo proporcional de Cox, que es el modelo estadístico estándar usado para estimar el tiempo hasta un evento. El término “relación de riesgo” (referido además como “HR”) como se usa en la presente descripción significa la relación de riesgo instantáneo de experimentar un evento cuando se administra semaglutida en comparación con el 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 con respecto al tratamiento estimada entre semaglutida y placebo con respecto al evento de interés es significativa estadísticamente a favor de la semaglutida en un nivel de significancia de 5 %. Un nivel de significancia de 5 % es el nivel estándar para investigar la significancia en ensayos clínicos.

Los resultados del ensayo con respecto a los efectos de MACE se muestran en las Tablas 4, 5 y 6. La Figura 1 muestra el tiempo hasta el primer infarto de miocardio no mortal en un gráfico de Kaplan-Meier. La Figura 2 muestra el tiempo hasta la primera revascularización. Los resultados en las Figura 1 y Figura 2 muestran que la semaglutida tiene un efecto bueno particularmente para retardar el infarto de miocardio no mortal o la revascularización después de un cierto período de tratamiento crónico.

Tabla 4. Tiempo hasta el primer MACE seleccionado del grupo que consiste en muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, o accidente cerebrovascular no mortal, revascularización (coronaria y periférica), hospitalización por angina de pecho inestable (UAP) y hospitalización por insuficiencia cardíaca

	Relación de riesgo [CI de 95 %]	Semaglutida		Placebo	
		N	%	N	%
Primer MACE*	0,74 [0,62; 0,89]	199	12,1	264	16,0
<i>Componentes individuales del MACE*</i>					
Infarto de miocardio, no mortal	0,74 [0,51; 1,08]	47	2,9	64	3,9
Accidente cerebrovascular, no mortal	0,61 [0,38; 0,99]	27	1,6	44	2,7
Muerte cardiovascular	0,98 [0,65; 1,48]	44	2,7	46	2,8
Revascularización	0,65 [0,50; 0,86]	83	5,0	126	7,6
– Revascularización coronaria	0,68 [0,50; 0,92]	70	4,2	103	6,2
– Revascularización periférica	0,63 [0,34; 1,19]	16	1,0	25	1,5
Hospitalización por UAP	0,82 [0,47; 1,44]	22	1,3	27	1,6
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	1,11 [0,77; 1,61]	59	3,6	54	3,3
Modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado para el tratamiento. N: Número de sujetos que experimentan al menos un evento. %: Porcentaje de sujetos que experimentan al menos un evento. *: En esta tabla, el término “MACE” se refiere a un evento seleccionado del grupo que consiste en muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, o accidente cerebrovascular no mortal, revascularización (coronaria y periférica), hospitalización por angina de pecho inestable (UAP), y hospitalización por insuficiencia cardíaca.					

Tabla 5. Tiempo hasta el primer MACE en subgrupos, en donde el MACE se selecciona del grupo que consiste en muerte cardiovascular, MI no mortal y accidente cerebrovascular no mortal

Factor	Relación de riesgo [CI de 95 %]	Semaglutida		Placebo	
		N	%	N	%
Primer MACE*	0,74 [0,58; 0,95]	108	6,6	146	8,9
Infarto de miocardio, no mortal		46	2,8	64	3,9
Accidente cerebrovascular, no mortal		25	1,5	42	2,5
Muerte cardiovascular		37	2,2	40	2,4
Sexo					
Femenino	0,84 [0,54; 1,31]	35	5,5	43	6,5
Masculino	0,68 [0,50; 0,92]	73	7,2	103	10,4
BMI					
≤30 kg/m ²	0,58 [0,39; 0,87]	39	6,6	64	11,0
>30 kg/m ²	0,84 [0,61; 1,16]	69	6,6	82	7,7
Origen étnico					
Asiática	0,58 [0,25; 1,34]	2	5,7	4	12,5
Blanca	0,76 [0,58; 1,00]	8	6,6	17	11,2
Negra o afroamericana	0,72 [0,23; 2,28]	5	4,6	7	6,2
Otros	0,46 [0,08; 3,50]	93	6,7	118	8,7
Subgrupos de insuficiencia cardíaca					
Insuficiencia cardíaca clase I según NYHA o sin insuficiencia cardíaca	0,64 [0,48; 0,86]	73	5,4	112	8,2
Insuficiencia cardíaca clase II o III según NYHA	1,03 [0,64; 1,66]	35	12,3	34	11,8
Modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado para el tratamiento. N: Número de sujetos que experimentan al menos un evento. %: Porcentaje de sujetos que experimentan al menos un evento. *: En esta tabla, el término "MACE" se refiere a un evento seleccionado del grupo que consiste en muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, o accidente cerebrovascular no mortal.					

Tabla 6. Tiempo hasta el primer MACE en los subgrupos, en donde el MACE se selecciona del grupo que consiste en muerte cardiovascular, MI no mortal y accidente cerebrovascular no mortal en cada brazo de tratamiento del ensayo

	Relación de riesgo [CI de 95 %]	Semaglutida (N)	Placebo (N)
Primer MACE* 0,5 mg de semaglutida	0,77 [0,55; 1,08]	59	77
Primer MACE* 1,0 mg de semaglutida	0,71 [0,49; 1,02]	49	69
Modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado para el tratamiento. N: Número de sujetos que experimentan al menos un evento. %: Porcentaje de sujetos que experimentan al menos un evento. *: En esta tabla, el término "MACE" se refiere a un evento seleccionado del grupo que consiste en muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, o accidente cerebrovascular no mortal.			

Estos resultados muestran que la semaglutida tiene un efecto sorprendentemente bueno en la reducción de las enfermedades cardiovasculares y que este efecto es aún más pronunciado en algunos subgrupos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para usar en un método para reducir el riesgo de un evento cardiovascular adverso importante (MACE) en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular alto, en donde dicho MACE se selecciona del grupo que consiste en
 - a. muerte cardiovascular (CV),
 - b. infarto de miocardio (MI) no mortal,
 - c. accidente cerebrovascular no mortal,
 - d. revascularización,
 - e. hospitalización por insuficiencia cardíaca, y
 - f. hospitalización por angina de pecho inestable; y
 dicha composición farmacéutica consiste en semaglutida y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho MACE se selecciona del grupo que consiste en
 - a. muerte cardiovascular (CV),
 - b. infarto de miocardio (MI) no mortal, y
 - c. accidente cerebrovascular no mortal.
3. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde dicho MACE es un accidente cerebrovascular no mortal.
4. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicho MACE se reduce de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 % en comparación con el placebo, tal como se reduce aproximadamente 26 % en comparación con el placebo.
5. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto es un ser humano.
6. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dosificación de dicha semaglutida está en el intervalo de 0,01 a 10 mg o en el intervalo de 0,1 a 5,0 mg.
7. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha semaglutida se administra una vez a la semana o más frecuente, tal como una vez al día.
8. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha semaglutida se administra en una cantidad en el intervalo de 0,05-2,0 mg a la semana, tal como 0,5 o 1,0 mg a la semana.
9. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha semaglutida se administra una vez a la semana en una cantidad de 0,5 o 1,0 mg.
10. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,1-20 mg/mL de semaglutida y tiene un pH en el intervalo de 7,0-9,0.
11. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,1-20 mg/mL de semaglutida, 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 7,0-9,0.
12. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho sujeto tiene un BMI de más de 30 kg/m².
13. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho sujeto no tiene insuficiencia cardíaca o tiene insuficiencia cardíaca clase I según NYHA.
14. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho sujeto no tiene insuficiencia cardíaca clase II, III o IV según NYHA.

15. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha semaglutida se administra como un tratamiento crónico en el que se administra semaglutida durante al menos 16 meses, tal como al menos 30 meses, y en donde dicho método reduce o retarda el infarto de miocardio no mortal (MI).

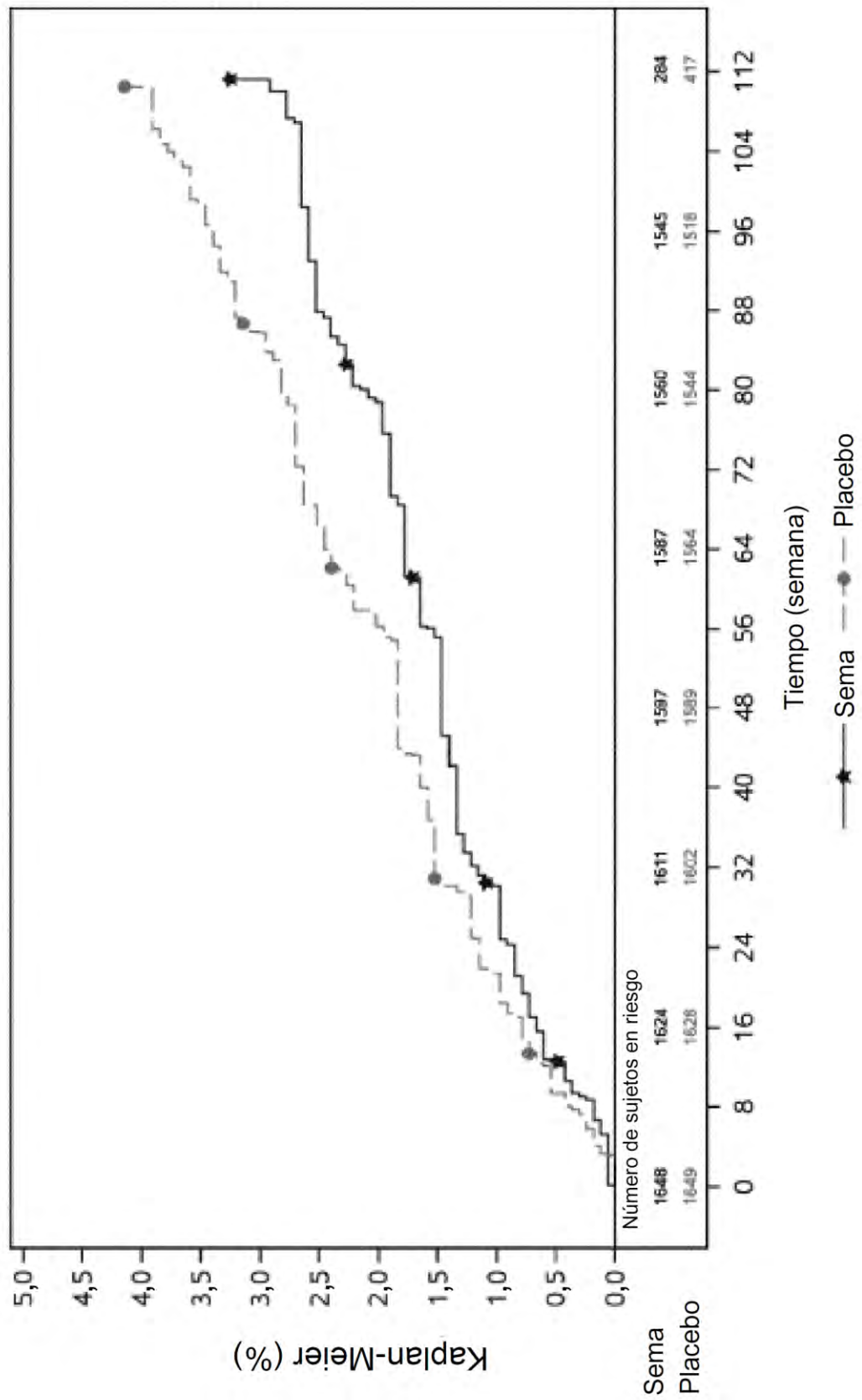


Figura 1/2

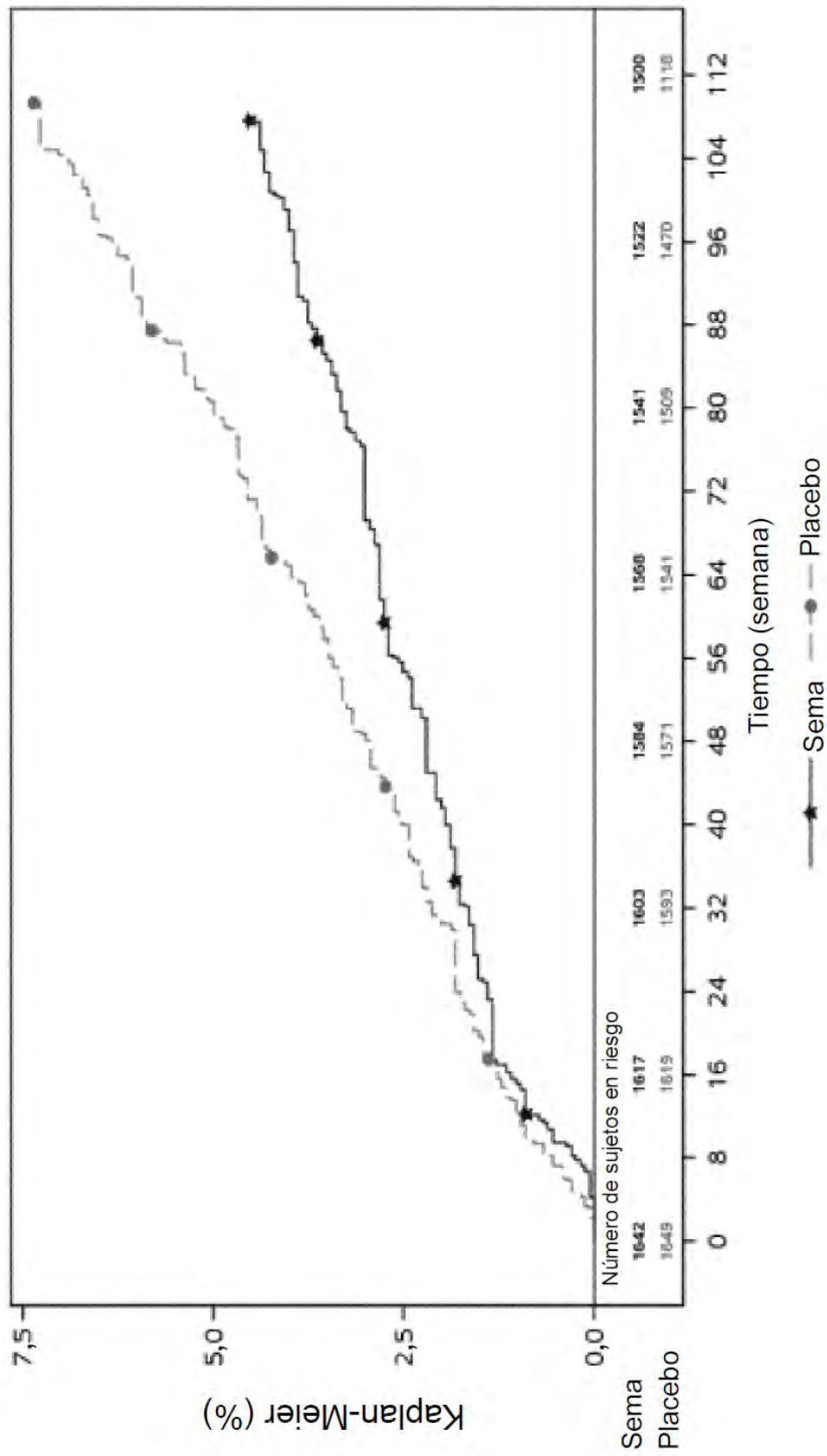


Figura 2/2