

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 549**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 1/14** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2018** **PCT/US2018/044337**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2019** **WO19027881**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2018** **E 18756041 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2024** **EP 3661518**

54 Título: **Métodos de tratamiento de los síntomas de la gastroparesia usando velusetrag**

30 Prioridad:

**31.07.2017 US 201762539229 P**

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

**04.12.2024**

73 Titular/es:

**ALFASIGMA S.P.A. (100.0%)**  
**Via Ragazzi del '99, 5**  
**40133 Bologna, IT**

72 Inventor/es:

**BARNES, CHRISTOPHER NOEL;**  
**VISCOMI, GIUSEPPE CLAUDIO;**  
**RENZULLI, CECILIA y**  
**GRIMALDI, MARIA**

74 Agente/Representante:

**MENDIGUTÍA GÓMEZ, María Manuela**

ES 2 991 549 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Métodos de tratamiento de los síntomas de la gastroparesia usando velusetrag

5

## Antecedentes de la invención

## Campo de la invención

10 La presente invención se refiere al velusetrag ( $\{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2\text{-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil}]-8\text{-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}\}$ amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico) y a composiciones farmacéuticas que comprenden el mismo para su uso en el tratamiento de uno o más de los síntomas principales asociados a la gastroparesia idiopática o diabética en un paciente humano mediante la administración de velusetrag o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo entre 0,5 mg/día y 5 mg/día, al paciente humano.

15

## Estado de la técnica

Las alteraciones de las funciones digestivas básicas que se producen en la región gastroduodenal del tracto gastrointestinal superior son una afección muy común que afecta a un gran número de personas. Trastornos de diversa naturaleza del tracto gastrointestinal alteran una o más de sus funciones. Las anomalías estructurales y neuronales pueden retardar, obstruir o acelerar el movimiento del contenido intestinal en cualquier nivel del tracto gastrointestinal. Las afecciones inflamatorias y ulcerativas de la pared gastrointestinal interrumpen la secreción, la motilidad y la absorción. La inflamación u obstrucción del hígado, el páncreas o la vesícula biliar pueden alterar el metabolismo y dar como resultado síntomas locales o sistémicos, o ambos. Muchas manifestaciones clínicas de los trastornos del tracto gastrointestinal son inespecíficas y pueden ser provocadas por una diversidad de alteraciones. Al menos el 20 % de la población presenta síntomas crónicos que pueden atribuirse a trastornos de la función gastroduodenal, la afección repercute significativamente en las actividades habituales del paciente y se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: náuseas, distensión abdominal, plenitud posprandial, saciedad precoz, vómitos, dolor en la parte superior del abdomen, ardor epigástrico, reflujo gástrico con o sin ardor y motilidad gastrointestinal alterada. Los síntomas pueden ser crónicos, presentarse al menos una vez por semana y durante un período de al menos 6 meses, en ausencia de una explicación orgánica (Tack, J., y col. *Gastroenterology*. 2006; 130; 1466-1479).

Un conjunto similar de manifestaciones clínicas presentes en pacientes afectados por gastroparesia, que es un trastorno sensitivomotor crónico común, aunque grave, del tracto gastrointestinal superior, se define por la presencia de vaciamiento gástrico (VG) retardado en ausencia de obstrucción mecánica y se asocia a una sintomatología significativa (p. ej., náuseas, vómitos, saciedad precoz, distensión abdominal y dolor abdominal) que puede afectar profundamente a la calidad de vida (QOL, por sus siglas en inglés) (Parkman, H.P. y col., *Gastroenterology*, 2004, 127(5), 1592-1622; Stein, B. y col., *J. Clin. Gastroenterol.*, 2015, 49(7); Parkman, y col., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9(12), 1056-1064).

La etiología de la gastroparesia es diversa, aunque frecuentemente se asocia a diabetes mellitus (Stein, B. y col., *J. Clin. Gastroenterol.*, 2015, 49(7); Bharucha, A. E., *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2015, 44(1), 9-19). Sin embargo, en casi el 50 % de los pacientes no se puede identificar la causa subyacente, por ejemplo, la enfermedad idiopática.

En la gastroparesia, así como en otras enfermedades del tracto gastrointestinal superior, las definiciones de los síntomas siguen siendo algo vagas y potencialmente difíciles de entender e interpretar por pacientes, médicos e investigadores, retardando de este modo la llegada a un resultado terapéutico positivo. Los mecanismos fisiopatológicos que fundamentan estos síntomas son complejos y multifactoriales. La sintomatología de la gastroparesia se superpone en gran medida con la de las enfermedades del tracto gastrointestinal superior con retardo del VG asociado. Más de uno de cada cuatro pacientes con deterioro del tracto gastrointestinal superior presentan evidencia de vaciamiento gástrico retardado (Sarnelli G. y col. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 783-788) y en un estudio el 86 % de los pacientes con gastroparesia muestran síntomas sugestivos de compromiso gastroduodenal: náuseas, distensión abdominal, plenitud posprandial, saciedad precoz, vómitos, dolor en la parte superior del abdomen, ardor epigástrico, reflujo gástrico con o sin ardor y deposiciones, reveladores de posibles características fisiopatológicas similares para estas afecciones.

Actualmente, el único fármaco aprobado por la FDA para la gastroparesia diabética es la metoclopramida, un antagonista de los receptores  $D_2$  de la dopamina y antagonista de los receptores de  $5-HT_3$  con débil actividad agonista de  $5-HT_4$ , que está indicado para el alivio de los síntomas asociados a la estasis gástrica diabética aguda y recurrente durante no más de 12 semanas de tratamiento. Se ha demostrado que la metoclopramida es igualmente eficaz en el control a corto plazo de los síntomas de la gastroparesia diabética en comparación con la domperidona; sin embargo, los efectos secundarios del SNC son significativamente más comunes y generalmente de mayor gravedad con la metoclopramida (Patterson, D., y col., *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94(5), 1230-1234). Los efectos de la metoclopramida disminuyen rápidamente a lo largo del tiempo y el uso a largo plazo se limita por los efectos adversos sobre el sistema nervioso central (SNC) relativamente comunes (informados en hasta el 30 % de los pacientes con terapia diaria), que incluyen sedación e inquietud, así como efectos extrapiramidales menos frecuentes, el más común

de los cuales es la distonía aguda. Por lo tanto, no se recomienda el uso rutinario de la metoclopramida debido a su eficacia incierta y sus efectos secundarios (incluyendo la discinesia tardía irreversible).

La acotiamida es un inhibidor de la acetilcolinesterasa que acelera el vaciamiento gástrico y potencia la acomodación gástrica (Kusunoki H. y col. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 540-545). En un ensayo doble ciego controlado con placebo en pacientes con dispepsia funcional en Japón, los síntomas mejoraron en el 52 % de los asignados a la terapia activa, en comparación con el 35 % de los asignados al placebo (Matsueda K. y col. *Gut* 2012; 61: 821-828); se identificaron mejoras significativas en la plenitud posprandial, la distensión en la parte abdominal superior y la saciedad precoz, pero no en el dolor o el malestar en la parte abdominal superior. Fármacos tales como la bupiriona y la tandospirona, que actúan sobre los receptores de 5-hidroxitriptamina-1<sub>A</sub> y que conducen a la relajación del fondo gástrico, también se han probado en la dispepsia funcional: la bupiriona demostró ser eficaz para relajar el fondo gástrico y reducir la distensión abdominal y la plenitud posprandial en 17 pacientes con dispepsia funcional inscritos en un ensayo cruzado aleatorizado (Tack J. y col. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1239-1245). En un estudio doble ciego controlado con placebo que implicaba 144 pacientes, la tasa de respuesta después de 4 semanas de tratamiento con tandospirona fue del 31,5 %, en comparación con el 12,7 % con placebo (Miwa H. y col. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2779-2787).

La eritromicina es un antibiótico macrólido y activador de los receptores de motilina que ha demostrado mejorar el vaciamiento gástrico; sin embargo, los datos clínicos con respecto a la eficacia en el tratamiento de los síntomas de la gastroparesia son inconsistentes (Camilleri, M., y col., *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108(1), 18-37; Maganti, K., y col., *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98(2), 259-263; Sturm, A., y col., *Digestion*, 1999, 60(5), 422-427). Al igual que la metoclopramida, la eficacia está limitada por el desarrollo rápido de taquifilaxia. La eritromicina prolonga el intervalo QT y se ha asociado a arritmias cardíacas (incluyendo torsades de pointes), particularmente en pacientes con factores de riesgo coexistentes (p. ej., sexo femenino, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatías, síndrome de QT largo). Otros efectos adversos asociados a la eritromicina incluyen hipotensión y colitis por *C. difficile*. Además, es posible el desarrollo de resistencia a antibióticos.

La domperidona es un antagonista de los receptores D<sub>2</sub>, similar a la metoclopramida, pero generalmente asociada a un menor riesgo de efectos adversos graves. La domperidona ha demostrado una eficacia similar a la de la metoclopramida; sin embargo, no está aprobada por la FDA para ninguna indicación y está disponible sólo a través de un programa de Acceso ampliado a Fármacos en investigación para pacientes donde el beneficio probablemente supere los riesgos potenciales. El programa de acceso ampliado requiere que los médicos prescriptores obtengan una aprobación de IND y de IRB, lo que limita adicionalmente el acceso a la domperidona. La domperidona se asocia a un riesgo aumentado de efectos cardiovasculares adversos, incluyendo paro cardíaco y muerte súbita, principalmente debido a la prolongación del intervalo QT; la incidencia de estos eventos es baja (Camilleri, M., y col., *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108(1), 18-37).

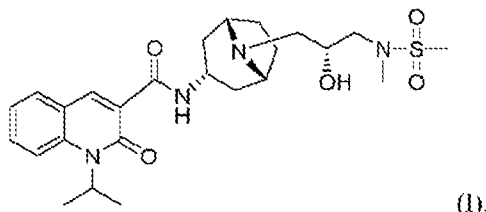
Además, no sólo los síntomas individuales descritos son frecuentes en la población general, sino que existe una superposición considerable entre los síntomas digestivos en más de un tercio de los pacientes, con grupos de síntomas probablemente asociados por mecanismos fisiopatológicos comunes o similares, especialmente en los casos más graves. El análisis factorial reveló al menos tres grupos: un grupo que incluía plenitud, distensión abdominal y saciedad precoz, un segundo grupo que incluía náuseas y vómitos, y un tercer grupo que incluía malestar, dolor, eructos y reflujo.

A pesar de la amplia investigación, las opciones de tratamiento farmacológico siguen siendo limitadas y frecuentemente se asocian a efectos secundarios graves. Con respecto al tratamiento de la gastroparesia, una encuesta comunitaria reciente y de gran tamaño mostró que solo el 19 % de los encuestados calificó su satisfacción con el tratamiento disponible, incluyendo las opciones farmacológicas y no farmacológicas, como algo satisfecho (15 %) a satisfecho (4 %), y el 60 % calificó su satisfacción como algo insatisfecho a insatisfecho (Yu, D., y col., *Dig. Dis. Sci.*, 2017, 62(4), 879-893).

Angela Ahn y col.: “*Su1426 Velusetrag Improves Gastric Emptying Time in Subjects With Diabetic or Idiopathic Gastroparesis*”, *GASTROENTEROLOGY*, vol. 148, N.º 4, 1 de abril de 2015, página S-507 describe el uso de velusetrag en el tratamiento de la gastroparesia diabética o idiopática en seres humanos en pacientes con vaciamiento gástrico retardado y muestra que dosis diarias de 5 mg, 15 mg y 30 mg fueron eficaces para acelerar el vaciamiento gástrico con lo que se alcanzan niveles significativos para la dosis de 30 mg.

Hasta la fecha, existe una fuerte necesidad médica no satisfecha de un tratamiento/medicamento para pacientes gastroparésicos con síntomas principales correlacionados con el tracto gastrointestinal superior, tales como: náuseas, distensión abdominal, plenitud posprandial, saciedad precoz, vómitos, dolor en la parte superior del abdomen, ardor epigástrico y motilidad gastrointestinal, y sus diversas combinaciones en grupos de síntomas, que pueden estar presentes en la gastroparesia idiopática crónica. El problema es particularmente difícil de resolver debido a la notable variabilidad y al nivel de superposición de los síntomas, que frecuentemente explican diagnósticos erróneos. También existe la necesidad de un tratamiento/medicamento adecuado para tratar eficazmente todos los síntomas de la gastroparesia, en particular, la gastroparesia idiopática y/o diabética. También existe la necesidad de encontrar un medicamento capaz de tratar, reducir, mejorar y/o aliviar los síntomas asociados a la gastroparesia sin proporcionar vaciamiento gástrico o proporcionando una normalización del vaciamiento gástrico.

Velusetrag es un agonista de los receptores de la 5-hidroxitriptamina de subtipo 4 (5-HT<sub>4</sub>), pan-GI, novedoso, potente y altamente selectivo, con actividad procinética, desarrollado en parte para el tratamiento de la gastroparesia. El nombre químico del velusetrag es {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico y su estructura química se muestra a continuación en la Fórmula I:



Velusetrag se describió previamente la solicitud provisional US-60/560.076 de titularidad compartida, presentada el 7 de abril de 2004, y la solicitud de patente US-11/100.113, presentada el 6 de abril de 2005; y la forma cristalina en la solicitud provisional US-60/668.780, presentada el 6 de abril de 2005, y la solicitud de patente US-11/398.119, presentada el 5 de abril de 2016, correspondiente al documento EP1 735 304. Todas las patentes, solicitudes de patentes y documentos citados en el presente documento se incorporan como referencia en su totalidad.

Actualmente, el velusetrag se está sometiendo a ensayo en el ámbito clínico como sal clorhidrato para el tratamiento de la gastroparesia. Basándose en la necesidad médica no satisfecha y respaldado por los datos sobre la mejora en el vaciamiento gástrico con el tratamiento con velusetrag, se inició un programa de desarrollo en gastroparesia diabética e idiopática evaluando el efecto del velusetrag (5 mg, 15 mg y 30 mg) sobre los síntomas de la gastroparesia y evaluando el vaciamiento gástrico usando gammagrafía de vaciamiento gástrico. Un análisis estadístico *a priori* para el criterio de valoración principal, es decir, un cambio ajustado por placebo con respecto al valor de referencia en una puntuación de síntomas informada por el paciente después de cuatro semanas de dosificación, había asumido que los datos respaldarían una mejora dependiente de la dosis en la puntuación de síntomas pasando de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 30 mg.

### Resumen de la invención

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que cuando se usa velusetrag para tratar la gastroparesia en pacientes adultos diabéticos o idiopáticos, el alivio de los síntomas informado por el paciente no se correlaciona con un aumento de la motilidad. Se esperaba que los síntomas de los pacientes mejorasen con el vaciamiento gástrico máximo basándose en un estudio de Fase 2a anterior, pero en cambio, y de manera inesperada, los pacientes informan un mayor alivio de los síntomas con una dosis de aproximadamente 5 mg/día o inferior, en comparación con dosis más altas que proporcionan un mayor vaciamiento gástrico, tales como 15 mg/día o 30 mg/día, o dosis superiores. Hasta ahora, no se había apreciado que existiese una relación inversa entre una dosis más baja y los síntomas informados por los pacientes. Por lo tanto, la invención se refiere generalmente a encontrar el equilibrio adecuado entre la cantidad de vaciamiento gástrico y los síntomas informados por el paciente para tratar eficazmente a los pacientes gastroparésicos.

La invención se refiere a la {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (velusetrag) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método para prevenir, aliviar, mejorar, mitigar, tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia que consisten en plenitud posprandial, saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, ardor epigástrico, náuseas y vómitos en pacientes humanos diabéticos o idiopáticos, en donde se administra velusetrag en una dosis de 0,5 mg/día a 5 mg/día, durante un período de tratamiento de una, dos, cuatro, ocho o doce semanas, o más. La invención también se refiere a las composiciones correspondientes para su uso en dichos métodos.

En una realización, la invención se refiere al uso anterior en pacientes diabéticos.

En otra realización, la invención se refiere al uso anterior en pacientes idiopáticos.

En una realización, el paciente puede tener gastroparesia diabética o idiopática y, en otra realización, la administración de velusetrag en el paciente con gastroparesia diabética da como resultado poco o ningún aumento en la hiperglucemia y/o la glucosa. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal clorhidrato. En otra realización más, el velusetrag está en una forma cristalina como se describe en la patente US-7.728.004.

En una realización, la invención se refiere al uso anterior en métodos de prevención, alivio, mejora, dar alivio y/o tratamiento de uno o más de los síntomas principales anteriores de la gastroparesia, en donde se administra una cantidad terapéutica de velusetrag al sujeto anterior con vaciamiento gástrico retardado, en una cantidad de 0,5 mg/día a 5 mg/día, o 5 mg/día.

En otra realización, la invención se refiere al uso anterior en métodos de tratamiento, prevención, alivio y/o mejora de síntomas seleccionados de náuseas y vómitos, en donde se administra una cantidad terapéutica de velusetrag al sujeto anterior con vaciamiento gástrico retardado, en una cantidad de 0,5 mg/día a 5 mg/día, o 5 mg/día.

En una realización adicional, la invención se refiere al uso anterior en métodos de prevención, alivio, mejora, dar alivio y/o tratamiento de síntomas seleccionados de plenitud posprandial y saciedad precoz, en donde se administra una cantidad terapéutica de velusetrag al sujeto anterior con vaciamiento gástrico retardado, en una cantidad de 0,5 mg/día a 5 mg/día, o 5 mg/día.

En otra realización presentada en el presente documento se encuentra el uso anterior en métodos de prevención, alivio, mejora, dar alivio y/o tratamiento del dolor en la parte superior del abdomen en donde se administra una cantidad terapéutica de velusetrag al sujeto anterior con vaciamiento gástrico retardado, en una cantidad de 0,5 mg/día a 5 mg/día, 5 mg/día.

Una realización adicional se refiere al uso anterior en métodos de prevención, alivio, mejora, dar alivio y/o tratamiento del ardor epigástrico en donde se administra una cantidad terapéutica de velusetrag al sujeto anterior con vaciamiento gástrico retardado, en una cantidad de 0,5 mg/día a 5 mg/día, o 5 mg/día.

En otra realización presentada en el presente documento se encuentra el uso anterior en métodos de prevención y/o alivio y/o mejora, y/o tratamiento de náuseas y/o vómitos, y/o saciedad posprandial, y/o saciedad precoz, y/o distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen y/o ardor epigástrico, o su combinación, en donde se administra una cantidad terapéutica de velusetrag al sujeto anterior con vaciamiento gástrico retardado, en una cantidad de 0,5 mg/día a 5 mg/día, o 5 mg/día.

En otra realización más se encuentra el uso anterior en un método para obtener una respuesta a la dosis inversa durante el tiempo de administración de velusetrag, a una dosis diaria de 5 mg o inferior.

Otra realización se refiere al uso anterior en métodos en donde los cambios de síntomas con la administración de velusetrag de 0,5 a 5 mg/día representan una reducción superior a 0,5 a 1,5 puntos de cambio en el nivel de gravedad de los síntomas, de síntomas graves a síntomas moderados, o de síntomas moderados a leves.

En otra realización, la invención se refiere al uso anterior en métodos para prevenir, aliviar, mejorar, dar alivio y/o tratar en donde el velusetrag se administrará en una cantidad de 0,5 a 5 mg/día durante el tiempo que sea necesario, por ejemplo, durante 1 semana, 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas o más. En otra realización más del uso anterior, el velusetrag se administrará en una cantidad de 0,5 mg/día a 5 mg/día, y lo más preferiblemente en una cantidad de 5 mg/día.

Se describe un método para prevenir, y/o aliviar, y/o mejorar, y/o tratar, y/o reducir, y/o dar alivio adecuado a uno o más de los síntomas correlacionados con la gastroparesia eficazmente.

De forma adicional, se describe un alivio adecuado de los síntomas de gastroparesia que comprende una reducción de uno o más de los síntomas seleccionados de: náuseas, vómitos, plenitud posprandial, saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, ardor epigástrico y deposiciones. La reducción del síntoma se identifica por una reducción con respecto al valor de referencia del síntoma. En un aspecto, el valor de referencia de los síntomas se establece antes del tratamiento.

En un aspecto, el alivio adecuado de los síntomas de gastroparesia comprende una respuesta “sí” por parte del sujeto a quien se le formula la pregunta y la compilación de un cuestionario.

Según un aspecto, en el presente documento se proporcionan métodos de mejora de las medidas de calidad de vida (QOL) en sujetos con síntomas de gastroparesia.

Según un aspecto, en el presente documento se describen métodos de mejora de las medidas de QOL en sujetos con síntomas de gastroparesia que comprenden administrar velusetrag.

Según otro aspecto, se describen métodos de mejora de las medidas de QOL en sujetos con síntomas de gastroparesia que comprenden administrar velusetrag en una dosis diaria de 0,5 mg/día a 5 mg/día durante un período de 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas, 14 semanas o más. En otro aspecto más, este método se administrará en una cantidad de 0,5 mg/día a 5 mg/día, o 5 mg/día.

En un aspecto, una o más medidas de QOL que comprenden síntomas seleccionados de: náuseas, vómitos, plenitud posprandial, saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, ardor epigástrico, deposiciones, disforia, imagen corporal, preocupación por la salud, reacción social y relación, mejoran tras la administración de velusetrag.

En otra realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento anterior de la gastroparesia. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas para el uso anterior son una combinación sólida que consiste esencialmente en la sustancia farmacológica (HCl de velusetrag), hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y estearato de magnesio.

Una realización adicional se refiere a una composición farmacéutica de liberación controlada para el uso anterior que comprende una cantidad eficaz de velusetrag.

En otra realización más, la invención se refiere al uso anterior en un método para reducir, prevenir, aliviar, mejorar, dar alivio y/o tratar síntomas seleccionados de: náuseas, vómitos, plenitud posprandial, saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, ardor, en hombres o mujeres que lo necesiten.

En otra realización, la invención se refiere al uso anterior en un método para reducir, prevenir, aliviar, mejorar, mitigar y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia en sujetos idiopáticos y diabéticos de aproximadamente 50 años de edad o mayores de 55 años de edad o más.

La invención también se refiere al uso anterior en un método para reducir, prevenir, mejorar, aliviar, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales anteriores de la gastroparesia en un sujeto que padece los síntomas durante aproximadamente 1 semana a 1 año, antes del tratamiento con velusetrag.

En otra realización de la invención, se abarcan composiciones farmacéuticas para el uso anterior con diferentes vías de administración de velusetrag al paciente humano. Las vías de administración comprenden, entre otras, las vías de administración oral, parenteral, bucal, sublingual, rectal, intraperitoneal o endotraqueal. Por ejemplo, la administración parenteral puede ser mediante infusión, inyección o implantación. La administración parenteral también puede incluir la administración percutánea por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica o por implantación. Si el velusetrag se administra por vía parenteral, puede ser en forma de un líquido, sólido o gel. Similarmente, si el velusetrag se administra por vía oral, puede estar en forma de un líquido, cápsula, comprimido, comprimido masticable o película soluble.

Se describe un kit que comprende instrucciones de uso y dosificación en un prospecto de un producto farmacéutico que comprende velusetrag para su uso según la invención. En otra realización, el prospecto indica al paciente que administre velusetrag durante un período de 1 semana, 2 semanas, 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas o más.

En una realización, el producto para el uso anterior comprende velusetrag en una cantidad de 0,5 mg a 30 mg indicada para el tratamiento de uno o más de los síntomas principales de gastroparesia anteriores. En otra realización más, el producto para el uso anterior comprende velusetrag en una cantidad de 0,5 mg a 15 mg, de 0,5 mg a 5 mg, o 5 mg indicada para el tratamiento de los síntomas de la gastroparesia.

En otra realización, el producto para el uso anterior comprende velusetrag en una cantidad de 0,5 mg a 30 mg, 0,5 mg a 15 mg, 0,5 mg a 5 mg o 5 mg, indicada para el tratamiento de uno o más de los síntomas principales anteriores de la gastroparesia en sujetos con gastroparesia diabética o idiopática.

En una realización, la invención proporcionó el uso anterior en métodos de prevención, alivio, mejora, reducción, dar alivio y/o tratamiento de náuseas, vómitos, plenitud posprandial, saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, ardor epigástrico, administrando a un sujeto que lo necesite una dosis diaria de velusetrag de 0,5 mg/día a 5 mg/día, o 5 mg/día.

En otra realización más, la invención proporciona el uso anterior en métodos para prevenir, reducir, mejorar, aliviar, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia en un sujeto en donde dichos síntomas se producen durante al menos 1 semana antes del tratamiento con velusetrag de 0,5 mg/día a 5 mg/día, o 5 mg/día.

La invención también proporciona una respuesta a la dosis inversa en la mayoría de los dominios de síntomas para el GCSI-24 h cuando se administra velusetrag a una dosis diaria de 0,5 mg a 5 mg. En otra realización, la invención proporciona el uso anterior en un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia, en donde se logra una respuesta a la dosis inversa en la mayoría de los dominios de síntomas.

En otra realización, la invención se refiere al uso anterior en un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia, en donde la reducción de los síntomas en la puntuación total del GCSI-24 h es de al menos 0,4 o superior, en comparación con el placebo durante el tratamiento con velusetrag en una dosis diaria de 0,5 mg a 5 mg.

Otra realización incluye el uso anterior en un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia, en donde la reducción de los síntomas en la puntuación total del GCSI-24 h de la Semana 4 es de al menos 0,4 o superior, en comparación con el placebo.

En otra realización más, la invención proporciona el uso anterior en un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia, en donde se proporciona la reducción de los síntomas con respecto al valor de referencia y con respecto a placebo en la puntuación compuesta media del GCSI-24 h de 7 días en la Semana 4.

Similarmente, la invención también proporciona el uso anterior en un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia, en donde se proporciona una reducción de los síntomas con respecto al valor de referencia en la puntuación compuesta media diaria y de 7 días del GCSI-24 h durante las Semanas 1 a 3 y las Semanas 5 a 12 del tratamiento.

La invención también proporciona el uso anterior en un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia, en donde se proporciona una reducción de los síntomas con respecto al valor de referencia en las puntuaciones compuestas medias diarias y de 7 días de los componentes individuales del GCSI-24 h de los síntomas durante la Semana 1 a la 12 del tratamiento.

En una realización, la invención proporciona el uso anterior en un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia, en donde hay una mayor reducción de los síntomas con respecto al valor de referencia en la puntuación compuesta media diaria y de 7 días del GCSI-24 h en pacientes idiopáticos en comparación con pacientes diabéticos con mayor eficacia con velusetrag a dosificaciones diarias de 0,5 mg/día a 5 mg/día o 5 mg/día.

En otra realización, la invención proporciona una mayor reducción de los síntomas con respecto al valor de referencia en la puntuación compuesta media diaria y de 7 días del GCSI-24 h en pacientes idiopáticos en comparación con pacientes diabéticos con una mayor eficacia a más de 4 semanas.

La invención se refiere además a velusetrag para el uso anterior, en donde un cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación compuesta media diaria y de 7 días del GCSI-24 h en pacientes diabéticos es superior a 0,2 puntos en la semana 4 con una dosis diaria de 5 mg de velusetrag en comparación con el placebo, o en donde un cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación compuesta media diaria y de 7 días del GCSI-24 h en pacientes diabéticos es superior a 0,1 puntos en la semana 8 a una dosis diaria de 5 mg de velusetrag en comparación con el placebo, o en donde un cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación compuesta media diaria y de 7 días del GCSI-24 h en pacientes diabéticos se mantiene a lo largo del tiempo de tratamiento a una dosis diaria de 5 mg de Velusetrag en comparación con el placebo.

Se describe además el uso anterior, en donde la reducción del valor de referencia con respecto al GCSI-24 h de placebo en la Semana 14 es de aproximadamente 0,1 con velusetrag 30 mg/día en pacientes diabéticos.

La invención se refiere además a velusetrag para el uso anterior, en donde un cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación compuesta media diaria y de 7 días del GCSI-24 h en pacientes idiopáticos es superior a 0,6 puntos en la semana 4 con una dosis diaria de 5 mg de velusetrag en comparación con el placebo, o en donde un cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación compuesta media diaria y de 7 días del GCSI-24 h en pacientes idiopáticos es superior a 0,6 puntos en la semana 8 a una dosis diaria de 5 mg de velusetrag en comparación con el placebo, o en donde un cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación compuesta media diaria y de 7 días del GCSI-24 h en pacientes idiopáticos se mantiene a lo largo del tiempo de tratamiento a una dosis diaria de 5 mg de Velusetrag en comparación con el placebo.

Se describe además el uso anterior, en donde la reducción de los síntomas con respecto a la puntuación del GCSI-24 h de referencia en pacientes idiopáticos en la Semana 12 es de aproximadamente 0,6 puntos con velusetrag a una dosis diaria de 5 mg.

Una realización incluye el uso anterior para proporcionar una mejora de al menos 1 punto con respecto al valor de referencia en los componentes individuales del GCSI-24 h en cada puntuación de la Semana (1-12) durante las Semanas 1 a 3 y las Semanas 5 a 12 y a lo largo de todo el tratamiento con velusetrag de 0,5 mg/día a 5 mg/día.

Otra realización incluye el uso anterior para proporcionar una diferencia estadísticamente significativa, o una reducción, o una mejora en la puntuación total del GCSI-24 h de la semana 4 y a lo largo de todo el tiempo de tratamiento mediante la administración de 5 mg de velusetrag o inferior.

En otra realización, la invención proporciona el uso anterior en un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia, en donde una proporción de sujetos con al menos 1 punto de mejora con respecto al valor de referencia en los componentes individuales del GCSI-24 h en cada puntuación de la semana (1-12) durante las semanas 1 a 3 y las semanas 5 a 12 del tratamiento. En una realización, la invención proporciona una diferencia, reducción o mejora estadísticamente significativa en la puntuación total del GCSI-24 h en la semana 4.

En una realización, la invención se refiere al uso anterior en un método para proporcionar una diferencia, reducción y/o mejora estadísticamente significativa en la puntuación total del GCSI-24 h de la semana 4 y a lo largo de todo el tiempo de tratamiento mediante la administración de 5 mg de velusetrag o inferior.

5 En otra realización, la invención proporciona una mejora significativa en los síntomas de plenitud posprandial/saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, ardor epigástrico, náuseas y vómitos mediante la administración de 5 mg de velusetrag o inferior.

10 En otra realización, la invención proporciona una mejora significativa en los síntomas de plenitud posprandial/saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, ardor epigástrico, náuseas y vómitos mediante la administración de 5 mg de velusetrag o inferior a lo largo de todo el tiempo de tratamiento.

15 En otra realización más, la invención proporciona el uso anterior en un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia, en donde una reducción de los síntomas con respecto al valor de referencia en el período de tratamiento significa una puntuación de la GRS compuesta durante las Semanas 1 a 3 y las Semanas 5 a 12 o más del tratamiento. De la misma manera, la invención también proporciona el uso anterior en un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia, en donde se proporciona una reducción de los síntomas con respecto al valor de referencia a diario en las puntuaciones de los componentes individuales de la GRS compuesto medio en el período de tratamiento de los síntomas durante la Semana 1 a la 12 del tratamiento. En otra realización, la invención proporciona un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar los síntomas de gastroparesia, en donde una proporción de sujetos proporciona al menos 1 punto de mejora con respecto al valor de referencia en los componentes individuales de la GRS en cada puntuación semanal (1-12) durante las Semanas 1 a 3 y las Semanas 5 a 12 del tratamiento y más en pacientes diabéticos o idiopáticos.

25 En una realización, la invención proporciona el uso anterior en un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia, en donde una diferencia estadísticamente significativa, o una reducción, o una mejora en la puntuación total de la GRS de la semana 4. En otra realización, la invención proporciona una diferencia estadísticamente significativa, o una reducción, o una mejora en la puntuación total de la GRS en la Semana 4, 8, 12 o a lo largo del tiempo de tratamiento en pacientes diabéticos e idiopáticos.

30 En otra realización, la invención se refiere al uso anterior en un método para proporcionar una diferencia estadísticamente significativa, o una reducción, o una mejora en la puntuación total de la GRS de la Semana 4 mediante la administración de velusetrag a una dosis diaria de 0,5 mg a 5 mg, o 5 mg.

35 La invención también proporciona el uso anterior en un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia mediante la administración de un compuesto con un mecanismo directo a través del complejo receptor de 5-HT<sub>4</sub>.

40 En otra realización, la invención proporciona el uso anterior en un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar la plenitud/saciedad precoz, la distensión abdominal, el dolor en la parte superior del abdomen y el ardor epigástrico en donde se obtiene una diferencia de media de MC estadísticamente significativa superior a 0,4 puntos en comparación con el placebo.

45 En otra realización más, la invención se refiere al uso anterior en un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia proporcionando una mejora significativa en los síntomas asociados a la gastroparesia en la puntuación total de la GRS de la Semana 4 sin efecto de taquifilaxia con velusetrag de 0,5 mg/día a 5 mg/día, o 5 mg/día.

50 En otra realización, la invención se refiere al uso anterior en un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia, en donde a una dosis diaria de 5 mg de velusetrag, la reducción de los síntomas de la GRS basal (Factor 1: plenitud/saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, ardor epigástrico) es superior a 0,2 durante todo el tiempo de tratamiento.

55 En otra realización más, la invención proporciona el uso anterior en un método para prevenir, aliviar, mejorar, reducir, dar alivio y/o tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia en pacientes idiopáticos, en donde a una dosis diaria de 5 mg de velusetrag, la reducción de los síntomas de la GRS basal (Factor 1) es superior a 0,5 durante todo el tiempo de tratamiento.

60 En una realización adicional, la reducción de los síntomas en la administración de velusetrag a una dosis diaria de 0,5 mg a 5 mg, es superior a 0,1 a 1,5 puntos con respecto al valor de referencia en el nivel de carga total de síntomas de síntomas graves a síntomas moderados/leves, o de moderados a leves/sin síntomas.

65 En una realización, la invención se refiere al uso anterior en un método para normalizar la función gástrica mediante la administración de velusetrag a una dosis diaria de 0,5 mg a 5 mg.



En una realización, la invención proporciona el uso anterior en un método para prevenir, reducir, mejorar, aliviar, dar alivio y/o tratar náuseas y vómitos en donde una diferencia de media de MC estadísticamente significativa superior a 0,2 puntos en comparación con el placebo.

5 La invención también se refiere al uso anterior en métodos de prevención, alivio, mejora, reducción, dar alivio y/o tratamiento de uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia, que comprende administrar una cantidad terapéutica de velusetrag a un sujeto que lo necesite, en una cantidad de 0,5 mg/día a 5 mg/día sin empeorar los síntomas restantes de la gastroparesia.

## 10 Breve descripción de los dibujos

Se ilustran diversos aspectos de la presente invención con referencia a los dibujos adjuntos.

15 La FIG. 1 ilustra las diferencias de media de MC en el cambio de cada subgrupo con respecto al valor de referencia en el GCSI-24 h l semanalmente en la semana 4 y la semana 12. Los MC se calcularon basándose en un modelo mixto de medidas repetidas con cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación total del GCSI-24 h semanalmente como variable dependiente, tratamiento, tipo de gastroparesia (diabética frente a idiopática), tiempo de ensayo de VG (histórico frente a prospectivo), puntuación total del GCSI de referencia, tiempo (categórico), efecto de interacción del tratamiento por tiempo, puntuación total del GCSI de referencia por tiempo, tratamiento por tipo de gastroparesia y tratamiento por tiempo por tipo de gastroparesia como efecto fijo, un efecto aleatorio del sujeto dentro del sitio, usando una estructura de covarianza no estructurada.

La FIG. 2 ilustra la puntuación total del GCSI-24 h por sexo a las 4 y 12 semanas (FIG. 2A y 2B, respectivamente).

25 La FIG. 3 ilustra la puntuación total del GCSI-24 h por tipo de gastroparesia a las 4 y 12 semanas (FIG. 3A y 3B, respectivamente).

La FIG. 4 ilustra la puntuación total del GCSI-24 h por edad a las 4 y 12 semanas (FIG. 4A y 4B, respectivamente).

30 La FIG. 5 ilustra la puntuación total del GCSI-24 h por tipo de ensayo de detección de vaciamiento gástrico a las 4 y 12 semanas (FIG. 5A y 5B, respectivamente).

La FIG. 6 ilustra la puntuación total del GCSI-24 h mediante el cribado de la gravedad de GVG y EAVG a las 4 y 12 semanas (FIG. 6A y 6B, respectivamente)

35 La FIG. 7 ilustra la puntuación total del GCSI-24 h por puntuación total de valor de referencia a las 4 y 12 semanas (FIG. 7A y 7B, respectivamente).

La FIG. 8 ilustra la puntuación total del GCSI-24 h a las 4 y 12 semanas por tipo de gastroparesia diabética e idiopática y por sexo (FIG. 8A y 8B, respectivamente).

La FIG. 9 ilustra la relación de probabilidades de pacientes con respuesta según el GCSI-24 h por sexo a las 4 y 12 semanas (FIG. 9A y 9B, respectivamente).

45 La FIG. 10 ilustra la relación de probabilidades de pacientes con respuesta según el GCSI-24 h por tipo de gastroparesia a las 4 y 12 semanas (FIG. 10A y 10B, respectivamente).

La FIG. 11 ilustra la relación de probabilidades de pacientes con respuesta según el GCSI-24 h por edad a las 4 y 12 semanas (FIG. 11A y 11B, respectivamente).

50 La FIG. 12 ilustra la relación de probabilidades de pacientes con respuesta según el GCSI-24 h por tipo de ensayo de detección de vaciamiento gástrico, histórica y prospectiva a las 4 y 12 semanas (FIG. 12A y 12B, respectivamente).

La FIG. 13 ilustra la relación de probabilidades de pacientes con respuesta según el GCSI-24 h por tipo de ensayo de cribado de vaciamiento gástrico a las 4 y 12 semanas (FIG. 13A y 13B, respectivamente).

La FIG. 14 ilustra la relación de probabilidades de pacientes con respuesta según el GCSI-24 h por cribado de la gravedad de GVG y EAVG a las 4 y 12 semanas (FIG. 14A y 14B, respectivamente).

60 La FIG. 15 ilustra la relación de probabilidades de pacientes con respuesta según el GCSI-24 h por puntuación total de referencia a las 4 y 12 semanas (FIG. 15A y 15B, respectivamente).

La FIG. 16 ilustra la relación de probabilidades de pacientes con respuesta según el GCSI-24 h por tipo de gastroparesia diabética e idiopática y por sexo a las 4 y 12 semanas (FIG. 16A y 16B, respectivamente).

65

La FIG. 17 ilustra el cambio medio de mínimos cuadrados (MC) con respecto al valor de referencia en la puntuación total de la GRS semanalmente durante 14 semanas para placebo y 5 mg (invención), 15 mg (referencia) y 30 mg (referencia) de velusetrag. Las medias de MC se calcularon basándose en un modelo mixto de medidas repetidas con cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación total de la GRS semanalmente como variable dependiente, tratamiento, tipo de gastroparesia (diabética frente a idiopática), tiempo de ensayo de VG (histórico frente a prospectivo), puntuación total de la GRS de referencia, tiempo (categórico), efecto de interacción del tratamiento por tiempo, puntuación total de la GRS de referencia por tiempo, tratamiento por tipo de gastroparesia y tratamiento por tiempo por tipo de gastroparesia como efecto fijo, un efecto aleatorio del sujeto dentro del sitio, usando una estructura de covarianza no estructurada. Los asteriscos en el conjunto de datos de 5 mg identifican aquellos puntos de datos que son significativos con respecto al placebo en cuanto al cambio con respecto al valor de p nominal de referencia  $<0,05$ .

La FIG. 18 ilustra la puntuación total de la GRS por sexo a las 4 y 12 semanas (FIG. 18A y 18B, respectivamente).

La FIG. 19 ilustra la puntuación total de la GRS por tipo de gastroparesia a las 4 y 12 semanas (FIG. 19A y 19B, respectivamente).

La FIG. 20 ilustra la puntuación total de la GRS por edad a las 4 y 12 semanas (FIG. 20A y 20B, respectivamente).

La FIG. 21 ilustra la puntuación total de la GRS por tipo de Ensayo de cribado de vaciamiento gástrico, histórica y prospectiva a las 4 y 12 semanas. (FIG. 21A y 21B, respectivamente)

La FIG. 22 ilustra la puntuación total de la GRS por tipo de ensayo de cribado de vaciamiento gástrico a las 4 y 12 semanas (FIG. 22A y 22B, respectivamente).

La FIG. 23 ilustra la puntuación total de la GRS mediante el cribado de la gravedad de GVG y EAVG a las 4 y 12 semanas (FIG. 23A y 23B, respectivamente).

La FIG. 24 ilustra la puntuación total de la GRS por puntuación total de valor de referencia a las 4 y 12 semanas (FIG. 24A y 24B, respectivamente)

La FIG. 25 ilustra la puntuación total de la GRS por tipo de gastroparesia diabética e idiopática y por sexo a las 4 y 12 semanas (FIG. 25A y 25B, respectivamente).

La FIG. 26 ilustra la puntuación de la subescala de la GRS por síntomas individuales (FIG. 26A y 26B, respectivamente).

La FIG. 27 ilustra la puntuación de la subescala de la GRS por síntomas individuales (FIG 27A, 27B).

La FIG. 28 ilustra la puntuación de la subescala de la GRS por síntomas individuales (FIG 28A, 28B).

La FIG. 29 ilustra el cambio de media de MC con respecto al valor de referencia en puntuaciones de náuseas de la GRS, semanas 1-14 (población ITT, placebo y 5 mg de velusetrag).

La FIG. 30 ilustra el cambio de media de MC con respecto al valor de referencia en puntuaciones de vómitos de la GRS, semanas 1-14 (población ITT, placebo y 5 mg de velusetrag).

La FIG. 31 ilustra el cambio de media de MC con respecto al valor de referencia en puntuaciones de plenitud/saciedad precoz de la GRS, semanas 1-14 (población ITT, placebo y 5 mg de velusetrag).

La FIG. 32 ilustra el cambio de media de MC con respecto al valor de referencia en puntuaciones de distensión abdominal de la GRS, semanas 1-14 (población ITT, placebo y 5 mg de velusetrag).

La FIG. 33 ilustra el cambio de media de MC con respecto al valor de referencia en puntuaciones de dolor en la parte superior del abdomen de la GRS, semanas 1-14 (población ITT, placebo y 5 mg de velusetrag).

La FIG. 34 ilustra el cambio de media de MC con respecto al valor de referencia en puntuaciones de ardor gastrointestinal (GI) de la GRS, semanas 1-14 (población ITT, placebo y 5 mg de velusetrag).

La FIG. 35 ilustra el cambio de media de MC con respecto al valor de referencia en puntuaciones de deposiciones de la GRS, semanas 1-14 (población ITT, placebo y 5 mg de velusetrag).

La FIG. 36 ilustra el cambio de media de MC con respecto al valor de referencia en la puntuación 1 de resumen semanal (conjunto de análisis de ITT).

La FIG. 37 ilustra el cambio de media de MC con respecto al valor de referencia en la puntuación 2 de resumen semanal (conjunto de análisis de ITT).

La FIG. 38 ilustra el cambio de media de MC con respecto al valor de referencia en la puntuación 1 de resumen semanal (población con gastroparesia diabética).

5 La FIG. 39 ilustra el cambio de media de MC con respecto al valor de referencia en la puntuación 2 de resumen semanal (población con gastroparesia diabética).

La FIG. 40 ilustra el cambio de media de MC con respecto al valor de referencia en la puntuación 1 de resumen semanal (población con gastroparesia idiopática).

10 La FIG. 41 ilustra el cambio de media de MC con respecto al valor de referencia en la puntuación 2 de resumen semanal (población con gastroparesia idiopática).

15 La FIG. 42 ilustra el cambio de media de MC con respecto al valor de referencia y placebo en la puntuación de resumen 1 a la semana 12 (conjunto de análisis de ITT, VEL 5 mg y placebo).

La FIG. 43 ilustra el cambio de media de MC con respecto al valor de referencia y placebo en la puntuación de resumen 2 a la semana 12 (conjunto de análisis de ITT, VEL 5 mg y placebo).

20 La FIG. 44 ilustra las proporciones de MC para la respuesta semanal positiva en la puntuación de resumen 1 (conjunto de análisis de ITT).

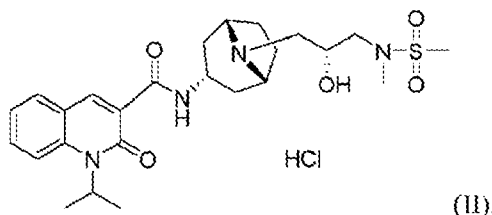
La FIG. 45 ilustra las proporciones de MC para la respuesta semanal positiva en la puntuación de resumen 2 (conjunto de análisis de ITT).

25

### Descripción detallada de la invención

Velusetrag es un compuesto de Fórmula I y forma una sal clorhidrato cristalina como se muestra en la Fórmula II:

30



35

40 Velusetrag, y su sal farmacéuticamente aceptable, es una 5-hidroxitriptamina de subtipo 4 (5-HT<sub>4</sub>) altamente selectiva, útil para el tratamiento de la gastroparesia, el estreñimiento idiopático crónico, así como para otras indicaciones, véanse, por ejemplo, las indicaciones que se encuentran en las patentes US-7.375.114, US-7.728.004, y US-8.404.711.

45 La presente invención se refiere a la {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (velusetrag) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método para prevenir, aliviar, mejorar, mitigar, tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia que consisten en plenitud posprandial, saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, ardor epigástrico, náuseas y vómitos en pacientes humanos diabéticos o idiopáticos, en donde el velusetrag se administra en una dosis de 0,5 mg/día a 5 mg/día, durante un período de tratamiento de una semana, dos, cuatro, ocho, doce semanas o más.

50 Como se ha señalado anteriormente, la gastroparesia es un trastorno multisintomático del estómago caracterizada por un vaciamiento gástrico retardado en ausencia de obstrucción mecánica (Parkman, H.P., y col., *Gastroenterology*, 2004, 127(5), 1592-1622). Se cree que el retardo gástrico subyacente es el mecanismo a través del cual surgen los síntomas, aunque no se ha demostrado de manera consistente la relación exacta entre el retardo funcional y la sintomatología (Ardila-Hani, y col., *Dig. Dis. Sci.*, 2013, 58(2), 478-487).

Para evaluar los síntomas de la gastroparesia, se realizó un estudio de Fase 2b (DIGEST I). En el estudio participaron un total de 233 pacientes con gastroparesia, de los cuales aproximadamente el 50 % tenía gastroparesia diabética y el 50 % tenía gastroparesia idiopática.

60 En la evaluación de la eficacia del velusetrag, la inscripción de los pacientes idiopáticos permitió la selección y evaluación de los síntomas y su disminución.

Una cantidad farmacéuticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz para el uso reivindicado es una dosis diaria de entre 0,5 mg y 5 mg, incluyendo 0,5 mg, 1 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 1,8 mg, 2,0 mg, 2,2 mg, 2,4 mg, 2,6 mg, 2,8 mg, 3,0 mg, 3,2 mg, 3,4 mg, 3,6 mg, 3,8 mg, 4,0 mg, 4,2 mg, 4,4 mg, 4,6 mg, 4,8 mg, 5,0 mg de

65

velusetrag. Alternativamente, la dosis diaria puede estar entre aproximadamente 1 mg y 5 mg, incluyendo 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg, 2,5 mg, 3,0 mg, 3,5 mg, 4,0 mg, 4,5 mg, 5,0 mg de velusetrag. En una realización preferida, el velusetrag, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosis diaria de 5 mg. Si se usa una sal farmacéuticamente aceptable del velusetrag, la cantidad de velusetrag enumerada anteriormente se ajusta al peso de la sal.

En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de velusetrag es una sal clorhidrato de velusetrag. Una sal clorhidrato cristalina de la invención contiene típicamente entre aproximadamente 0,8 y aproximadamente 1,2 equivalentes molares de ácido clorhídrico por equivalente molar del compuesto de fórmula I, incluyendo entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 1,1 equivalentes molares de ácido clorhídrico por equivalente molar del compuesto de fórmula I.

Además de su forma de sal, el velusetrag puede estar en forma cristalina y/o hidratada. En otra realización más, el velusetrag está en una forma cristalina como se describe en la patente US-7.728.004 y se describe en el presente documento en los Ejemplos.

La gastroparesia puede producirse secundariamente a diversas enfermedades crónicas tales como diabetes, trastornos neurológicos (enfermedad de Parkinson, distrofia miotónica, migrañas y disfunción autonómica), enfermedades vasculares del colágeno (esclerodermia o síndrome de Ehlers-Danlos) y síndrome de fatiga crónica. La gastroparesia también puede producirse después de una cirugía (funduplicación de Nissen, Whipple, trasplante) o una infección vírica. Más comúnmente, la causa de la gastroparesia es desconocida o idiopática. La gastroparesia diabética e idiopática comprende la mayoría de los pacientes (Soykan, I., y col., *Dig Dis Sci.*, 1998, 43(11), 2398-2404; Karamanolis, y col., *Gut*, 2007, 56(1), 29-36). De forma adicional, existe una superposición significativa entre la gastroparesia idiopática y la dispepsia funcional, de manera que el 37 % de los pacientes que cumplieron los criterios de Roma II para dispepsia funcional tienen un vaciamiento gástrico retardado (Tack, J., y col., *Gastroenterology*, 2004, 127(4), 1239-1255).

Según la invención, el uso reivindicado para el tratamiento se centra en los síntomas relacionados con la gastroparesia diabética o idiopática. En otra realización más, el velusetrag para el uso anterior en el paciente con gastroparesia diabética da como resultado poco o ningún aumento de la hiperglucemia y/o la glucosa.

Los síntomas de la gastroparesia típicamente son crónicos con exacerbaciones episódicas y pueden resultar una carga tanto para el individuo (morbilidad y mortalidad) como para la sociedad (utilización de la atención sanitaria) (Parkman, H.P., y col., *Gastroenterology*, 2004, 127(5), 1592-1622; Parkman, H.P., y col., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9(12), 1056-1064; Jung, y col., *Gastroenterology*, 2009, 136(4), 1225-1233). En un análisis de sujetos inscritos en un registro de gastroparesia, el 89 % de los sujetos tenían síntomas crónicos y el 75 % de esos sujetos tenían un empeoramiento de los síntomas a lo largo del tiempo o exacerbaciones periódicas. Sólo el 11 % de los sujetos calificaron sus síntomas como de naturaleza cíclica, donde es probable que una opción terapéutica a corto plazo, tal como la metoclopramida, sea beneficiosa (Parkman, H.P., y col., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9(12), 1056-1064).

Los síntomas cardinales de la gastroparesia incluyen náuseas, vómitos, distensión abdominal, plenitud posprandial, saciedad precoz y dolor en la parte superior del abdomen (Soykan, I., y col., *Dig Dis Sci.*, 1998, 43(11), 2398-2404). Los pacientes pueden experimentar cualquier combinación de síntomas con grados variables de gravedad en cada síntoma. Las náuseas son un síntoma casi universal, hasta cierto punto, en pacientes con gastroparesia y es la razón más común para la evaluación de la gastroparesia (Parkman, H.P., y col., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9(12), 1056-1064). Hasta el 90 % de los pacientes notifican náuseas y dolor en la parte superior del abdomen (Soykan, I., y col., *Dig Dis Sci.*, 1998, 43(11), 2398-2404; Cherian, D., y col., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, 8(8), 676-681); estos pacientes también informan frecuentemente vómitos diarios, saciedad precoz, plenitud posprandial e distensión abdominal (Hasler, W., *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 8(8), 438-453). En particular, el dolor y la distensión abdominal se consideran los síntomas más restrictivos en términos de calidad de vida (QOL) y repercusión en la capacidad para mantener el empleo; su intensidad frecuentemente se correlaciona con la gravedad de otros síntomas (Hasler, W., *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 8(8), 438-453; Hasler, W., y col., *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106(8), 1492-1502).

La incidencia y prevalencia de la gastroparesia no están bien descritas; sin embargo, se estima que el número de personas afectadas por síntomas en los Estados Unidos (EE. UU.) es superior a 4 millones (Stein, B., y col., *J. Clin. Gastroenterol.*, 2015, 49(7)). Esta afección afecta predominantemente a mujeres adultas jóvenes hasta la edad adulta. La incidencia, especificada como síntomas típicos y vaciamiento gástrico retardado confirmado por gammagrafía, en un estudio comunitario (1996 - 2006) fue de 2,4/100.000 para hombres y 9,8/100.000 para mujeres (Jung, y col., *Gastroenterology*, 2009, 136(4), 1225-1233).

Aunque existen desafíos en la correlación entre la gravedad de los retardos en el vaciamiento gástrico mediante gammagrafía y los síntomas, el Consorcio de Gastroparesia ha informado que la saciedad precoz y la plenitud posprandial son síntomas comunes en los pacientes. El aumento de la gravedad de estos síntomas se asoció a una mayor retención gástrica de una comida sólida y una disminución del volumen durante el ensayo de carga de agua. Además, estos síntomas también se asociaron a otros síntomas de gastroparesia, incluyendo náuseas/vómitos, saciedad precoz/plenitud posprandial, distensión abdominal y dolor en la parte superior del abdomen y

subpuntuaciones de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). El aumento de la gravedad de la saciedad precoz y la plenitud posprandial también se asociaron a un aumento de la gravedad de la gastroparesia, una disminución del índice de masa corporal (IMC) y una disminución de la calidad de vida (QOL) según la Evaluación del paciente del Índice de gravedad de los síntomas gastrointestinales superiores (PAGI)-QOL y la encuesta de salud física de formato corto (SF)-36 (Parkman, H.P., y col., *Neurogastroenterol. Motil.*, 2017, 29(4).

El impacto de la gastroparesia sobre la QOL global y la estabilidad laboral no es insignificante. El dolor abdominal, la distensión abdominal y las náuseas se consideran los síntomas más restrictivos de la gastroparesia. Es importante destacar que su intensidad frecuentemente se correlaciona con la gravedad de otros síntomas que, en última instancia, pueden perjudicar notablemente la QOL relacionada con la salud (Hasler, W., *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 8(8), 438-453; Hasler, W., y col., *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106(8), 1492-1502; Jaffe, J. K., y col., *J. Clin Gastroenterol.*, 2011, 45(4), 317-321). Los síntomas no sólo afectan significativamente a la QOL, sino que las consecuencias clínicas pueden ser graves. Por ejemplo, una vez que un paciente presenta náuseas y vómitos prolongados, proporcionar nutrición e hidratación adecuadas y acceso a agentes terapéuticos puede representar un desafío sustancial para los médicos (Parrish, C. R., *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2015, 44(1), 83-95). Además, los pacientes con gastroparesia diabética pueden tener cada vez más dificultades para controlar la glucemia debido al vaciamiento gástrico impredecible y a la absorción alterada de fármacos hipoglucemiantes y procinéticos administrados por vía oral (Alam, U., y col., *Diabetes Ther.*, 2010, 1(1), 32-43; O'Donovan, D., y col., *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, 2003, 6(4), 299-309). Los síntomas graves pueden provocar complicaciones tales como desnutrición, deshidratación, alteraciones metabólicas, esofagitis y desgarros de Mallory-Weiss que pueden ser resultado de arcadas y vómitos (O'Donovan, D., y col., *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, 2003, 6(4), 299-309; Parrish, C. R., *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2015, 44(1), 83-95; Parkman, H. P. y Schwartz, S. S., *Arch. Intern. Med.*, 1987, 147(8), 1477-1480; Younes, Z. y Johnson, D. A., *J. Clin. Gastroenterol.*, 1999, 29(4), 306-317). Hay muchos otros ejemplos de las consecuencias de la gastroparesia para la salud, incluyendo las hospitalizaciones y la morbilidad.

Antes de la finalización y el análisis de DIGEST I, los datos respaldaban una mejora dependiente de la dosis en la puntuación de los síntomas pasando de 5 mg a 15 mg a 30 mg de velusetrag, en consonancia con el vaciamiento gástrico objetivo observado en un estudio de Fase 2a precoz. Por lo tanto, un objetivo importante de la presente invención era proporcionar evidencia de un alivio de los síntomas dependiente de la dosis, como lo demuestra la puntuación de los síntomas informados por el paciente medida por el Índice de síntomas cardinales de gastroparesia (GCSI, por sus siglas en inglés) después de 4 semanas de dosificación, por la Puntuación de calificación de gastroparesia (GRS, por sus siglas en inglés) a las 4 y 12 semanas, el Índice de gravedad de los síntomas gastrointestinales superiores de evaluación por el paciente (PAGI-SYM, por sus siglas en inglés) y la medición objetiva del tiempo de vaciamiento gástrico mejorado. Los síntomas medidos en el entorno clínico incluyen, pero sin limitación, náuseas, distensión abdominal, plenitud posprandial, saciedad precoz, vómitos, dolor en la parte superior del abdomen, ardor epigástrico, reflujo gástrico con o sin ardor y deposiciones. Los resultados informados por el paciente para la administración una vez al día de velusetrag se monitorizaron durante 14 semanas con placebo, 5 mg de velusetrag, 15 mg de velusetrag y 30 mg de velusetrag, y el cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación total de la GRS semanalmente se evaluó durante 14 semanas, reflejando las últimas dos semanas las puntuaciones en las que el paciente no estaba con terapia.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que cuando se usa velusetrag para tratar la gastroparesia en pacientes adultos diabéticos o idiopáticos, el alivio de los síntomas informado por el paciente no se correlaciona con un aumento de la motilidad.

Los objetivos del tratamiento para los pacientes con gastroparesia incluyen la corrección del estado nutricional, la reducción de los síntomas, la mejora del vaciamiento gástrico y, en los diabéticos, conseguir el control glucémico (Camilleri, M., y col., *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108(1), 18-37). Existen terapias farmacológicas seguras y eficaces limitadas para los pacientes que padecen gastroparesia y que no responden a los cambios en la dieta y otras opciones no farmacológicas. Por lo tanto, con los enfoques y terapias actuales, los objetivos de tratamiento frecuentemente no se cumplen y existe una necesidad médica urgente de desarrollar fármacos con un perfil de riesgo-beneficio favorable para tratar a los pacientes con gastroparesia (Directriz preliminar de la FDA, julio de 2015).

Esta invención presenta una evaluación de la eficacia del velusetrag sobre los síntomas en sujetos con gastroparesia. Estos síntomas incluyen náuseas, distensión abdominal, plenitud posprandial, saciedad precoz, vómitos, dolor abdominal, ardor epigástrico, reflujo gástrico con o sin ardor y deposiciones evaluados a diferentes niveles de vaciamiento gástrico. Los resultados informados por los pacientes se midieron mediante las propiedades psicométricas del CGSI-24 h y la GRS como se analiza a continuación.

Definición de términos y convenciones utilizados

A lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones a continuación, los siguientes términos se definen con los siguientes significados, a menos que se indique explícitamente otra cosa.

Las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen las formas en plural correspondientes a menos que el contexto de uso indique claramente otra cosa.

El término “aproximadamente”, cuando se usa en el contexto de la cantidad de dosis, se define por un margen de error que típicamente es aproximadamente el doble de la desviación estándar o la mitad del ancho de un intervalo de confianza del 95 por ciento. El término “aproximado” en otras áreas de la divulgación puede usarse para indicar la desviación estándar o la cantidad de variación o dispersión de un conjunto de valores de datos. Todos los números que expresan cantidades en el presente documento deben entenderse modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”, a menos que se indique otra cosa. El término “aproximadamente”, cuando se usa en el contexto de la cantidad de dosis, es típicamente  $\pm 0,5$  mg, preferiblemente  $\pm 0,2$  mg. Cada número debe interpretarse a la luz de los dígitos significativos informados y aplicando técnicas de redondeo habituales.

La expresión “todos los síntomas” incluye los siguientes: náuseas, distensión abdominal, plenitud posprandial, saciedad precoz, vómitos, dolor abdominal, ardor epigástrico, reflujo gástrico con o sin ardor y deposiciones. La expresión “todos los síntomas” se define como al menos 3 de los síntomas totales anteriores, preferiblemente 5 de los síntomas totales y, con la máxima preferencia, 9 de los síntomas totales.

Las expresiones “que comprende”, “incluyendo” y “que tiene” pretenden ser inclusivas y significan que puede haber elementos adicionales además de los enumerados.

El Índice de síntomas cardinales de gastroparesia (GCSI, por sus siglas en inglés) es un resultado informado por el paciente que mide 3 síntomas: (1) náuseas/vómitos como un único síntoma, (2) plenitud posprandial/saciedad precoz como un único síntoma; y (3) distensión abdominal, usando hasta 9 preguntas que evalúan la gravedad de cada dominio de síntomas.

La Escala de calificación de gastroparesia es un resultado informado por el paciente que mide 9 síntomas: (1) náuseas, (2) distensión abdominal, (3) plenitud posprandial, (4) saciedad precoz, (5) vómitos, (6) dolor abdominal, (7) ardor epigástrico, (8) reflujo gástrico con o sin ardor, y (9) deposiciones, usando hasta 27 preguntas que evalúan la gravedad del síntoma, la frecuencia diaria del síntoma, la duración diaria del síntoma y si el síntoma continúa durante un período de 24 horas.

La expresión “paciente humano” incluye pacientes pediátricos, adolescentes y adultos.

La evaluación del paciente del Índice de gravedad de los síntomas gastrointestinales superiores (PAGI-SYM) se define como un resultado informado por el paciente después de 2 semanas que evalúa la gastroparesia, la dispepsia funcional y la enfermedad por reflujo gastroesofágico con 20 elementos de gravedad de los síntomas que cubren los siguientes síntomas: (1) náuseas, (2) vómitos, (3) plenitud posprandial, (4) saciedad precoz, (5) distensión abdominal, (6) dolor en la parte superior del abdomen, (7) dolor abdominal inferior, (8) acidez estomacal y (9) regurgitación.

El vaciamiento gástrico y el retardo del vaciamiento gástrico se definen usando los siguientes criterios basados en la evaluación utilizada: tiempo medio de vaciamiento gástrico ( $VG t_{1/2}$ ), tiempo estimado en el que se vacía la mitad del contenido del estómago después de una comida de ensayo, superior a 180 minutos para un ensayo de aliento octanoico de 4 horas, porcentaje de retención de comida sólida en el estómago superior al 10 % a la hora 4 después de una comida de ensayo para gammagrafía de vaciamiento gástrico, tasa de excreción de  $^{13}CO_2$  por minuto después del consumo de una comida de ensayo por debajo de los siguientes umbrales, de 12,9 a 45 minutos, de 26,9 a 90 minutos, de 34,4 a 12 minutos, de 39,5 a 150 minutos, de 43 a 180 minutos y de 35 a 240 minutos, para el ensayo de aliento de espirulina.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a un material que no es biológicamente ni de otro modo inaceptable cuando se usa en la invención. Por ejemplo, la expresión “portador farmacéuticamente aceptable” se refiere a un material que puede incorporarse a una composición y administrarse a un paciente sin provocar efectos biológicos inaceptables o interactuar de manera inaceptable con otros componentes de la composición. Estos materiales farmacéuticamente aceptables típicamente han cumplido con los estándares requeridos de ensayos toxicológicos y de fabricación, e incluyen aquellos materiales identificados como ingredientes inactivos adecuados por la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE. UU.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” significa una sal preparada a partir de una base o un ácido que es aceptable para su administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen una seguridad aceptable para mamíferos para una pauta posológica determinada). Las sales farmacéuticamente aceptables pueden derivar de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, cuando un compuesto contiene tanto una fracción básica, como una amina, piridina o imidazol, como una fracción ácida, como un ácido carboxílico o tetrazol, se pueden formar zwitteriones y se incluyen dentro del término “sal” como se usa en el presente documento. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio y cinc, y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas naturales y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etilpiperidina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfina, piperazina, piperadina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina,

tripropilamina, trometamina y similares. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos bórico, carbónico, hidrohálico (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Las sales derivadas de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos hidroxílicos alifáticos (por ejemplo, ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), ácidos monocarboxílicos alifáticos (por ejemplo, ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ejemplo, ácidos aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, ácidos benzoico, p-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), ácidos hidroxílicos aromáticos (por ejemplo, ácidos o-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftaleno-2-carboxílico y 3-hidroxinaftaleno-2-carboxílico), ácidos ascórbico, dicarboxílicos (por ejemplo, ácidos fumárico, maleico, oxálico y succínico), ácidos glucurónico, mandélico, mícico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, sulfónico. (por ejemplo, ácidos bencenosulfónico, canfosulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, naftaleno-2,6-disulfónico y p-toluenosulfónico), ácido xinafoico y similares.

El término “tratar” o “tratamiento” incluye prevenir, aliviar, mejorar y dar alivio a los síntomas asociados a la gastroparesia.

La expresión “forma farmacéutica unitaria” se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para dosificar a un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, ya sea solo o en combinación con una o más unidades adicionales.

#### Composiciones y formulaciones farmacéuticas

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas para el uso anterior. Las formas de sal clorhidrato cristalina de la invención se administran típicamente a un paciente en forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse al paciente mediante cualquier vía de administración aceptable, incluyendo, pero sin limitación, las vías de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalada, tópica (incluyendo la transdérmica) y parenteral.

Se describe una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal clorhidrato cristalina de un compuesto de Fórmula I. Opcionalmente, dichas composiciones farmacéuticas pueden contener otros agentes terapéuticos y/o de formulación si se desea.

Las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención típicamente contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal cristalina de la presente invención. Típicamente, dichas composiciones farmacéuticas contendrán del 0,1 al 95 % en peso del agente activo; incluyendo del 1 al 70 % en peso, tal como del 5 al 60 % en peso del agente activo.

Se puede usar cualquier portador o excipiente convencional en las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención. La elección de un portador o excipiente particular, o combinaciones de portadores o excipientes, dependerá del modo de administración que se use para tratar a un paciente particular o un tipo de afección médica o patología. En este sentido, la preparación de una composición farmacéutica adecuada para un modo particular de administración está dentro del alcance de los expertos en las artes farmacéuticas. Además, los ingredientes para dichas composiciones están disponibles en el mercado, por ejemplo, en Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178. A modo de ilustración adicional, se describen técnicas de formulación convencionales en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20.<sup>a</sup> edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); y H.C. Ansel y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7.<sup>a</sup> edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Los ejemplos representativos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, los siguientes: (1) azúcares, como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, tal como celulosa microcristalina, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como el aceite de cacahuete, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz y el aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua apirógena; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tamponadoras de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención se preparan típicamente mezclando o combinando minuciosamente e íntimamente un compuesto de la invención con un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. Si es necesario o se desea, la mezcla uniformemente combinada resultante se puede moldear o cargar después en comprimidos, cápsulas, píldoras y similares usando procedimientos y equipos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención se envasan preferiblemente en una forma farmacéutica unitaria. Por ejemplo, dichas formas farmacéuticas unitarias pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras y similares.

En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención son adecuadas para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas, obleas, bolsitas, grageas, polvos, gránulos; o como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite; o como un elixir o jarabe; y similares; conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un velusetrag o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

Cuando se pretende administrar por vía oral en una forma farmacéutica sólida (es decir, como cápsulas, comprimidos, píldoras y similares), las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención comprenderán típicamente velusetrag o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico. Opcionalmente o alternativamente, dichas formas farmacéuticas sólidas también pueden comprender: (1) cargas o extensores, tales como almidones, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y/o carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y/o arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y/o mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes tamponadores.

También puede haber presentes agentes desmoldantes, agentes humectantes, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes en las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención. Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metal, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminetetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares. Los agentes de recubrimiento para comprimidos, cápsulas, píldoras y similares, incluyen aquellos utilizados para recubrimientos entéricos, tales como ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ácido metacrílico, éster de ácido metacrílico, trimelitato de acetato de celulosa (CAT), carboximetilcelulosa (CMEC), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) y similares.

Si se desea, las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención también pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo usando, a modo de ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables; u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas.

Además, las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden formularse de manera que liberen el ingrediente activo sólo, o preferiblemente, en una determinada porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede presentarse en forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración oral incluyen, a modo de ilustración, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Dichas formas farmacéuticas líquidas comprenden típicamente el ingrediente activo y un diluyente inerte, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (especialmente, aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Las suspensiones, además del ingrediente activo, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas para su uso en la invención se formulan para la administración por inhalación. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración por inhalación normalmente estarán en forma de aerosol o de polvo. Estas composiciones se administran generalmente usando dispositivos de suministro bien conocidos, tales como un inhalador de dosis medida, un inhalador de polvo seco, un nebulizador o un dispositivo de suministro similar.



Cuando se administran por inhalación usando un recipiente presurizado, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente comprenderán el ingrediente activo y un propelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

- 5 De forma adicional, la composición farmacéutica puede estar en forma de una cápsula o cartucho (hecho, por ejemplo, de gelatina) que comprende un compuesto de la invención y un polvo adecuado para su uso en un inhalador de polvo. Las bases en polvo adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, lactosa o almidón.

- 10 También se puede administrar velusetrag o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por vía transdérmica usando sistemas de suministro transdérmico y excipientes conocidos. Por ejemplo, se puede mezclar con potenciadores de la permeación, tales como propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, azacicloalcan-2-onas y similares, e incorporarlo a un parche o sistema de suministro similar. Si se desea, se pueden usar en dichas composiciones transdérmicas excipientes adicionales que incluyen agentes gelificantes, emulsionantes y tampones.

- 15 Las siguientes formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención:

Ejemplo de formulación A

Se preparan cápsulas de gelatina dura para la administración oral de la siguiente manera:

20	Ingredientes	Cantidad
	Sal de velusetrag	50 mg
	Lactosa (secada por pulverización)	200 mg
25	Estearato de magnesio	10 mg

Procedimiento representativo: los ingredientes se combinan minuciosamente y después se cargan en una cápsula de gelatina dura (260 mg de composición por cápsula).

- 30 Ejemplo de formulación B

Se preparan cápsulas de gelatina dura para la administración oral de la siguiente manera:

35	Ingredientes	Cantidad
	Sal de velusetrag	20 mg
	Almidón	89 mg
40	Celulosa microcristalina	89 mg
	Estearato de magnesio	2 mg

Procedimiento representativo: los ingredientes se combinan minuciosamente y después se hacen pasar a través de un tamiz de los EE. UU. de malla n.º 45 y se cargan en una cápsula de gelatina dura (200 mg de composición por cápsula).

- 45 Ejemplo de formulación C

Se preparan cápsulas para la administración oral de la siguiente manera:

50	Ingredientes	Cantidad
	Sal de velusetrag	10 mg
	Monooleato de polioxietilensorbitán	50 mg
55	Polvo de almidón	250 mg

Procedimiento representativo: los ingredientes se combinan minuciosamente y después se cargan en una cápsula de gelatina (310 mg de composición por cápsula).

- 60 Ejemplo de formulación D

Se preparan comprimidos para la administración oral de la siguiente manera:

65	Ingredientes	Cantidad
	Sal de velusetrag	5 mg

	Ingredientes	Cantidad
	Almidón	50 mg
	Celulosa microcristalina	35 mg
5	Polivinilpirrolidona (10 % en peso en agua)	4 mg
	Carboximetilalmidón de sodio	4,5 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
10	Talco	1 mg

Procedimiento representativo: El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se hacen pasar a través de un tamiz de los EE. UU. de malla N.º 45 y se mezclan minuciosamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes y después esta mezcla se hace pasar a través de un tamiz de los EE. UU. de malla N.º 14. Los gránulos producidos de este modo se secan a 50-60EC y se hacen pasar a través de un tamiz de los EE. UU. de malla N.º 18. Después se añaden a los gránulos el carboximetilalmidón de sodio, el estearato de magnesio y el talco (previamente pasados por un tamiz de los EE. UU. de malla N.º 60). Después de mezclar, la mezcla se comprime en una máquina de comprimidos para obtener un comprimido que pesa 100 mg.

Ejemplo de formulación E

Se preparan comprimidos para la administración oral de la siguiente manera:

	Ingredientes	Cantidad
25	Sal de velusetrag	25 mg
	Celulosa microcristalina	400 mg
	Dióxido de silicio pirógeno	10 mg
30	Ácido esteárico	5 mg

Procedimiento representativo: Los ingredientes se combinan minuciosamente y después se comprimen para formar comprimidos (440 mg de composición por comprimido).

Ejemplo de formulación F

Se preparan comprimidos de una sola ranura para la administración oral de la siguiente manera:

	Ingredientes	Cantidad
40	Sal de velusetrag	15 mg
	Almidón de maíz	50 mg
	Croscarmelosa de sodio	25 mg
45	Lactosa	120 mg
	Estearato de magnesio	5 mg

Procedimiento representativo: Los ingredientes se combinan minuciosamente y se comprimen para formar un comprimido de una sola ranura (215 mg de composición por comprimido).

Ejemplo de formulación G

Una suspensión para la administración oral se prepara de la siguiente manera:

	Ingredientes	Cantidad
	Sal de velusetrag	0,1 g
60	Ácido fumárico	0,5 g
	Cloruro de sodio	2,0 g
	Metilparabeno	0,15 g
	Propilparabeno	0,05 g
65	Azúcar granulada	25,5 g

Ingredientes	Cantidad
Sorbitol (solución al 70 %)	12,85 g
Veegum k (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s.p. 100 ml

Procedimiento representativo: Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión que contiene 10 mg de ingrediente activo por 10 ml de suspensión.

Ejemplo de formulación H

Un polvo seco para la administración por inhalación se prepara de la siguiente manera:

Ingredientes	Cantidad
Sal de velusetrag	1,0 mg
Lactosa	25 mg

Procedimiento representativo: El ingrediente activo se microniza y después se combina con lactosa. Después, esta mezcla combinada se carga en un cartucho de inhalación de gelatina. El contenido del cartucho se administra usando un inhalador de polvo.

Ejemplo de formulación I

Un polvo seco para la administración por inhalación en un inhalador de dosis medida se prepara de la siguiente manera:

Procedimiento representativo: Se prepara una suspensión que contiene el 5 % en peso de una sal de la invención y el 0,1 % en peso de lecitina dispersando 10 g de compuesto activo como partículas micronizadas con un tamaño medio inferior a 10 µm en una solución formada a partir de 0,2 g de lecitina disueltos en 200 ml de agua desmineralizada. La suspensión se seca por pulverización y el material resultante se microniza en partículas que tienen un diámetro medio inferior a 1,5 µm. Las partículas se cargan en cartuchos con 1,1,1,2-tetrafluoroetano presurizado.

Ejemplo de formulación J

Se prepara una formulación inyectable de la siguiente manera:

Ingredientes	Cantidad
Sal de velusetrag	0,2 g
Solución tamponadora de acetato de sodio (0,4 M)	40 ml
HCl (0,5 N) o NaOH (0,5 N)	c.s.p. pH 4
Agua (destilada, estéril)	c.s.p. 20 ml

Procedimiento representativo: Se combinan los ingredientes anteriores y se ajusta el pH a  $4 \pm 0,5$  usando HCl 0,5 N o NaOH 0,5 N.

Ejemplo de formulación K

Se preparan cápsulas para la administración oral de la siguiente manera:

Ingredientes	Cantidad
Sal de velusetrag	4,05 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 103)	259,2 mg
Estearato de magnesio	0,75 mg

Procedimiento representativo: Los ingredientes se combinan minuciosamente y después se cargan en una cápsula de gelatina (tamaño N.º 1, blanca, opaca) (264 mg de composición por cápsula).

## Ejemplo de formulación L

Se preparan cápsulas para la administración oral de la siguiente manera:

Ingredientes	Cantidad
Sal de velusetrag	8,2 mg
Celulosa microcristalina (Avicel PH 103)	139,05 mg
Estearato de magnesio	0,75 mg

Procedimiento representativo: Los ingredientes se combinan minuciosamente y después se cargan en una cápsula de gelatina (tamaño N.º 1, blanca, opaca) (148 mg de composición por cápsula).

## Vías de administración

La invención también se refiere a una vía de administración aceptable de velusetrag al paciente humano, incluyendo, pero sin limitación, las vías de administración oral, parenteral, bucal, sublingual, rectal, intraperitoneal o endotraqueal. Por ejemplo, la administración parenteral puede ser mediante infusión, inyección o implantación. La administración parenteral también puede incluir la administración percutánea por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica o por implantación. Si el velusetrag se administra por vía parenteral, puede ser en forma de un líquido, sólido o gel. Similarmente, si el velusetrag se administra por vía oral, puede estar en forma de un líquido, cápsula, comprimido, comprimido masticable o película soluble.

Los siguientes ejemplos tienen fines ilustrativos sin limitar el alcance de la invención descrita en el presente documento.

## Ejemplos y experimentación

## 1.0 Materiales de estudio clínico

## 1.1 Preparación de sal cristalina clorhidrato de velusetrag

La preparación de velusetrag se puede encontrar en la patente US-7.375.114 B2 y la sal clorhidrato de velusetrag se puede encontrar en la patente US-7.728.004 B2. En un matraz de 1 l, se suspendió {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (34,7 g, 0,069 mol) en etanol absoluto (210 ml). Se añadió HCl concentrado (1,1 eq) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla se agitó a reflujo durante 30 min y se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El sólido se filtró y la torta húmeda se lavó con etanol absoluto frío (3 x 50 ml). El sólido se secó al vacío a 30 °C durante 48 h para proporcionar el compuesto del título (34,5 g, rendimiento del 93,7 %, contenido de agua por el método de Karl Fischer del 0,13 %).

## 1.2 Preparación de hidrato de sal cristalina clorhidrato de velusetrag

La preparación del hidrato de sal clorhidrato de velusetrag también se puede encontrar en la patente US-7.728.004 B2. Se disolvió clorhidrato de {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (139 mg, 0,28 mmol) en agua esterilizada para inyección (2 ml). Al cabo de unas horas, la solución se convirtió en una suspensión turbia. La suspensión se agitó y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente, dando como resultado un precipitado de color blanco. El sólido se recogió por filtración y se secó durante 2 minutos en condiciones ambientales (humedad relativa de aproximadamente el 40-50 %) para proporcionar el compuesto del título (130 mg, rendimiento del 91 %).

## 1.3 Preparación de formulaciones para estudios clínicos

La composición farmacéutica sometida a ensayo en el entorno clínico fue una mezcla sólida que consistía esencialmente en sustancia activa (HCl de velusetrag), hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa y estearato de magnesio. En Novast Lab se fabricaron tres formulaciones combinadas, cada una con 5 mg, 15 mg o 30 mg de velusetrag. Las composiciones de las formulaciones combinadas se muestran en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1. Velusetrag, Fórmula de lote de cápsulas combinadas para concentraciones

Ingrediente	Peso (mg)/Cápsula		
	5 mg	15 mg	30 mg
Concentración (FBE)	5,35	16,06	32,12
Sustancia farmacológica HCl de Velusetrag <sup>b</sup>	5,35	16,06	32,12
Hidroxipropilmetilcelulosa	6,25	6,25	6,25
Celulosa microcristalina	100	100	100
Monohidrato de lactosa <sup>a</sup>	137,15	126,44	110,38
Estearato de magnesio	1,25	1,25	1,25
Total	250	250	250

<sup>a</sup> Los niveles de excipientes se ajustan para adaptarse a diferentes concentraciones de dosificación.  
<sup>b</sup> El peso de la sal de HCl de velusetrag se corrige para la base libre.

## 2.0 Estudios clínicos

### 2.1 Resultados del estudio de Fase 2a y del ensayo

Se realizó un estudio de Fase 2a como un estudio de Fase 2 cruzado de secuencia fija de 3 períodos, multicéntrico, aleatorizado, con doble ocultación, controlado con placebo, incompleto, para evaluar los efectos del velusetrag en el vaciamiento gástrico (evaluado por la prueba de aliento con [<sup>13</sup>C]-octanoato durante un período de 4 horas) en pacientes con gastroparesia diabética (n = 18) o idiopática (n = 16). Se administró velusetrag (5 mg [n = 26] (invención), 15 mg [n = 25] (referencia) o 30 mg [n = 25] (referencia)) una vez al día en tres períodos de tratamiento de 1 semana, con un período de reposo farmacológico de 1 semana entre cada período de tratamiento. Los sujetos asignados al azar requirieron documentación de los síntomas de la gastroparesia durante al menos 3 meses antes de la entrada al estudio. Un criterio de inclusión clave para el estudio fue la documentación del retardo del vaciamiento gástrico en el momento del cribado. El retardo se define como el tiempo medio de vaciamiento gástrico (VG t<sub>1/2</sub>) >180 minutos (el límite superior del intervalo de confianza del 95 % para sujetos sanos) para el ensayo de aliento con octanoato. El tiempo medio de vaciamiento gástrico se define como el tiempo estimado, a través de la curva de vaciamiento gástrico, en donde se considera que se ha vaciado la mitad del contenido del estómago.

En la población de intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés), que incluye sujetos con gastroparesia tanto idiopática como diabética, la proporción de sujetos con al menos una reducción clínicamente relevante del 20 % con respecto al valor de referencia el Día 7 en VG t<sub>1/2</sub> fue numéricamente superior en todos los grupos de tratamiento con velusetrag en comparación con el placebo, alcanzando significación estadística (P = 0,002) en los pacientes tratados con 30 mg de velusetrag (52 % de los sujetos frente a 5 % de los sujetos; 30 mg de velusetrag y placebo, respectivamente). 5 mg y 15 mg de velusetrag aumentaron numéricamente la proporción de sujetos con una reducción del 20 % en VG t<sub>1/2</sub> con respecto al valor de referencia hasta el 26 % y el 20 %, respectivamente, aunque ninguno de los aumentos fue estadísticamente significativo.

La reducción absoluta media por mínimos cuadrados (MC), en minutos y porcentaje del valor de referencia (%), en VG t<sub>1/2</sub> se informó como 13 minutos (2 %) para placebo y 35 minutos (11 %), 34 minutos (8 %) y 52 minutos (21 %) para 5, 15 y 30 mg de velusetrag, respectivamente, lo que representa cambios clínicamente relevantes en el vaciamiento gástrico para los grupos de tratamiento con velusetrag, siendo la dosis de 30 mg estadísticamente significativa.

La mayoría de los eventos adversos (EA) fueron de gravedad leve. Los EA emergentes del tratamiento (EAET) más frecuentes fueron diarrea, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia y dolor de cabeza. La mayoría de los eventos adversos relacionados con el tratamiento se notificaron después de tomar 5 y 15 mg de velusetrag, y un sujeto que recibió 5 mg de velusetrag se retiró del estudio debido a diarrea leve, dispepsia y náuseas. La mayoría de los efectos adversos se notificaron durante el tratamiento con 5 y 15 mg de velusetrag, pero es posible que se debieran a la desensibilización relacionada con la administración de 30 mg de velusetrag al final de la secuencia de tratamiento.

Todas las dosis de velusetrag dieron como resultado una reducción en el VG t<sub>1/2</sub> con respecto al valor de referencia en los subgrupos de gastroparesia diabética e idiopática. Se observaron reducciones mayores con respecto al valor de referencia en el subgrupo de gastroparesia diabética en comparación con el subgrupo de gastroparesia idiopática (39 minutos, 47 minutos, 72 minutos para 5, 15 y 30 mg de velusetrag para el subgrupo de gastroparesia diabética y 26 minutos, 15 minutos y 26 minutos para 5, 15 y 30 mg de velusetrag para el subgrupo de gastroparesia idiopática, respectivamente).

El estudio clínico de Fase 2a demostró que velusetrag aceleró el vaciamiento gástrico en sujetos con gastroparesia diabética o idiopática y fue bien tolerado en estas poblaciones. Los pacientes que recibieron la dosis de 30 mg de velusetrag tuvieron la mayor cantidad de vaciamiento gástrico y la menor cantidad de EA.

### 2.2 Estudio DIGEST I y resultados del ensayo

DIGEST I fue un estudio global de Fase 2b, de 12 semanas, multicéntrico, aleatorizado, con doble ocultación, controlado con placebo, paralelo, de 4 grupos para evaluar 3 niveles de dosis (5 mg (invención), 15 mg (referencia) y 30 mg (referencia)) de velusetrag en comparación con el placebo cuando se administró una vez al día durante aproximadamente 12 semanas en sujetos con gastroparesia diabética o idiopática (GP). La duración total de la participación en el estudio para cada sujeto que lo completó fue de aproximadamente 19 semanas, incluyendo:

- Período de cribado: hasta 5 semanas, incluyendo un período de referencia de una semana;
- Período de tratamiento: 12 semanas; y
- Seguimiento: 2 semanas.

Los sujetos se sometieron a una evaluación durante el período de cribado para determinar su elegibilidad para el estudio. Estas evaluaciones incluyeron la realización de varias medidas de PRO, incluyendo el cuestionario de Evaluación del paciente de Síntomas gastrointestinales superiores (PAGI-SYM) (un instrumento de recuerdo de 2 semanas que incluía el Índice de síntomas cardinales de gastroparesia [GCSI, designado como GCSI-2W en este estudio] (Gastroparesia: Evaluación clínica de fármacos para tratamiento Guía para la industria - Julio de 2015) y el Cuestionario de satisfacción del tratamiento de cribado, ensayo de laboratorio de seguridad y electrocardiogramas (ECG). Los sujetos también se sometieron a un ensayo de vaciamiento gástrico (ya sea una gammagrafía de vaciamiento gástrico [GVG] de coloide de azufre marcado con tecnecio [<sup>99m</sup>Tc] de 4 horas o un Ensayo de aliento de vaciamiento gástrico con <sup>13</sup>C-spirulina [EAVG] de 4 horas durante el período de cribado, a menos que los sujetos se hayan realizado un ensayo de vaciamiento gástrico comparable y calificado dentro del año posterior al cribado. El estudio se diseñó para que al menos el 50 % de los sujetos inscritos calificaran para la inscripción mediante un ensayo de vaciamiento gástrico realizado durante el período de cribado en lugar de depender de un ensayo histórico de calificación.

Para calificar para la entrada al Período de referencia del estudio, los sujetos debían tener: a) una puntuación compuesta de 2 y <5 puntos en náuseas, distensión abdominal, sensación de excesiva saciedad después de las comidas y no poder terminar una comida de tamaño normal en el GCSI-2W; b) una puntuación de  $\geq 3$  puntos para al menos 2 de estos 4 síntomas en el GCSI-2W en el Cribado; y c) vaciamiento gástrico retardado, determinado por un análisis de sangre de GVG o EAVG de <sup>99m</sup>Tc de 4 horas. Si un sujeto no pasó la GVG o la EAVG durante el Cribado, se podría haber realizado un segundo ensayo de vaciamiento gástrico durante el Período de cribado usando la EAVG para calificar para el estudio. Los sujetos que fueron elegibles para participar en estudios adicionales completaron las 2 medidas diarias de PRO (la Escala de calificación de gastroparesia [GRS] y una versión diaria del GCSI, denominada Índice de síntomas cardinales de gastroparesia - Recordatorio de 24 horas [GCSI-24 h] en este estudio) durante un período de 7 días para establecer valores de referencia.

Después del Período de referencia de 1 semana, los sujetos debían tener una puntuación media de 7 días de  $\geq 2,5$  y <5 puntos en el GCSI-24 h el Día 1 para ser elegibles para la entrada. Los sujetos elegibles completaron el Cuestionario de evaluación del paciente de la calidad de vida gastrointestinal superior (PAGI-QOL) para establecer métricas de QOL de referencia el Día 1. Después, los sujetos se asignaron aleatoriamente en una relación de 1:1:1:1 para recibir 1 de 3 niveles de dosis de velusetrag o placebo; ambos fármacos del estudio se administraron una vez al día con doble ocultación durante aproximadamente 12 semanas.

Durante el período de tratamiento, se instruyó a los sujetos para que tomaran 1 cápsula del fármaco en estudio una vez al día aproximadamente 30 minutos antes de comer aproximadamente a la misma hora cada mañana y que registraran la hora de la ingestión del fármaco en el diario electrónico. Los sujetos también completaron el GCSI-24 h y la GRS a diario usando un diario electrónico. En momentos específicos, los sujetos también completaron el cuestionario PAGI-QOL para evaluar las métricas de QOL y el Cuestionario de satisfacción con el tratamiento. Además, los sujetos y los médicos completaron los instrumentos Efecto global del tratamiento (OTE, por sus siglas en inglés) y Gravedad global de la gastroparesia (OGS, por sus siglas en inglés) para que sirvieran como instrumentos de anclaje para la evaluación psicométrica de la medida de la GRS. Los sujetos regresaron al centro de estudio para evaluaciones de seguridad y eficacia como se detalla en el Programa de procedimientos del estudio.

Los objetivos principales del estudio fueron evaluar el efecto del velusetrag sobre los síntomas de la gastroparesia y el vaciamiento gástrico. Se suponía que aproximadamente la mitad de los pacientes eran diabéticos y la otra mitad gastroparésicos idiopáticos.

Se usó una herramienta patentada de resultados informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés) diaria para evaluar los síntomas de GP, la Escala de calificación de gastroparesia (GRS), desarrollada según la guía de PRO actual de la FDA. La GRS cubre los siguientes dominios de síntomas cardinales: (1) náuseas, (2) vómitos, (3) plenitud posprandial/saciedad precoz, (4) distensión abdominal, (5) dolor en la parte superior del abdomen, (6) reflujo/ardor gástrico y (7) deposiciones. Los dominios de síntomas de la GRS también pueden categorizarse o agruparse en Factor 1 (plenitud, saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen y ardor epigástrico) y Factor 2 (náuseas y vómitos).

También se evaluó la monitorización estándar de seguridad y tolerabilidad. Específicamente, se estudió velusetrag en pacientes con gastroparesia idiopática y diabética para evaluar: (1) el efecto del velusetrag oral (5 mg (invención), 15 mg (referencia) y 30 mg (referencia)), comparado con placebo, administrado una vez al día durante un período de tratamiento de 12 semanas sobre los síntomas en pacientes con gastroparesia diabética o idiopática; (2) el efecto del velusetrag oral (5 mg (invención), 15 mg (referencia) y 30 mg (referencia)), comparado con placebo sobre el vaciamiento gástrico; y (3) la seguridad del velusetrag oral (5 mg (invención), 15 mg (referencia) y 30 mg (referencia)), en comparación con el placebo durante 12 semanas de tratamiento.

Los investigadores evaluaron todos los eventos adversos (EA) y los registraron en el eCRF, incluyendo las fechas de inicio y resolución, la gravedad, la relación con el fármaco de estudio, el resultado y las medidas adoptadas con el fármaco de estudio.

La gravedad clínica se registró y se otorgó de la siguiente manera:

- Leve: se perciben los signos o síntomas, pero se toleran fácilmente;
- MODERADA: malestar suficiente para interferir con las actividades habituales; y
- Grave: Incapacitación con incapacidad para trabajar o realizar actividades usuales.

A todos los sujetos se les permitió continuar tomando regularmente los fármacos prescritos para el tratamiento de afecciones médicas preexistentes: inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de la serotonina (5-HT<sub>3</sub>), otros antieméticos, derivados de las benzodiacepinas, propulsores, antipropulsores, derivados del difenilmetano, antagonistas de receptores de H<sub>2</sub>.

### 2.3 Población de estudio

Un total de 233 pacientes se aleatorizaron para recibir una de tres dosis de velusetrag (5 mg, 15 mg o 30 mg) o placebo administrado una vez al día (QD) durante 12 semanas por la mañana con o sin comida, como se informa en la Tabla 2.

Tabla 2. Población de estudio

	Placebo (N = 59)	VEL 5 mg* (N = 59)	VEL 15 mg** (N = 57)	VEL 30 mg** (N = 58)	Total (N = 233)
Sujetos aleatorizados, n (%)	59 (100,0)	59 (100,0)	57 (100,0)	58 (100,0)	233 (100,0)
Sujetos aleatorizados y tratados con el fármaco de estudio, n (%)	59 (100,0)	59 (100,0)	56 (98,2)	58 (100,0)	232 (99,6)
Sujetos aleatorizados, pero no tratados, n (%)	0	0	1 (1,8)	0	1 (0,4)
Sujetos que completaron el período de tratamiento del estudio, n (%)	50 (84,7)	49 (83,1)	44 (77,2)	51 (87,9)	194 (83,3)
Sujetos que no completaron el período de tratamiento del estudio, n (%)	9 (15,3)	10 (16,9)	12 (21,1)	7 (12,1)	38 (16,3)
Evento adverso	5 (8,5)	2 (3,4)	6 (10,5)	4 (6,9)	17 (7,3)
Perdido en el seguimiento	0	1 (1,7)	0	0	1 (0,4)
Decisión del médico	1 (1,7)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	3 (1,3)
Abandono por el sujeto	3 (5,1)	7 (11,9)	5 (8,8)	1 (1,7)	16 (6,9)
Otros	0	0	0	1 (1,7)	1 (0,4)
* invención ** referencia					

Tabla 3. Principales características demográficas y clínicas

	Placebo (N = 59)	VEL 5 mg* (N = 59)	VEL 15 mg** (N = 53)	VEL 30 mg** (N = 57)	Total (N = 228)
Edad, media (DE)	47,0 (13,91)	51,8 (13,29)	50,2 (14,28)	52,2 (12,01)	50,3 (13,46)
Sexo (femenino), n (%)	43 (72,9)	46 (78,0)	42 (79,2)	48 (84,2)	179 (78,5)
Raza (blanca), n (%)	53 (89,8)	52 (88,1)	44 (83,0)	52 (91,2)	201 (88,2)

	Placebo (N = 59)	VEL 5 mg* (N = 59)	VEL 15 mg** (N = 53)	VEL 30 mg** (N = 57)	Total (N = 228)
IMC, media (DE)	28,9 (6,80)	29,9 (6,27)	30,3 (5,52)	28,9 (5,26)	29,5 (6,00)
Tipo de gastroparesia (diabética), n (%)	32 (54,2)	30 (50,8)	29 (54,7)	26 (45,6)	117 (51,3)
Retención a la hora 4 por GVG, media (DE)	32,8 (20,68)	28,5 (17,93)	38,7 (21,27)	29,7 (14,59)	32,5 (19,17)
Nivel de HbA1c (Diabéticos), media (DE)	7,7 (1,47)	6,9 (1,25)	7,4 (1,57)	6,9 (1,30)	7,3 (1,43)
GCSI semanal de referencia de 24 horas, media (DE)	3,0 (0,40)	3,1 (0,54)	3,1 (0,48)	3,3 (0,59)	3,1 (0,51)
Factor 1 semanal de referencia, media (DE)	2,7 (0,53)	2,8 (0,52)	2,7 (0,50)	2,9 (0,54)	2,7 (0,52)
Factor 2 semanal de referencia, media (DE)	1,6 (0,54)	1,6 (0,69)	1,6 (0,70)	1,7 (0,66)	1,6 (0,65)
* invención ** referencia					

Las puntuaciones de síntomas iniciales más altas fueron para plenitud posprandial/saciedad precoz y distensión abdominal, con puntuaciones medias en el rango de 3,6-3,7 puntos. La una o más subescalas de náuseas y/o vómitos fueron las de menor gravedad, con una media de 1,7 a 2,1 puntos. El GCSI-24 h no tenía una subescala de dolor ya que el PRO de recuerdo de GCSI-2 semanas original no incluía una pregunta sobre el dolor. La puntuación inicial del dolor en la parte superior del abdomen derivó de PRO de la GRS con una puntuación media (DE) de 3,3 (0,96) puntos.

Tabla 4. Puntuaciones de síntomas de referencia para GCSI-24 y PRO de la GRS (población de ITT)

Grupo	Puntuación de referencia	GCSI	GRS
ITT (n = 228)	Puntuación total <sup>1</sup> , media (DE)	3,1 (0,51)	2,7 (0,52) / 1,6 (0,65)
	Náuseas/vómitos <sup>2</sup> , media (DE)	1,9 (0,97)	2,5 (0,83) / 0,7 (0,72)
	Plenitud/Saciedad precoz, media (DE)	3,7 (0,59)	3,2 (0,55)
	Distensión abdominal, media (DE)	3,7 (0,81)	2,9 (0,72)
	Dolor en la parte superior del abdomen	-	2,7 (0,77)
	Ardor	-	2,2 (0,92)
Diabético (n = 117)	Puntuación total, media (DE)	3,1 (0,51)	2,7 (0,51) / 1,7 (0,67)
	Náuseas/vómitos <sup>2</sup> , media (DE)	2,1 (0,96)	2,5 (0,80) / 0,9 (0,78)
	Plenitud/Saciedad precoz, media (DE)	3,6 (0,57)	3,1 (0,55)
	Distensión abdominal, media (DE)	3,7 (0,73)	2,8 (0,67)
	Dolor en la parte superior del abdomen	-	2,6 (0,76)
	Ardor	-	2,3 (0,87)
Idiopático (n = 111)	Puntuación total, media (DE)	3,1 (0,51)	2,8 (0,54) / 1,5 (0,61)
	Náuseas/vómitos <sup>2</sup> , media (DE)	1,8 (0,96)	2,5 (0,86) / 0,6 (0,61)
	Plenitud/Saciedad precoz, media (DE)	3,8 (0,59)	3,3 (0,54)
	Distensión abdominal, media (DE)	3,7 (0,89)	2,9 (0,78)
	Dolor en la parte superior del abdomen	-	2,7 (0,79)
	Ardor	-	2,2 (0,97)
<sup>1</sup> la puntuación total para GRS es la puntuación del Factor 1 / puntuación del Factor 2			

#### 2.4 Cambios en los síntomas según la puntuación total del GCSI-24 h

Se usó una puntuación total para evaluar el PRO del GCSI, que comprendía una media de 3 puntuaciones medias del dominio de síntomas. La puntuación total del GCSI-24 h de media de MC y los cambios con respecto al valor de referencia se resumen en la Tabla 5.



Tabla 5. Resumen del cambio de media de mínimos cuadrados con respecto al valor de referencia y placebo de la puntuación total del GCSI-24 h semanalmente (Conjunto de análisis de ITT)

	Placebo (N = 59)	VEL 5 mg* (N = 59)	VEL 15 mg** (N = 53)	VEL 30 mg** (N = 57)
5	Cambio de la Semana 4 con respecto a la puntuación total del GCSI-24 h de referencia			
	Media de MC (EE)	-1,1 (0,13)	-1,5 (0,13)	-1,2 (0,14)
10	Diferencia de media de MC (EE)	-	-0,4 (0,18)	-0,1 (0,19)
	IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-	-0,75, -0,03	-0,48, 0,27
	Valor de p frente a Placebo	-	0,0327	0,5758
15	Valor de p ajustado a Hochberg frente a Placebo	-	0,0980	0,6743
	Cambio de la Semana 8 con respecto a la puntuación total del GCSI-24 h de referencia			
20	Media de MC (EE)	-1,3 (0,14)	-1,6 (0,14)	-1,3 (0,15)
	Diferencia de media de MC (EE)	-	-0,3 (0,20)	-0,1 (0,21)
	IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-	-0,71, 0,07	-0,48, 0,34
25	Valor de p frente a Placebo	-	0,1067	0,7323
	Cambio de la Semana 12 con respecto a la puntuación total del GCSI-24 h de referencia			
	Media de MC (EE)	-1,4 (0,15)	-1,7 (0,15)	-1,4 (0,16)
30	Diferencia de media de MC (EE)	-	-0,3 (0,21)	-0,0 (0,22)
	IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-	-0,73, 0,10	-0,44, 0,42
	Valor de p frente a Placebo	-	0,1331	0,9676
35	* invención ** referencia			

Se observa una respuesta a la dosis inversa en la puntuación total del GCSI-24 h de la Semana 4, con mayores efectos del tratamiento observados con el grupo de dosis de 5 mg en comparación con los grupos de dosis de 15 mg y 30 mg. 5 mg de velusetrag mostraron diferencias estadísticamente significativas nominalmente (reducciones que significan mejoras) en la puntuación total del GCSI-24 h de la Semana 4 de -0,4 puntos (IC del 95 %: -0,75, -0,03, -0,03; p = 0,0327) en comparación con el placebo para el conjunto de análisis de ITT. Después del ajuste de multiplicidad, no se observó significación estadística después de la Semana 4 para el GCSI-24 h. La tendencia de mejora de los síntomas en todos los grupos, incluyendo el placebo, continuó después de la Semana 4 y se estabilizó a partir de la Semana 6 hasta la Semana 8 hasta el final del tratamiento en la Semana 12. Se observó una clara separación en la puntuación total de los síntomas en el grupo de 5 mg de velusetrag con respecto a las 2 dosis más altas y el grupo de placebo durante las 12 semanas completas de tratamiento (Figura 1).

El análisis inicial de un modelo de 3 factores se basó en los 3 dominios: náuseas/vómitos (Q1: náuseas, Q2: arcadas, Q3: vómitos), plenitud posprandial/saciedad temprana (Q4: plenitud estomacal, Q5: no capaz de terminar una comida de tamaño normal, Q6: excesivamente lleno, Q7: pérdida de apetito) e distensión abdominal (Q8: distensión abdominal y Q9: el estómago se siente más grande).

Se evaluó cada dominio individual. No se observó evidencia de taquifilaxia ni disminución de los efectos durante las 12 semanas de tratamiento. Las Figuras 2-8 muestran los resultados que demuestran la eficacia de la administración de velusetrag frente a placebo para reducir y aliviar los síntomas asociados a la gastroparesia según la puntuación total del GCSI-24 h. Las diferencias de medias de MC en cada subgrupo se calculan basándose en un modelo de efectos mixtos de medidas repetidas con el cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación total del GCSI-24 h semanalmente como variable dependiente, tratamiento, tipo de gastroparesia (diabética frente a idiopática), tiempo de ensayo de VG (histórico frente a prospectivo), puntuación total del GCSI 24 h de referencia, tiempo, variable de subgrupo, efecto de interacción del tratamiento por tiempo, puntuación total de referencia del GCSI 24 h por tiempo, tratamiento por variable de subgrupo, tiempo por variable de subgrupo y tratamiento por tiempo por variable de subgrupo como efecto fijo, un efecto aleatorio del sujeto dentro del sitio, usando una estructura de covarianza no estructurada. Para el análisis del subgrupo de referencia del GCSI, la puntuación total de 24 h de referencia se reemplaza por la variable categórica de referencia del GCSI.

Las Figuras 9-16 muestran los resultados de la administración de velusetrag frente a placebo para reducir y aliviar los síntomas asociados a la gastroparesia mediante la relación de probabilidades de los pacientes con respuesta según el GCSI-24 h. Estos resultados demuestran la eficacia de la administración de velusetrag. Se pretende que el paciente con respuesta disminuya al menos 1 punto con respecto al valor de referencia. Las relaciones de probabilidades en cada subgrupo se calculan basándose en un modelo logístico de efectos mixtos de medidas repetidas usando una distribución binomial con pacientes con respuesta (S/N) en la puntuación total del GCSI-24 h semanalmente como variable dependiente, tratamiento, tipo de gastroparesia (diabética frente a idiopática), tiempo de ensayo de VG (histórico frente a prospectivo), puntuación total del GCSI 24 h de referencia, tiempo, variable de subgrupo, efecto de interacción del tratamiento por tiempo, puntuación total del GCSI 24 h de referencia por tiempo, tratamiento por variable de subgrupo, tiempo por variable de subgrupo y tratamiento por tiempo por variable de subgrupo como efecto fijo, un efecto aleatorio del sujeto dentro del sitio, usando una estructura de covarianza autorregresiva. Para el análisis del subgrupo de referencia del GCSI, la puntuación total de 24 h de referencia se reemplaza por la variable categórica de referencia del GCSI. Los valores de p nominales se informan sin ajuste de multiplicidad.

#### 2.4a Eficacia de Velusetrag a diferentes dosis diarias en pacientes idiopáticos y diabéticos en comparación con el placebo

Las Tablas 6 y 7 informan el cambio medio de mínimos cuadrados con respecto al valor de referencia y placebo en las Semanas 4, 8 y 14 de la Puntuación total del GCSI-24 en el subgrupo idiopático y los subgrupos diabéticos.

Tabla 6. Resumen del cambio de media de mínimos cuadrados con respecto al valor de referencia y placebo en la puntuación total del GCSI-24 h semanalmente en pacientes idiopáticos

	Placebo (N = 28)	VEL 5 mg* (N = 29)	VEL 15 mg** (N = 24)	VEL 30 mg** (N = 31)
Semana 4				
Media de MC (EE)	-0,9 (0,19)	-1,5 (0,18)	-1,2 (0,20)	-1,0 (0,18)
Diferencia de media de MC (EE)	-	-0,6 (0,26)	-0,3 (0,28)	-0,1 (0,26)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-	-1,08 -0,05	-0,82 0,27	-0,59 0,45
Valor de p frente a placebo	-	0,0319	0,3254	0,7910
Semana 8				
Media de MC (EE)	-1,0 (0,21)	-1,6 (0,20)	-1,5 (0,22)	-1,3 (0,20)
Diferencia de media de MC (EE)	-	-0,6 (0,28)	-0,4 (0,30)	-0,2 (0,29)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-	-1,11 0,01	-1,00 0,19	-0,78 0,35
Valor de p frente a placebo	-	0,0546	0,1784	0,4556
Semana 12				
Media de MC (EE)	-1,1 (0,22)	-1,7 (0,21)	-1,5 (0,24)	-1,3 (0,21)
Diferencia de media de MC (EE)	-	-0,6 (0,30)	-0,4 (0,32)	-0,2 (0,30)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-	-1,19 0,00	-1,02 0,25	-0,79 0,41
Valor de p frente a placebo	-	0,0503	0,2292	0,5266
Semana 14				
Media de MC (EE)	-1,0 (0,21)	-1,4 (0,21)	-1,2 (0,23)	-1,0 (0,20)
Diferencia de media de MC (EE)	-	-0,4 (0,30)	-0,1 (0,31)	0,0 (0,29)
	Placebo (N = 28)	VEL 5 mg* (N = 29)	VEL 15 mg** (N = 24)	VEL 30 mg** (N = 31)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-	-1,01 0,15	-0,76 0,47	-0,59 0,57
Valor de p frente a placebo	-	0,1488	0,6381	0,9833
* invención ** referencia				

Tabla 7. Resumen del cambio de media de mínimos cuadrados con respecto al valor de referencia y placebo en la puntuación total del GCSI-24 h semanalmente en pacientes diabéticos

		Placebo (N = 31)	VEL 5 mg* (N = 30)	VEL 15 mg** (N = 29)	VEL 30 mg** (N = 26)
	Semana 4				
5	Media de MC (EE)	-1,3 (0,18)	-1,5 (0,18)	-1,2 (0,18)	-1,0 (0,19)
	Diferencia de media de MC (EE)	-	-0,2 (0,25)	0,1 (0,25)	0,2 (0,26)
	IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-	-0,71 0,28	-0,44 0,56	-0,29 0,74
	Valor de p frente a placebo	-	0,3926	0,8013	0,3851
10	Semana 8				
	Media de MC (EE)	-1,5 (0,20)	-1,6 (0,19)	-1,2 (0,20)	-1,3 (0,21)
	Diferencia de media de MC (EE)	-	-0,1 (0,27)	0,3 (0,28)	0,2 (0,28)
15	IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-	-0,63 0,45	-0,29 0,82	-0,40 0,72
	Valor de p frente a placebo	-	0,7429	0,3412	0,5741
	Semana 12				
20	Media de MC (EE)	-1,7 (0,21)	-1,7 (0,21)	-1,3 (0,22)	-1,6 (0,22)
	Diferencia de media de MC (EE)	-	-0,0 (0,29)	0,4 (0,30)	0,1 (0,30)
	IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-	-0,62 0,54	-0,22 0,96	-0,53 0,66
	Valor de p frente a placebo	-	0,8940	0,2202	0,8309
25		Placebo (N = 31)	VEL 5 mg* (N = 30)	VEL 15 mg** (N = 29)	VEL 30 mg** (N = 26)
	Semana 14				
	Media de MC (EE)	-1,6 (0,20)	-1,7 (0,20)	-1,1 (0,22)	-1,7 (0,22)
	Diferencia de media de MC (EE)	-	-0,2 (0,29)	0,4 (0,30)	-0,1 (0,30)
30	IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-	-0,75 0,38	-0,14 1,02	-0,69 0,48
	Valor de p frente a placebo	-	0,5219	0,1369	0,7236
	* invención ** referencia				

## 2.5 Evaluación psicométrica del GCSI-24 h

De los 232 sujetos que fueron evaluables para el análisis del GCSI-24 h, 2 sujetos tenían datos faltantes y fueron excluidos de los análisis. Por lo tanto, se incluyeron un total de 230 sujetos en los análisis.

Los análisis iniciales de un modelo de 3 factores se basaron en los 3 dominios: náuseas/vómitos (01: Náuseas, 02: Arcadas, 03: Vómitos), plenitud posprandial/saciedad precoz (04: Plenitud estomacal, 05: Incapaz de terminar una comida de tamaño normal, 06: Excesivamente lleno, 07: Pérdida de apetito) e distensión abdominal (08: Distensión abdominal y 09: El estómago se siente más grande). El modelo de 3 factores tuvo estadísticas de ajuste deficientes e incluyó un error cuadrático medio de aproximación (RMSEA, por sus siglas en inglés) = 0,150, un índice de ajuste comparativo (CFI, por sus siglas en inglés)/índice de ajuste no normalizado (NNFI, por sus siglas en inglés) = 0,844/0,767 y un raíz estandarizada del residuo cuadrático medio (SRMR, por sus siglas en inglés) = 0,098. Sin embargo, estas estadísticas de ajuste mejoraron considerablemente con la adición de correlaciones residuales de 05 con 06 y 05 con 07 (RMSEA = 0,071; CFI/NNFI = 0,968/0,948; SRMR 0,069) (Tabla 8).

Tabla 8. Análisis del modelo de 3 factores con GCSI-24 h

					RMSEA IC del 90 %
55	GCSI: 3 factores	0,844	0,767	0,098	0,150
	GCSI: 3 factores: Correlación residual Q5 No capaz de terminar la comida con Q6 - Excesivamente lleno; Q5	0,968	0,948	0,069	0,071
60	Abreviaturas: CFI, índice de ajuste comparativo; IC, intervalo de confianza; GCSI-24 h, Índice de síntomas cardinales de gastroparesia: recordatorio de 24 horas; NNFI, índice de ajuste no normalizado; RMSEA, raíz del error cuadrático medio de aproximación; SRMR, raíz estandarizada del residuo cuadrático medio.				

La validez de la puntuación total de los 3 factores se evaluó usando 3 métodos: modelo bifactorial, modelo de orden superior y usando las puntuaciones de los dominios como variables manifiestas y una puntuación total latente como la única variable latente independiente.

El modelo bifactorial no fue computable con errores que indicaron que no se podían calcular los errores estándar de las estimaciones de los parámetros del modelo.

5 El modelo de orden superior tampoco fue computable sin convergencia incluso con 200.000 iteraciones.

Por último, se evaluó cada uno de los dominios individuales por separado. Todos estos modelos de dominio final obtuvieron un buen ajuste.

10 La Tabla 9 proporciona el resumen de las estadísticas de ajuste para cada uno de los modelos a nivel de dominio. Las estadísticas de ajuste para náuseas y vómitos fueron las siguientes: RMSEA = <0,001 y CFI/NNFI = 1,000. La correlación para Q2 Arcadas y Q3 Vómitos en este dominio fue de 0,920. Debido al ajuste casi perfecto del modelo y la alta correlación entre los 2 elementos, se evaluó otro modelo para el dominio de náuseas/vómitos añadiendo plenitud posprandial/saciedad precoz y esto demostró un ajuste apropiado. La plenitud posprandial/saciedad precoz tuvo un buen ajuste una vez que se incluyó la correlación residual. Debido a que los modelos de análisis factorial confirmatorio (CFA, por sus siglas en inglés) estimados con sólo 2 puntos por dominio eran problemáticos, la distensión abdominal y la plenitud posprandial/saciedad precoz se evaluaron en un único modelo para obtener la fuerza adicional de los puntos adicionales.

20 Tabla 9. Estadísticas de ajuste de CFA del GCSI-24 h para cada dominio

Modelo	CFI	NNFI	SRMR	RMSEA	RMSEA IC del 90 %
Náuseas/vómitos	1,000	1,000	<0,001	<0,001	<0,001-<0,001
25 Náuseas/vómitos con plenitud posprandial/saciedad precoz: Correlación residual de Q4 Plenitud estomacal con Q6 - Excesivamente lleno	0,977	0,959	0,060	0,068	0,029-0,106
30 Plenitud posprandial/saciedad precoz: Correlación residual de Q4 Plenitud estomacal con Q6 - Excesivamente lleno	1,000	1,015	0,003	<0,001	0,000-0,126
35 Plenitud posprandial/saciedad precoz y distensión abdominal: Correlación residual de Q5 No capaz de terminar la comida con Q7 Pérdida de apetito; Q4 Estómago lleno con Q6 - Excesivamente lleno	0,984	0,959	0,044	0,087	0,038-0,139
Abreviatura: CFA, análisis factorial confirmatorio; CFI, índice de ajuste comparativo; IC, intervalo de confianza; GCSI-24 h, Índice de síntomas cardinales de gastroparesia, recordatorio de 24 horas; NNFI, índice de ajuste no normalizado; RMSE, raíz del error cuadrático medio de aproximación; SRMR, raíz estandarizada del residuo cuadrático medio.					

## 2.6 Cambio de síntomas según la puntuación total de la GRS-24 h

45 El punto temporal de evaluación del criterio de valoración primario fue la Semana 4 y se realizaron análisis de sensibilidad en las Semanas 8 y 12. Se eligieron criterios de valoración secundarios a las 12 semanas para evaluar la persistencia y/o taquifilaxia del efecto del tratamiento.

50 Se observó un patrón de respuesta a la dosis inversa con las 3 dosis de velusetrag y en el PRO de síntomas diarios, donde las dosis de 5 mg mostraron mejoras de los síntomas mayores y más consistentes frente a las dos dosis más altas. Esto es inesperado dada la respuesta a la dosis observada en el vaciamiento gástrico, que es el atributo central que define la gastroparesia.

55 Las dosis de 5 mg de velusetrag mostraron diferencias estadísticamente nominalmente significativas en la puntuación total de la GRS de la Semana 4 de -0,4 puntos (IC del 95 %: -0,71, -0,07; p = 0,0159) en comparación con el placebo para la población de ITT con un efecto de tratamiento similar y significación estadística nominal en la Semana 12 (final del tratamiento) (Tabla 10).

60 Estos cambios de síntomas con 5 mg de velusetrag son notables a nivel del paciente y representan un cambio de más de 1 a 1,5 puntos en el nivel de gravedad de los síntomas, de síntomas graves a síntomas moderados y de síntomas moderados a leves.

Tabla 10. Resumen del cambio de media de MC con respecto al valor de referencia y placebo en la puntuación total de la GRS semanalmente (población de ITT)

		Placebo (N = 59)	Velusetrag* 5 mg (N = 59)	Velusetrag** 15 mg (N = 53)	Velusetrag** 30 mg (N = 57)
	Cambio de la Semana 4 con respecto a la puntuación total de la GRS 24 h de referencia				
5	Media de MC (EE)	-0,9 (0,12)	-1,3 (0,11)	-1,1 (0,12)	-0,8 (0,12)
	Diferencia de media de MC (EE)		-0,4 (0,16)	-0,2 (0,17)	0,0 (0,17)
	IC del 95 % para la diferencia de media de MC		-0,71, -0,07	-0,58, 0,08	-0,28, 0,37
10	Valor de p frente a placebo		0,0159	0,1354	0,7981
	Cambio de la Semana 8 con respecto a la puntuación total de la GRS 24 h de referencia				
	Media de MC (EE)	-1,1 (0,13)	-1,4 (0,13)	-1,2 (0,14)	-1,1 (0,13)
15	Diferencia de media de MC (EE)		-0,3 (0,18)	-0,1 (0,19)	-0,1 (0,19)
	IC del 95 % para la diferencia de media de MC		-0,65, 0,06	-0,49, 0,25	-0,44, 0,29
	Valor de p frente a placebo		0,1054	0,5221	0,6927
20	Cambio de la Semana 12 con respecto a la puntuación total de la GRS 24 h de referencia				
	Media de MC (EE)	-1,1 (0,13)	-1,5 (0,13)	-1,3 (0,14)	-1,3 (0,13)
	Diferencia de media de MC (EE)		-0,4 (0,18)	-0,2 (0,19)	-0,1 (0,19)
25	IC del 95 % para la diferencia de media de MC		-0,74, -0,01	-0,54, 0,21	-0,49, 0,26
	Valor de p frente a placebo		0,0427	0,3896	0,5344
	* invención ** referencia				

Se observa una clara separación en la puntuación total de los síntomas de la GRS con la dosis de 5 mg de velusetrag con respecto a las dos dosis más altas y el placebo a lo largo de las 12 semanas completas de dosificación (FIG. 17). No se observa evidencia de taquifilaxia o disminución del efecto durante las 12 semanas de dosificación. Como se esperaba, hay un aumento en la puntuación de los síntomas en las semanas 13 y 14 cuando los sujetos dejaron la terapia.

Las Figuras 18 a 25 ilustran los resultados que demuestran la eficacia de la administración de velusetrag frente a placebo para reducir, mejorar y aliviar, dar alivio y tratar los síntomas asociados a la gastroparesia según la puntuación total de la GRS. Las diferencias de medias de MC en cada subgrupo se calculan basándose en un modelo de efectos mixtos de medidas repetidas con el cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación total de la GRS semanalmente como variable dependiente, tratamiento, tipo de gastroparesia (diabética frente a idiopática), tiempo de ensayo de VG (histórico frente a prospectivo), puntuación total de la GRS de referencia, tiempo, variable de subgrupo, efecto de interacción del tratamiento por tiempo, puntuación total de referencia de la GRS por tiempo, tratamiento por variable de subgrupo, tiempo por variable de subgrupo y tratamiento por tiempo por variable de subgrupo como efecto fijo, un efecto aleatorio del sujeto dentro del sitio, usando una estructura de covarianza no estructurada.

## 2.7 Evaluación psicométrica de la GRS

En total, se usaron 232 sujetos para la evaluación psicométrica de la GRS. Después de realizar las revisiones psicométricas iniciales, se eliminaron 4 puntos de la puntuación de la GRS y otro punto se movió de un dominio a otro. El dominio del estreñimiento se eliminó debido a problemas de interpretación. El análisis psicométrico posterior estableció el ajuste unidimensional y adecuado para los 6 dominios restantes de la GRS.

El factor 1 de la GRS (también Puntuación de resumen 1) comprendió los dominios de plenitud/saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen y ardor epigástrico, mientras que el Factor 2 de la GRS (también Puntuación de resumen 2) comprendió los dominios de náuseas y vómitos. Los datos psicométricos de los puntos y de la escala al inicio del estudio revelaron que no se requirió una ponderación especial de los puntos. Los datos psicométricos a nivel de punto y de escala al inicio del estudio revelaron hallazgos sólidos para todos los dominios y puntuaciones de resumen, excepto por una puntuación de igualdad de varianza ligeramente superior a la esperada para el dominio de vómitos. El dominio de plenitud/saciedad precoz tuvo una confiabilidad de ensayo-reensayo baja, lo que puede ser una característica del síntoma.

Después de la evaluación psicométrica, la GRS se resumió usando dos puntuaciones de resumen: La puntuación de resumen 1 combinó los dominios de plenitud/saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen y ardor epigástrico y la Puntuación de resumen 2 combinó los dominios de náuseas y vómitos. Se observaron efectos mayores en la Puntuación de resumen 1 con respecto a la Puntuación de resumen 2, como se señaló en los

dominios de síntomas individuales, donde las náuseas y los vómitos fueron los dominios de síntomas menos afectados con el tratamiento con velusetrag, aunque se observaron tendencias de mejora en estos dos síntomas.

Para la Puntuación de resumen 1 en la Semana 4, 5 mg de velusetrag mostraron una diferencia media de MC estadísticamente significativa de -0,4 puntos (IC del 95 %: -0,72, -0,08; p = 0,0143) en comparación con el placebo para el conjunto de análisis de ITT; el efecto numérico se mantuvo en la semana 12 (Fin de la terapia) (-0,4 puntos IC del 95 %: -0,75, 0,01; p = 0,0536). (Tabla 11)

Para la Puntuación de resumen 2, se observaron tendencias numéricas, con una diferencia de media de LC de -0,2 puntos (IC del 95 %: -0,43, 0,03; p = 0,0841) en la Semana 12, en comparación con el placebo (Tabla 9).

Estos cambios de síntomas con 5 mg de velusetrag fueron notables a nivel del sujeto y representaron un cambio de más de 1 a 1,5 puntos con respecto al valor de referencia en el nivel de carga total de síntomas, de síntomas graves a síntomas moderados/leves, o de moderados a leves/sin síntomas.

Tabla 11. Resumen del cambio de media de MC con respecto al valor de referencia y placebo en la GRS semanal en la Puntuación de resumen 1 (población de ITT)

	Placebo (N = 59)	Velusetrag* 5 mg (N = 59)	Velusetrag** 15 mg (N = 53)	Velusetrag** 30 mg (N = 57)
Cambio de la semana 4 con respecto al Factor 1 de PRO de la GRS de referencia				
Media de MC (EE)	-0,9 (0,12)	-1,3 (0,11)	-1,1 (0,12)	-0,8 (0,12)
Diferencia de media de MC (EE)		-0,4 (0,16)	-0,2 (0,17)	0,0 (0,17)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC		-0,72, -0,08	-0,58, 0,08	-0,28, 0,37
Valor de p frente a placebo		0,0143	0,0827	0,8599
Cambio de la semana 8 con respecto al Factor 1 de PRO de la GRS de referencia				
Media de MC (EE)	-1,1 (0,13)	-1,4 (0,13)	-1,2 (0,14)	-1,1 (0,13)
Diferencia de media de MC (EE)		-0,3 (0,18)	-0,1 (0,19)	-0,1 (0,18)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC		-0,69, 0,03	-0,55, 0,19	-0,46, 0,27
Valor de p frente a placebo		0,0684	0,4350	0,6191
Cambio de la semana 12 con respecto al Factor 1 de PRO de la GRS de referencia				
Media de MC (EE)	-1,1 (0,14)	-1,5 (0,13)	-1,3 (0,15)	-1,2 (0,14)
Diferencia de media de MC (EE)		-0,4 (0,19)	-0,2 (0,2)	-0,1 (0,2)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC		-0,75, -0,01	-0,61, 0,18	-0,47, 0,30
Valor de p frente a placebo		0,0536	0,2920	0,6637
* invención ** referencia				

Tabla 12. Resumen del cambio de media de MC con respecto al valor de referencia y placebo en la GRS semanal en la Puntuación de resumen 2 (población de ITT)

	Placebo (N = 59)	Velusetrag* 5 mg (N = 59)	Velusetrag** 15 mg (N = 53)	Velusetrag** 30 mg (N = 57)
Cambio de la semana 4 con respecto al Factor 2 de PRO de la GRS de referencia				
Media de MC (EE)	-0,7 (0,09)	0,8 (0,08)	-0,7 (0,09)	-0,6 (0,09)
Diferencia de media de MC (EE)		-0,1 (0,12)	-0,0 (0,12)	0,1 (0,12)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC		-0,38, -0,09	-0,26, 0,23	-0,19, 0,29
Valor de p frente a placebo		0,0143	0,0827	0,8599
Cambio de la semana 8 con respecto al Factor 2 de PRO de la GRS de referencia				
Media de MC (EE)	-0,8 (0,09)	-0,9 (0,09)	-0,8 (0,10)	-0,8 (0,09)
Diferencia de media de MC (EE)		-0,1 (0,13)	-0,0 (0,13)	-0,0 (0,13)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC		-0,69, 0,03	-0,55, 0,19	-0,46, 0,27

	Placebo (N = 59)	Velusetrag* 5 mg (N = 59)	Velusetrag** 15 mg (N = 53)	Velusetrag** 30 mg (N = 57)
5	Cambio de la semana 4 con respecto al Factor 2 de PRO de la GRS de referencia			
	Valor de p frente a placebo	0,3705	0,9095	0,9507
	Cambio de la semana 12 con respecto al Factor 2 de PRO de la GRS de referencia			
	Media de MC (EE)	-0,8 (0,08)	-1,0 (0,08)	-0,9 (0,09)
10	Diferencia de media de MC (EE)	-0,2 (0,12)	-0,1 (0,12)	-0,2 (0,12)
	IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-0,43, -0,03	-0,03, 0,18	-0,40, 0,070
	Valor de p frente a placebo	0,0841	0,6118	0,1638
15	* invención ** referencia			
20	Se observó una clara separación en la Puntuación de resumen 1 de la GRS y la Puntuación de resumen 2 de la GRS entre el grupo de 5 mg de velusetrag y el grupo de dosis más altas y el grupo de placebo durante las 12 semanas completas de tratamiento. No se observó evidencia de taquifilaxia ni disminución del efecto durante las 12 semanas de tratamiento. Hubo un ligero aumento en la puntuación de los síntomas en las semanas 13 y 14 cuando los sujetos dejaron la terapia.			
	2.8 Cambios en los dominios de síntomas individuales			
25	Al observar los síntomas a través de dominios de síntomas individuales, 5 mg de velusetrag dieron como resultado una mejora en cada dominio de síntomas de la GRS (véanse las Figuras 26-28).			
30	Las Figuras 26-28 ilustran los resultados que demuestran la eficacia de la administración de velusetrag frente a placebo para reducir y aliviar los síntomas asociados a la gastroparesia según la puntuación de subescala de la GRS. Las diferencias de medias de MC se calculan basándose en un modelo de efectos mixtos de medidas repetidas con el cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación total semanal de la GRS como variable dependiente, tratamiento, tipo de gastroparesia (diabética frente a idiopática), tiempo de ensayo de VG (histórico frente a prospectivo), puntuación de la subescala inicial, tiempo, efecto de interacción del tratamiento por tiempo, valor de referencia usando una estructura de covarianza no estructurada.			
35	Como se muestra en las Figuras 26-28, las náuseas y los vómitos tuvieron el valor de referencia más pequeño y, por lo tanto, tuvieron los menores efectos del tratamiento, aunque existe una tendencia a la mejora en ambos dominios de síntomas.			
40	El cambio en la puntuación total de la GRS fue impulsado principalmente por los cambios en los dominios de plenitud posprandial/saciedad precoz, distensión abdominal y dolor en la parte superior del abdomen, los tres dominios de síntomas para los cuales el velusetrag probablemente tuvo un mecanismo directo a través del complejo receptor de 5-HT4. El cambio con respecto al valor de referencia para el grupo de dosis de 5 mg se observó dentro de la primera semana y continuó mejorando durante las semanas 6-8, estabilizándose, generalmente, hasta la Semana 12, el final de la terapia para cada síntoma. Un resultado sorprendente fue el efecto de la dosis de 5 mg de velusetrag sobre la reducción de la hipersensibilidad visceral, como se observó a través de la gran reducción del dolor en la parte superior del abdomen.			
45				
50	La mejora de los síntomas se observó independientemente de los subgrupos idiopático y diabético (Figura 26-27). Se observó un cambio mayor con respecto al placebo en el grupo idiopático, aunque esta diferencia se debe completamente a una diferencia en la respuesta al placebo entre los dos subgrupos. El cambio de media de MC con respecto al valor de referencia para 5 mg de velusetrag fue de 1,3 puntos para diabéticos y de 1,3 puntos para idiopáticos, aunque los grupos tuvieron un cambio de placebo diferente: los diabéticos tuvieron una reducción de los síntomas de 1,0 punto y los idiopáticos de 0,8 puntos.			
55	Se observan efectos del tratamiento ligeramente superiores en sujetos según la puntuación del GCSI de referencia, aunque la diferencia es pequeña y podría atribuirse a tener un mayor potencial de cambio con puntuaciones de referencia más altas. Al observar el cambio total de la GRS a través de la lente de la gravedad del vaciamiento gástrico, que se enumera en la FIG. 23 como leve, moderada y grave, se observa una respuesta mayor con sujetos más graves, aunque los tamaños de muestra fueron pequeños.			
60	Además, una comparación de los síntomas de la GRS en las semanas 4 y 12 para los sujetos que recibieron velusetrag 5 mostró en las semanas 4 y 12 que los resultados obtenidos a través de la medición de la subescala GRS son más favorables para el velusetrag que para el placebo.			
65	Análisis adicionales de los Factores 1 y 2 de la GRS demuestran que hay un aumento del 16 % y 20 %, respectivamente, en las puntuaciones favorables en comparación con el placebo (véase la Tabla 13).			

Tabla 13. Comparación de los Factores 1 y 2 de la GRS con placebo

	Placebo	5 mg de velusetrag	Diferencia
Factor 1 de GRS	37 %	53 %	16 %
Factor 2 de GRS	33 %	53 %	20 %
Factor 1: Plenitud, saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen y ardor epigástrico			
Factor 2: Náuseas y vómitos			

## 2.9 Puntuación de resumen 1 para la población con gastroparesia diabética

La puntuación de resumen 1 se evaluó en el grupo de pacientes afectados de gastroparesia diabética. Los resultados se notifican en la Tabla 14.

Tabla 14. Puntuación de resumen 1 para la población con gastroparesia diabética

	Placebo (N = 31)	Velusetrag* 5 mg (N = 30)	Velusetrag** 15 mg (N = 29)	Velusetrag** 30 mg (N = 26)
Cambio de la semana 4 con respecto al nuevo Factor 1 de PRO de la GRS de referencia				
Media de MC (EE)	-0,9 (0,16)	-1,2 (0,16)	-1,2 (0,16)	-0,8 (0,17)
Diferencia de media de MC (EE)		-0,3 (0,22)	-0,2 (0,23)	0,1 (0,23)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC		-0,72, 0,16	-0,66, 0,23	-0,36, 0,55
Valor de p frente a Placebo		0,2156	0,3506	0,6876
Cambio de la semana 8 con respecto al nuevo Factor 1 de PRO de la GRS de referencia				
Media de MC (EE)	-1,2 (0,18)	-1,4 (0,18)	-1,2 (0,19)	-1,2 (0,19)
Diferencia de media de MC (EE)		-0,2 (0,25)	0,0 (0,26)	0,0 (0,26)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC		-0,70, 0,28	-0,50, 0,51	-0,50, 0,52
Valor de p frente a Placebo		0,3959	0,9828	0,9803
Cambio de la semana -12 con respecto al nuevo Factor 1 de PRO de la GRS de referencia				
Media de MC (EE)	-1,3 (0,19)	-1,5 (0,19)	-1,3 (0,20)	-1,3 (0,20)
Diferencia de media de MC (EE)		-0,2 (0,27)	0,0 (0,27)	-0,1 (0,27)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC		-0,77, 0,27	-0,53, 0,54	-0,60, 0,49
Valor de p frente a Placebo		0,3502	0,9868	0,8451
* invención ** referencia				

Existe una clara diferencia entre 5 mg de velusetrag y placebo para el subgrupo de gastroparesia diabética.

## 2.10 Puntuación de resumen 2 para la población con gastroparesia diabética

La puntuación de resumen 2 se evaluó en el grupo de pacientes afectados de gastroparesia diabética. Los resultados se notifican en la Tabla 15.

Tabla 15. Puntuación de resumen 2 para la población con gastroparesia diabética

	Placebo (N = 31)	Velusetrag* 5 mg (N = 30)	Velusetrag** 15 mg (N = 29)	Velusetrag** 30 mg (N = 26)
Cambio de la semana 4 con respecto al nuevo Factor 2 de PRO de la GRS de referencia				
Media de MC (EE)	-0,8 (0,12)	-0,8 (0,12)	-0,7 (0,12)	-0,6 (0,13)
Diferencia de media de MC (EE)		-0,0 (0,16)	0,1 (0,17)	0,1 (0,17)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC		-0,35, 0,30	-0,20, 0,46	-0,19, 0,48



	Placebo (N = 31)	Velusetrag* 5 mg (N = 30)	Velusetrag** 15 mg (N = 29)	Velusetrag** 30 mg (N = 26)
5	Cambio de la semana 4 con respecto al nuevo Factor 2 de PRO de la GRS de referencia			
	Valor de p frente a Placebo	0,8984	0,4267	0,3901
	Cambio de la semana 8 con respecto al nuevo Factor 2 de PRO de la GRS de referencia			
	Media de MC (EE)	-0,9 (0,13)	-0,9 (0,12)	-0,6 (0,13)
10	Diferencia de media de MC (EE)	0,0 (0,18)	0,3 (0,18)	0,1 (0,18)
	IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-0,32, 0,37	-0,08, 0,63	-0,26, 0,46
	Valor de p frente a Placebo	0,8907	0,1314	0,5879
15	Cambio de la semana -12 con respecto al nuevo Factor 2 de PRO de la GRS de referencia			
	Media de MC (EE)	-0,9 (0,12)	-1,0 (0,11)	-0,8 (0,12)
	Diferencia de media de MC (EE)	-0,1 (0,16)	0,1 (0,17)	-0,2 (0,17)
20	IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-0,46, 0,18	-0,19, 0,47	-0,51, 0,15
	Valor de p frente a Placebo	0,3959	0,3934	0,2828
	* invención ** referencia			

Sólo el grupo de 5 mg de velusetrag mostró tendencias similares en comparación con el placebo; los grupos de Velusetrag de 15 mg y 30 mg no mostraron ningún efecto de empeoramiento en comparación con el placebo.

#### 2.11 Puntuación de resumen 1 para la población con gastroparesia idiopática

La puntuación de resumen 1 se evaluó en el grupo de pacientes afectados de gastroparesia idiopática. Los resultados se notifican en la Tabla 16.

Tabla 16. Puntuación de resumen 1 para la población con gastroparesia idiopática

	Placebo (N = 28)	Velusetrag* 5 mg (N = 29)	Velusetrag** 15 mg (N = 24)	Velusetrag** 30 mg (N = 31)
35	Cambio de la semana 4 con respecto al nuevo Factor 1 de PRO de la GRS de referencia			
	Media de MC (EE)	-0,8 (0,17)	-1,3 (0,16)	-1,2 (0,18)
40	Diferencia de media de MC (EE)	-0,5 (0,23)	-0,4 (0,25)	-0,0 (0,23)
	IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-0,98, -0,06	-0,86, 0,12	-0,50, 0,43
	Valor de p frente a Placebo	0,0265	0,1335	0,8819
45	Cambio de la semana 8 con respecto al nuevo Factor 1 de PRO de la GRS de referencia			
	Media de MC (EE)	-0,9 (0,19)	-1,4 (0,18)	-1,3 (0,20)
	Diferencia de media de MC (EE)	-0,4 (0,26)	-0,4 (0,28)	-0,2 (0,26)
50	IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-0,96, 0,06	-0,91, 0,18	-0,71, 0,33
	Valor de p frente a Placebo	0,0863	0,1916	0,4696
	Cambio de la semana -12 con respecto al nuevo Factor 1 de PRO de la GRS de referencia			
55	Media de MC (EE)	-1,0 (0,20)	-1,5 (0,19)	-1,4 (0,22)
	Diferencia de media de MC (EE)	-0,5 (0,28)	-0,4 (0,29)	-0,1 (0,28)
	IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-1,04, 0,05	-1,00, 0,15	-0,66, 0,43
60	Valor de p frente a Placebo	0,0741	0,1462	0,6751
	* invención ** referencia			

A diferencia del análisis de ITT para el subgrupo diabético, tanto el grupo de 5 como el de 15 mg de Velusetrag mostraron una eficacia similar, mientras que sólo la dosis de 5 mg mostró una eficacia mayor que el placebo en el subgrupo de ITT y diabético.

## 2.12 Puntuación de resumen 2 para la población con gastroparesia idiopática

La puntuación de resumen 2 se evaluó en el grupo de pacientes afectados de gastroparesia idiopática. Los resultados se notifican en la Tabla 17.

Tabla 17. Puntuación de resumen 2 para la población con gastroparesia idiopática

	Placebo (N = 28)	Velusetrag* 5 mg (N = 29)	Velusetrag* * 15 mg (N = 24)	Velusetrag** 30 mg (N = 31)
Cambio de la semana 4 con respecto al nuevo Factor 2 de PRO de la GRS de referencia				
Media de MC (EE)	-0,6 (0,12)	-0,9 (0,12)	-0,8 (0,13)	-0,7 (0,12)
Diferencia de media de MC (EE)		-0,3 (0,17)	-0,2 (0,18)	-0,0 (0,17)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC		-0,61, 0,07	-0,53, 0,20	-0,38, 0,30
Valor de p frente a Placebo		0,1195	0,3698	0,7987
Cambio de la semana 8 con respecto al nuevo Factor 2 de PRO de la GRS de referencia				
Media de MC (EE)	-0,7 (0,13)	-0,9 (0,13)	-0,9 (0,14)	-0,8 (0,13)
Diferencia de media de MC (EE)		-0,3 (0,18)	-0,2 (0,19)	-0,1 (0,18)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC		-0,61, 0,11	-0,62, 0,14	-0,47, 0,24
Valor de p frente a Placebo		0,1710	0,2079	0,5286
Cambio de la semana -12 con respecto al nuevo Factor 2 de PRO de la GRS de referencia				
Media de MC (EE)	-0,7 (0,12)	-1,0 (0,12)	-1,0 (0,13)	-0,9 (0,12)
Diferencia de media de MC (EE)		-0,3 (0,17)	-0,3 (0,18)	-0,2 (0,17)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC		-0,60, 0,06 -	-0,62, 0,08	-0,48, 0,18
Valor de p frente a Placebo		0,1138	0,1333	0,3671
* invención ** referencia				

En el grupo de gastroparesia idiopática no hubo disminución del efecto a lo largo del tiempo ni evidencia de taquifilaxia durante 12 semanas de dosificación.

La mejora en la Puntuación de resumen 1 y la Puntuación de resumen 2 se observó en la Semana 4, independientemente de los subgrupos. Existió una tendencia hacia un mayor efecto a medida que aumentaba la gravedad de la enfermedad. Se observó un mayor efecto del tratamiento en sujetos con una puntuación total del GCSI de referencia más alta (>3; síntomas moderados a muy graves) en comparación con aquellos con una puntuación total del GCSI de referencia más baja (<3; ningún síntoma o síntomas leves). Al considerar el cambio de puntuación de resumen basándose en la gravedad del vaciamiento gástrico (leve, MODERADA y grave), se observó una mayor respuesta en los sujetos con retardo en la gravedad. No se pueden sacar conclusiones sobre las diferencias entre sujetos masculinos y femeninos, ya que el número de sujetos masculinos en el estudio fue pequeño. En los síntomas individuales, dado el pequeño tamaño.

En los síntomas individuales, dados los tamaños pequeños, se observó significancia marginal nominal (<0,10) a significancia estadística (<0,05) para varios de los subgrupos para la Puntuación de resumen 1. Se observaron tendencias similares en la Semana 12. (FIG. 26-35).

## 3.0 Resultados por análisis de pacientes con respuesta

Se definió como paciente con respuesta semanal un sujeto que experimentó un cambio clínicamente relevante en los síntomas con respecto al valor de referencia. Los umbrales de respuesta o MCIO para el cambio con respecto al valor de referencia se resumen en la Tabla 18.

Tabla 18. Umbrales de respuesta para el cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación de resumen y los dominios de síntomas

	Respuesta positiva (mejora de los síntomas)	Respuesta negativa (empeoramiento de los síntomas)
Puntuación de resumen 1	-1,00	1,25
Puntuación de resumen 2	-0,75	0,75
Plenitud/saciedad precoz	-1,00	1,25
Distensión abdominal	-0,75	1,00
Dolor en la parte superior del abdomen	-1,25	1,25
Ardor epigástrico	-1,00	1,25
Náuseas	-1,00	1,25
Vómitos	-0,50	0,50

Al observar el cambio en los síntomas durante el período de tratamiento de 12 semanas, en promedio, los sujetos lograron y mantuvieron una respuesta máxima y estable aproximadamente 6 semanas después del inicio del tratamiento.

Dadas estas observaciones, un paciente con respuesta es cualquier sujeto que haya respondido semanalmente durante al menos 6 de las 12 semanas y al menos 3 de las últimas 4 semanas de tratamiento. Los sujetos con datos faltantes en la semana (abandono) se definieron como pacientes sin respuesta durante esa semana.

### 3.1 Puntuación de resumen 1

Más de la mitad de los sujetos (54 %) que recibieron 5 mg de velusetrag cumplieron la definición de paciente con respuesta para la Puntuación de resumen 1. La diferencia en la proporción de pacientes con respuesta entre 5 mg de velusetrag (proporción de MC: 0,53) y placebo (proporción de MC: 0,37) fue del 16 %, lo que hace que los sujetos tuvieran 1,9 veces más probabilidades de haber demostrado una respuesta clínica sostenida en los síntomas para el conjunto de análisis de ITT (Tabla 16). Para los que respondieron semanalmente, 5 mg de velusetrag tuvieron una tasa de respuesta mayor que el placebo desde la semana 1 hasta la 14. Las diferencias entre 5 mg de velusetrag y placebo fueron estadísticamente significativas en las semanas 1 a 4 y en la semana 9.

Se observó una tendencia dosis-respuesta inversa tanto en el resumen de pacientes con respuesta global como en el de resumen de pacientes con respuesta semanal: a medida que aumentaba la dosis, la tasa de respuesta disminuía.

Tabla 19. Proporción de mínimos cuadrados de pacientes con respuesta positivos para la puntuación de resumen 1 (conjunto de análisis de ITT)

	Placebo (N = 59)	Velusetrag* 5 mg (N = 59)	Velusetrag* * 15 mg (N = 53)	Velusetrag** 30 mg (N = 57)
Pacientes con respuesta durante al menos 6 de 12 semanas (Semanas 1-12)				
Pacientes con respuesta, n (%)	22 (0,17)	33 (55,9)	26 (49,1)	27 (47,4)
Proporción de MC (EE)	0,37 (0,06)	0,54 (0,07)	0,49 (0,07)	0,44 (0,07)
Relación de probabilidades (VEL/Placebo)	-	2,0	1,6	1,3
Valor de p frente a Placebo	-	0,0691	0,2126	0,4518
Pacientes con respuesta durante al menos 6 de 12 semanas (Semanas 1-12) y durante al menos 3 semanas (Semanas 9-12)				
Pacientes con respuesta, n (%)	22 (37,3)	32 (54,2)	24 (45,3)	27 (47,4)
Proporción de MC (EE)	0,37 (0,06)	0,53 (0,07)	0,45 (0,07)	0,44 (0,07)
Relación de probabilidades (VEL/Placebo)	-	1,9	1,4	1,3
Valor de p frente a Placebo	-	0,1044	0,4002	0,4680
* invención ** referencia				

### 3.2 Puntuación de resumen 2

Al igual que con la Puntuación de resumen 1, más de la mitad de los sujetos (54 %) que recibieron 5 mg de velusetrag cumplieron con la definición de paciente con respuesta para la Puntuación de resumen 2. La diferencia en la proporción de pacientes con respuesta entre 5 mg de velusetrag (proporción de MC: 0,53) y placebo (proporción de MC: 0,33) fue del 20 %, lo que hace que los sujetos tuvieran 2,2 veces más probabilidades de haber demostrado una respuesta clínica sostenida en los síntomas para el conjunto de análisis de ITT (Tabla 20). Para los que respondieron semanalmente, 5 mg de velusetrag tuvieron una tasa de respuesta mayor que el placebo desde la semana 1 hasta la semana 14. Las diferencias entre los resultados del grupo de 5 mg de velusetrag y el grupo de placebo fueron estadísticamente significativas en las Semanas 2, 3, 7, 10 y 12.

Tabla 20. Proporción de mínimos cuadrados de pacientes con respuesta positivos para la puntuación de resumen 2 (conjunto de análisis de ITT)

	Placebo (N = 59)	Velusetrag* 5 mg (N = 59)	Velusetrag** 15 mg (N = 53)	Velusetrag** 30 mg (N = 57)
Pacientes con respuesta durante al menos 6 de 12 semanas (Semanas 1-12)				
Pacientes con respuesta, n (%)	24 (40,7)	34 (57,6)	27 (50,9)	29 (50,9)
Proporción de MC (EE)	0,41 (0,07)	0,57 (0,07)	0,51 (0,07)	0,47 (0,07)
Relación de probabilidades (VEL/Placebo)	-	1,9	1,5	1,3
Valor de p frente a Placebo	-	0,0940	0,2861	0,5076
Pacientes con respuesta durante al menos 6 de 12 semanas (Semanas 1-12) y durante al menos 3 semanas (Semanas 9-12)				
Pacientes con respuesta, n (%)	20 (33,3)	32 (54,2)	23 (43,4)	28 (49,1)
Proporción de MC (EE)	0,33 (0,06)	0,53 (0,07)	0,43 (0,07)	0,45 (0,07)
Relación de probabilidades (VEL/Placebo)	-	2,2	1,5	1,6
Valor de p frente a Placebo	-	0,0397	0,3235	0,2167
* invención ** referencia				

Se observó una mejora en la tasa de respuesta en ambos de los subgrupos clave, diabético e idiopático. Las diferencias en el efecto del tratamiento (relaciones de probabilidades [OR, por sus siglas en inglés] para velusetrag/placebo) fueron similares entre los 2 subgrupos para la Puntuación de resumen 1 (1,8-2,0), pero fueron mayores en el subgrupo diabético frente a idiopático (2,3-2,6 frente a 1,6-1,9, respectivamente) para la Puntuación de resumen 2.

### 3.3 Subgrupo de gastroparesia

En el subgrupo de gastroparesia diabética, la proporción de pacientes con respuesta de MC fue del 51 % en el grupo de 5 mg de velusetrag para la Puntuación de resumen 1 en comparación con el 37 % en el grupo de placebo (OR: 1,8 [p = 0,2871])

Tabla 21. Proporción de mínimos cuadrados de pacientes con respuesta positivos para la Puntuación de resumen 1 (Población con gastroparesia diabética)

	Placebo (N = 59)	Velusetrag* 5 mg (N = 59)	Velusetrag* * 15 mg (N = 53)	Velusetrag** 30 mg (N = 57)
N evaluable	31	30	29	26
Pacientes con respuesta, n (%)	12 (38,7)	16 (53,3)	13 (44,8)	13 (50,0)
Proporción de MC (EE)	0,37 (0,09)	0,51 (0,09)	0,44 (0,09)	0,48 (0,10)
Relación de probabilidades (VEL/Placebo)	-	1,8	1,3	1,6
Valor de p frente a Placebo	-	0,2871	0,6021	0,4079
* invención ** referencia				

Para la Puntuación de resumen 2, la proporción de pacientes con respuesta de MC fue del 56 % en el grupo de 5 mg de velusetrag en comparación con el 33 % en el grupo de placebo (OR: 2,6 [p = 0, 0773]). El efecto del tratamiento fue superior para los pacientes con respuesta con Puntuación de resumen 2 en los subgrupos diabéticos, como se resume en la tabla 22.

Tabla 22. Proporción de mínimos cuadrados de pacientes con respuesta positivos para la Puntuación de resumen 2 (Población con gastroparesia diabética)

5		Placebo (N = 59)	Velusetrag* 5 mg (N = 59)	Velusetrag* * 15 mg (N = 53)	Velusetrag** 30 mg (N = 57)
	N evaluable	31	30	29	26
	Pacientes con respuesta, n (%)	11 (35,5)	18 (60,0)	10 (34,5)	13 (50,0)
10	Proporción de MC (EE)	0,33 (0,08)	0,56 (0,10)	0,31 (0,09)	0,45 (0,10)
	Relación de probabilidades (VEL/Placebo)	-	2,6	0,9	1,7
	Valor de p frente a Placebo	-	0,0773	0,8690	0,3383
15	* invención ** referencia				

### 3.4 Subgrupo de gastroparesia idiopática

20 En el subgrupo de gastroparesia idiopática, la proporción de pacientes con respuesta de MC fue del 54 % en el grupo de 5 mg de velusetrag para la Puntuación de resumen 1 en comparación con el 38 % de los sujetos en el grupo de placebo (OR: 2,0 [p = 0,2224]).

25 Tabla 23. Proporción de mínimos cuadrados de pacientes con respuesta positivos para la Puntuación de resumen 1 (Población con gastroparesia idiopática)

		Placebo (N = 59)	Velusetrag* 5 mg (N = 59)	Velusetrag* * 15 mg (N = 53)	Velusetrag** 30 mg (N = 57)
	N evaluable	28	29	24	31
30	Pacientes con respuesta, n (%)	10 (35,7)	16 (55,2)	11 (45,8)	14 (45,2)
	Proporción de MC (EE)	0,38 (0,09)	0,54 (0,09)	0,48 (0,11)	0,41 (0,09)
	Relación de probabilidades (VEL/Placebo)	-	2,0	1,5	1,1
35	Valor de p frente a Placebo	-	0,2224	0,4937	0,8158
	* invención ** referencia				

40 Para la Puntuación de resumen 2, la proporción de pacientes con respuesta de MC fue del 50 % en el grupo de 5 mg de velusetrag en comparación con el 34 % de los sujetos en el grupo de placebo (OR: 1,9 [p = 0,2469]) (Tabla 21).

Tabla 24. Proporción de mínimos cuadrados de pacientes con respuesta positivos para la Puntuación de resumen 2 (Población con gastroparesia idiopática)

45		Placebo (N = 59)	Velusetrag* 5 mg (N = 59)	Velusetrag* * 15 mg (N = 53)	Velusetrag** 30 mg (N = 57)
	N evaluable	28	29	24	31
	Pacientes con respuesta, n (%)	9 (32,1)	14 (48,3)	13 (54,2)	15 (48,4)
50	Proporción de MC (EE)	0,34 (0,09)	0,50 (0,10)	0,58 (0,11)	0,45 (0,09)
	Relación de probabilidades (VEL/Placebo)	-	1,9	2,7	1,6
55	Valor de p frente a Placebo	-	0,2469	0,1039	0,3985
	* invención ** referencia				

### 3.5 Ensayos de vaciamiento gástrico

60 En general, los resultados medios de retención de GVG el Día 28 fueron mayores en el grupo de placebo (rango: 26,0 %-81,2 %) en comparación con los 3 grupos de tratamiento con velusetrag.

65 Los resultados de retención media de GVG disminuyeron a lo largo del tiempo en todos los grupos y el resultado de retención de 4 horas más bajo se produjo en el grupo de 30 mg de velusetrag (9,5 %). Los resultados del GVG el Día 28 se muestran en la Tabla 25.

Tabla 25. Resumen de la retención de GVG el Día 28 por hora (conjunto de análisis ITT)

		Placebo (N = 59)	Velusetrag* 5 mg (N = 59)	Velusetrag* * 15 mg (N = 53)	Velusetrag** 30 mg (N = 57)
5	Retención de 1 hora (%)				
	Evaluable, n	23	23	19	21
	Media (DE)	81,2 (12,0)	71,6 (15,9)	65,3 (24,6)	68,8 (14,6)
10	Mediana	84,0	78,0	70,0	64,0
	01, 03	70,0, 90,0	65,0, 81,4	50,4, 85,0	60,0, 81,9
	Mínimo, máximo	59,7, 98,1	29,0, 95,0	-5,0, 92,0	43,3, 98,0
15	Media de MC (EE)	78,5 (5,2)	68,4 (4,4)	61,0 (5,7)	66,3 (5,6)
	Diferencia de media de MC (EE)	-	-10,2 (5,3)	-17,5 (5,6)	-12,3 (5,8)
	IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-	-20,8, 0,4	-28,7, -6,4	-23,8, -0,7
20	Valor de p frente a Placebo	-	0,0597	0,0025	0,0374
	Retención de 2 horas (%)				
	Evaluable, n	23	23	19	21
	Media (DE)	62,2 (18,0)	43,3 (23,2)	40,8 (30,7)	40,6 (20,0)
25	Mediana	67,5	42,0	37,6	38,0
	01, 03	53,0, 75,7	20,0, 60,3	13,0, 66,0	29,0, 56,0
	Mínimo, máximo	20,5, 84,5	12,0, 84,0	0,7, 95,0	5,0, 76,0
30	Media de MC (EE)	59,7 (5,3)	41,9(4,7)	36,1 (5,5)	37,2 (5,4)
	Diferencia de media de MC (EE)	-	-17,9 (7,0)	-23,7 (7,3)	-22,5 (7,4)
	IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-	-31,8, -4,0	-38,2, -9,2	-37,3, -7,9
35	Valor de p frente a Placebo	-	0,0123	0,0017	0,0031
	Retención de 3 horas (%)				
	Evaluable, n	16	15	11	20
40	Media (DE)	45,7 (19,7)	22,4 (22,0)	17,0 (18,4)	17,9 (14,2)
	Mediana	45,1	19,0	3,7	12,0
	01, 03	32,0, 61,0	5,7, 35,0	3,0, 34,1	7,5, 26,5
	Mínimo, máximo	7,0, 78,0	0,0, 69,0	1,0, 53,0	1,3, 47,0
45	Media de MC (EE)	45,5 (4,6)	23,1 (4,5)	26,2 (4,9)	19,7 (4,8)
	Diferencia de media de MC (EE)	-	-22,5 (6,3)	-19,3 (6,7)	-25,9 (6,6)
	IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-	-35,1, -9,9	-32,6, -6,1	-39,1, -12,6
50	Valor de p frente a Placebo	-	0,0007	0,0048	0,0002
		Placebo (N = 59)	Velusetrag* 5 mg (N = 59)	Velusetrag* * 15 mg (N = 53)	Velusetrag** 30 mg (N = 57)
55	Retención de 4 horas (%)				
	Evaluable, n	23	23	20	21
	Media (DE)	26,0 (18,1)	10,6 (14,6)	10,8 (20,6)	9,5 (13,2)
	Mediana	23,3	3,1	2,3	3,1
60	01, 03	8,1,44,0	1,0, 16,0	1,0, 14,5	1,6, 12,0
	Mínimo, máximo	0,0, 55,0	0,0, 60,0	0,0, 90,0	0,0, 45,0
	Media de MC (EE)	29,5 (4,0)	13,4 (3,9)	16,1 (4,2)	12,4 (4,3)
65	Diferencia de media de MC (EE)	-	-16,1 (5,0)	-13,4 (5,2)	-17,2 (5,4)
	* invención ** referencia				

Tabla 26 Resumen de la retención de GVG el Día 28 por hora (conjunto de análisis ITT)

	Placebo (N = 59)	Velusetrag* 5 mg (N = 59)	Velusetrag* * 15 mg (N = 53)	Velusetrag** 30 mg (N = 57)
IC del 95 % para la diferencia de media de MC	-	-26,0, -6,2	-23,9, -3,0	-27,8, -6,5
Valor de p frente a Placebo	-	0,0017	0,0123	0,0020
* invención ** referencia				

Los cambios en la gravedad de GVG a partir del cribado se resumen en la Tabla 27. Al comparar los valores de referencia de GVG y los del Día 28 en la hora 4, sólo el 3 % de los sujetos en los grupos de tratamiento con velusetrag empeoraron en comparación con el 30 % en el grupo de tratamiento con placebo.

Tabla 27. Cambio de la gravedad de la GVG a partir del cribado (conjunto de análisis de ITT)

		Valor posterior al de referencia: Día 28				
	Valor de referencia Valor	<10	10, <20	20, <35	35	Total
Placebo (N = 23)	10, <20	0	0	7	0	7
	20, <35	0	0	8	0	8
	35	0	0	8	0	8
	Total	0	0	23	0	23
VEL 5 mg* (N = 23)	10, <20	3	4	0	0	7
	20, <35	4	4	0	0	8
	35	3	5	0	0	8
	Total	10	13	0	0	23
VEL 15 mg** (N = 20)	10, <20	2	-	2	0	5
	20, <35	4	0	-	0	5
	35	7	1	2	0	10
	Total	13	2	5	0	20
VEL 30 mg** (N = 21)	10, <20	6	0	0	0	6
	20, <35	8	0	0	0	8
	35	1	6	0	0	7
	Total	15	6	0	0	21
* invención ** referencia						

### 3.6 Resumen de la eficacia en el vaciamiento gástrico

Como criterio de valoración secundario se evaluó el cambio en el vaciamiento gástrico para el subconjunto de sujetos que se sometieron a GVG durante el cribado y completaron una GVG el Día 28 (aproximadamente la mitad de los sujetos dentro de cada grupo de tratamiento). Los resultados se resumen en la Tabla 28.

Todos los sujetos del grupo de placebo presentaron retardo el Día 28, y ninguno normalizó su retardo gástrico. La normalización se definió como no cumplir con los criterios de retardo gástrico (>10 % de retención en la hora 4 por GVG). Por el contrario, usando la evaluación de la hora 4, los 3 niveles de dosis de velusetrag dieron como resultado proporciones marcadas y notables de sujetos con normalización de la función gástrica: 44 %, 65 % y 71 % de los sujetos para los grupos de 5 mg, 15 mg y 30 mg de velusetrag, respectivamente.

Tabla 28. Resumen de la Gammagrafía de vaciamiento gástrico, Porcentaje de retención en la Hora 4 (Subconjunto de sujetos con Gammagrafía del Día 28)

	Placebo (N = 23)	VEL 5 mg* (N = 23)	VEL 15 mg** (N = 20)	VEL 30 mg** (N = 21)
5 Cambio de media de MC con respecto al valor de referencia (EE), n (%)	29,5 (4,0)	13,4 (3,9)	16,1 (4,2)	12,4 (4,3)
Retraso por GVG NORMAL a la hora 4 (<10 %), n (%)	0	10 (43,5)	13 (65,0)	15 (71,4)
10 Retraso por GVG LEVE a la hora 4 (≥10, <20 %), n (%)	0	13 (56,5)	2 (10,0)	6 (28,6)
Retraso por GVG MODERADA a la hora 4 (≥20, <35 %), n (%)	23 (100,0)	0	5 (25,0)	0
Retraso por GVG GRAVE a la hora 4 (≥35 %), n (%)	0	0	0	0
15 Valor de p frente a Placebo		<0,0001	<0,0001	<0,0001
* invención ** referencia				

#### 4.0 Análisis de seguridad

##### 4.1 Eventos adversos

En la Tabla 29 se presenta una descripción general de los eventos adversos emergentes del tratamiento. Se informaron eventos adversos emergentes del tratamiento en al menos el 50 % de los sujetos en cada grupo de tratamiento; la proporción fue más baja en el grupo de 30 mg de velusetrag (50,0 %). La mayoría de los eventos adversos fueron leves y no relacionados con el fármaco de estudio. La incidencia de eventos adversos que condujeron a la interrupción del fármaco de estudio fue baja y ningún evento adverso emergente del tratamiento condujo a la muerte durante el estudio. 5 mg de velusetrag produjeron la frecuencia más baja de interrupción del fármaco de estudio debido a un evento adverso, de eventos adversos moderados o graves, así como la frecuencia de eventos adversos considerados posiblemente relacionados con el fármaco de estudio.

Tabla 29. Resumen global de los eventos adversos emergentes del tratamiento

	Placebo (N = 23)	VEL 5 mg* (N = 23)	VEL 15 mg** (N = 20)	VEL 30 mg** (N = 21)
35 Cambio de media de MC con respecto al valor de referencia (EE), n (%)	29,5 (4,0)	13,4 (3,9)	16,1 (4,2)	12,4 (4,3)
Retraso por GVG NORMAL a la hora 4 (<10 %), n (%)	0	10 (43,5)	13 (65,0)	15 (71,4)
40 Retraso por GVG LEVE a la hora 4 (≥10, <20 %), n (%)	0	13 (56,5)	2 (10,0)	6 (28,6)
Retraso por GVG MODERADA a la hora 4 (≥20, <35 %), n (%)	23 (100,0)	0	5 (25,0)	0
45 Retraso por GVG GRAVE a la hora 4 (≥35 %), n (%)	0	0	0	0
Valor de p frente a Placebo		<0,0001	<0,0001	<0,0001
50 * invención ** referencia				

##### 4.2 Estudio de seguridad y tolerabilidad

A un total de 232 sujetos con gastroparesia idiopática o diabética se les administró al menos una dosis de velusetrag. No se notificaron eventos adversos significativos en el estudio DIGEST I.

Los datos clínicos y no clínicos respaldan el potencial del velusetrag para tratar la gastroparesia. Debido a que el velusetrag es un agonista de receptores 5-HT<sub>4</sub> altamente selectivo con una actividad intrínseca 3.000 veces mayor para el receptor de 5-HT<sub>4</sub> frente al receptor de 5-HT<sub>3</sub> y una actividad intrínseca 70 veces mayor que la de otros subtipos de receptores serotoninérgicos, existe una baja probabilidad de que se observen reacciones adversas asociadas a otros subtipos de 5-HT con velusetrag. Velusetrag tiene un riesgo bajo de producir efectos no deseados y no tiene efectos sobre el tono de la arteria coronaria (en varias especies, incluyendo el ser humano) ni sobre la agregación plaquetaria.

Velusetrag fue generalmente bien tolerado y no hubo evidencia de señales de seguridad basándose en los datos recogidos. Velusetrag ha demostrado mejoras en todos los síntomas cardinales de la gastroparesia tanto en sujetos



idiopáticos como diabéticos. No se observó evidencia de taquifilaxia o disminución del efecto del tratamiento durante 12 semanas de terapia, lo que sugiere que el velusetrag puede proporcionar la primera terapia de mantenimiento crónico para los síntomas de la gastroparesia.

- 5 El velusetrag presenta una oportunidad para proporcionarles a los pacientes con gastroparesia una opción oral sólida una vez al día para mejorar sus síntomas, el retardo gástrico y la calidad de vida generalmente y reducir potencialmente la mortalidad global asociada a la enfermedad.

10 En resumen, el tratamiento con velusetrag produjo mejoras numéricas en todos los síntomas principales de la gastroparesia: plenitud/saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, ardor epigástrico, náuseas y vómitos. Se observó una respuesta a la dosis inversa en la mayoría de los dominios de síntomas para el GCSI-24 h y el PRO de la GRS, donde el grupo de 5 mg (invención) tuvo la mayor reducción de los síntomas en comparación con los grupos de dosis de 15 y 30 mg (grupos de referencia). El patrón de respuesta a la dosis inversa también se observó en las puntuaciones de resumen. Sólo la dosis de 5 mg mostró mejoras estadísticas nominales con respecto al placebo en las puntuaciones de resumen.

15 5 mg de velusetrag (invención) mostraron diferencias estadísticamente significativas nominalmente (reducciones que significan mejoras) en la puntuación total del GCSI-24 h de la Semana 4 (-0,4 puntos [IC del 95 %: -0,75, -0,03; p = 0,0327] en comparación con el placebo (criterio de valoración primario designado). En la semana 12, las reducciones, en comparación con el placebo, fueron numéricas (-0,3 puntos [IC del 95 %: -0,73, 0,10; p = 0,1331]).

20 5 mg de velusetrag mostraron diferencias estadísticamente significativas nominalmente en la Puntuación de resumen 1 de la GRS de la Semana 4 (-0,4 puntos [IC del 95 %: -0,72, -0,08; p = 0,0143]) en comparación con el placebo. El efecto numérico se mantuvo en la Semana 12 (Final de la terapia) (-0,4 puntos [IC del 95 %: -0,75, 0,01; p = 0,0536]). 5 mg de velusetrag mostraron diferencias numéricas en la puntuación de resumen 2 de la GRS de la Semana 4 (-0,1 puntos [IC del 95 %: -0,38, 0,09; p = 0,2240]) en comparación con el placebo. En la semana 12 se observaron reducciones numéricas (-0,2 puntos [IC del 95 %: -0,43, 0,03; p = 0,0841]) en comparación con el placebo.

25 Además, el velusetrag en dosis diarias de 5 (invención) y 15 mg (referencia) mostró una mayor reducción en puntos de la puntuación total del GCSI-24 h, expresando una mayor eficacia, en el subgrupo de pacientes idiopáticos que en el subgrupo diabético. Se observó una reducción de 0,3 puntos a las 14 semanas después del tratamiento con 5 mg en el subgrupo idiopático, y una reducción de 0,3 puntos a las 8 semanas después del tratamiento con 15 mg (referencia).

30 Según el análisis de las puntuaciones de resumen de la GRS, el grupo de 5 mg de velusetrag (invención) tuvo una tasa de respuesta (definida como que tiene al menos una mejora del punto I con respecto al valor de referencia durante al menos 6 de 12 semanas y al menos 3 de las últimas 4 semanas de tratamiento) del 53 % para la puntuación de resumen 1 de la GRS en comparación con el 37 % para el placebo, dando como resultado una mejora del 16 % en la diferencia de proporciones o una relación de probabilidades de 1,9 (es decir, los sujetos que tomaron 5 mg de velusetrag (invención) tuvieron 1,9 veces más probabilidades de observar una reducción clínicamente relevante en las puntuaciones de los síntomas que los que tomaron placebo para el conjunto de análisis de ITT). De la misma manera, para la Puntuación de resumen 2 de la GRS, la diferencia en proporciones (tasas de respuesta) entre el grupo de 5 mg de velusetrag y el grupo placebo fue del 20 %, y los sujetos tuvieron 2,2 veces más probabilidades de haber demostrado una reducción clínicamente relevante en los puntuaciones de los síntomas con respecto a placebo para el conjunto de análisis de ITT. Las diferencias en las proporciones de pacientes con respuesta fueron numéricas y no tenían poder estadístico para una inferencia sólida.

35 5 mg de velusetrag (invención) mostraron mejoras en los síntomas de plenitud posprandial, saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, ardor epigástrico, náuseas y vómitos. En el grupo de 5 mg de velusetrag (invención), el cambio con respecto al valor de referencia para cada síntoma se observó dentro de la primera semana y continuó mejorando hasta la semana 6, estabilizándose hasta la semana 12 (fin de la terapia). No se observó efecto de taquifilaxia. Se observaron efectos mayores en la Puntuación de resumen 1 de la GRS con respecto a la Puntuación de resumen 2, como se señaló en el dominio de síntomas individuales, donde las náuseas y los vómitos fueron los dominios de síntomas menos afectados, probablemente debido a las puntuaciones iniciales bajas en estos dominios, aunque se observaron tendencias de mejora en estos dos síntomas.

40 Se observó una mejora de los síntomas en ambos subgrupos clave (gastroparesia diabética y gastroparesia idiopática). El cambio con respecto al valor de referencia en la Puntuación de resumen 1 de la GRS para cada grupo de tratamiento no mostró diferencias entre los subgrupos (-1,5 puntos para el grupo diabético y -1,5 puntos para el grupo idiopático). Se observó un patrón similar en la Puntuación de resumen 2 de la GRS, donde no hubo diferencia o hubo una diferencia mínima en el cambio con respecto al valor de referencia en los grupos de velusetrag en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, se observó una diferencia en la respuesta al placebo, ya que el subgrupo diabético tuvo una respuesta al placebo mayor que el subgrupo idiopático, dando como resultado un mayor efecto del tratamiento en el subgrupo idiopático, aunque no hubo diferencias en el valor de referencia ni cambios con respecto al valor de referencia entre los 2 subgrupos.

En general, para los sujetos que calificaron según los criterios de GVG y tuvieron una evaluación de GVG evaluable el día 28, el porcentaje de retención en la hora 4 (media de MC [ $\pm$ EE]) fue mayor en el grupo placebo (29,5 % [4,0 %]) en comparación con los grupos de tratamiento con velusetrag (rango: 12,4 % [4,3 %] a 16,1 % [4,2 %] de manera dependiente de la dosis), lo que significa un mayor retardo gástrico en el grupo de placebo con respecto a los grupos de velusetrag el Día 28. Los 3 niveles de dosis de velusetrag mostraron una normalización del vaciamiento gástrico, definida como un porcentaje de retención gástrica de 4 horas de <10 % en un número estadísticamente mayor de sujetos (44 %-71 % de manera dependiente de la dosis) en comparación con el placebo (0 %).

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

## REIVINDICACIONES

1. {{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metil-amino)propil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amida del ácido 1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxílico (velusetrag) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en un método para prevenir, aliviar, mejorar, mitigar, tratar uno o más de los síntomas principales de la gastroparesia que consisten en plenitud posprandial, saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, ardor epigástrico, náuseas y vómitos en pacientes humanos diabéticos o idiopáticos, en donde se administra velusetrag en una dosis de 0,5 mg/día a 5 mg/día, durante un período de tratamiento de una, dos, cuatro, ocho o doce semanas, o más.
2. Velusetrag para el uso de la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es la sal clorhidrato.
3. Velusetrag para el uso de la reivindicación 1, en donde el velusetrag está en forma cristalina y/o forma hidratada.
4. Velusetrag para el uso de la reivindicación 1, en donde un cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación compuesta media diaria y de 7 días del GCSI-24 h en pacientes idiopáticos es superior a 0,6 puntos en la semana 4 con una dosis diaria de 5 mg de velusetrag en comparación con el placebo, o en donde un cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación compuesta media diaria y de 7 días del GCSI-24 h en pacientes idiopáticos es superior a 0,6 puntos en la semana 8 a una dosis diaria de 5 mg de velusetrag en comparación con el placebo, o en donde un cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación compuesta media diaria y de 7 días del GCSI-24 h en pacientes idiopáticos se mantiene a lo largo del tiempo de tratamiento a una dosis diaria de 5 mg de Velusetrag en comparación con el placebo.
5. Velusetrag para el uso de la reivindicación 1, en donde un cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación compuesta media diaria y de 7 días del GCSI-24 h en pacientes diabéticos es superior a 0,2 puntos en la semana 4 con una dosis diaria de 5 mg de velusetrag en comparación con el placebo, o en donde un cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación compuesta media diaria y de 7 días del GCSI-24 h en pacientes diabéticos es superior a 0,1 puntos en la semana 8 a una dosis diaria de 5 mg de velusetrag en comparación con el placebo, o en donde un cambio con respecto al valor de referencia en la puntuación compuesta media diaria y de 7 días del GCSI-24 h en pacientes diabéticos se mantiene a lo largo del tiempo de tratamiento a una dosis diaria de 5 mg de Velusetrag en comparación con el placebo.
6. Velusetrag para el uso de la reivindicación 1, en donde la administración de velusetrag proporciona al menos 1 punto de mejora con respecto al valor de referencia en el componente individual de la GRS en el tiempo de tratamiento.
7. Velusetrag para el uso de la reivindicación 1, en donde los síntomas son plenitud/saciedad precoz, distensión abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, ardor epigástrico o sus diversas combinaciones con una puntuación total de la GRS superior a 0,4 en comparación con el placebo.
8. Velusetrag para el uso de la reivindicación 1, en donde un cambio en la puntuación total de la GRS de un síntoma con respecto al valor de referencia está en un nivel de carga de síntomas total de síntomas graves a síntomas moderados/leves, o de síntomas leves a moderados.
9. Velusetrag para el uso de una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el tratamiento con velusetrag o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el paciente humano no provoca un aumento significativo de la hiperglucemia o de la glucosa en la sangre.
10. Velusetrag para el uso de una de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el velusetrag se administra por vía oral, por vía parenteral, por vía bucal, por vía sublingual, por vía rectal, por vía intraperitoneal o por vía endotraqueal.
11. Velusetrag para el uso de la reivindicación 10, en donde la administración parenteral es mediante infusión, inyección o implantación, o percutánea.
12. Velusetrag para el uso de la reivindicación 11, en donde la administración percutánea es subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica o por implantación.
13. Velusetrag para el uso de la reivindicación 10, en donde el velusetrag se administra por vía oral en forma de un líquido, cápsula, comprimido, comprimido masticable, película soluble, píldora, pastilla para chupar, gragea, polvo, gránulos, una solución, una suspensión, una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, un elixir o un jarabe.
14. Velusetrag para el uso de la reivindicación 10, en donde el velusetrag se administra por vía parenteral en forma de un líquido, sólido o gel.

15. Velusetrag para el uso de una de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el velusetrag se toma por vía oral con o sin comida.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

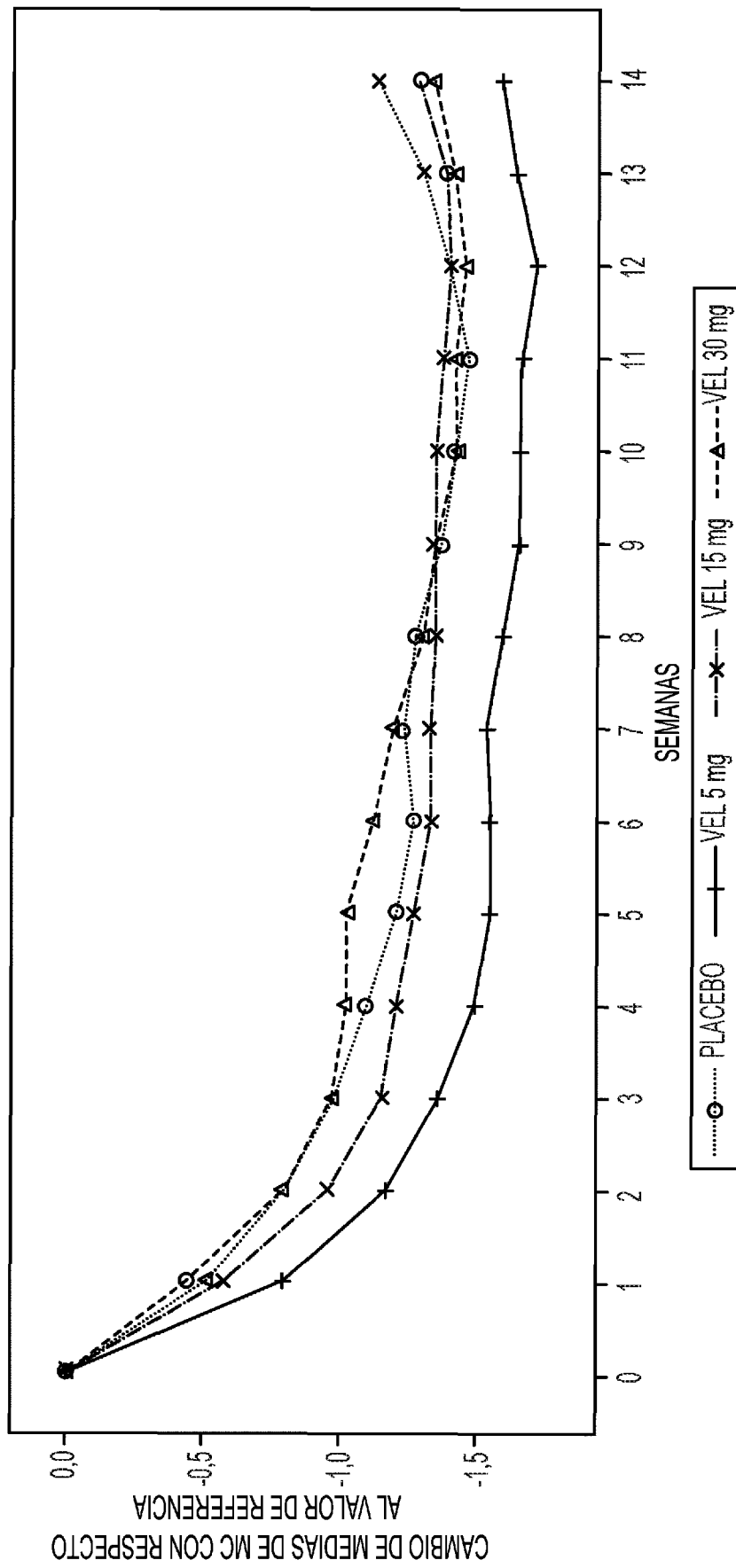


Figura 1

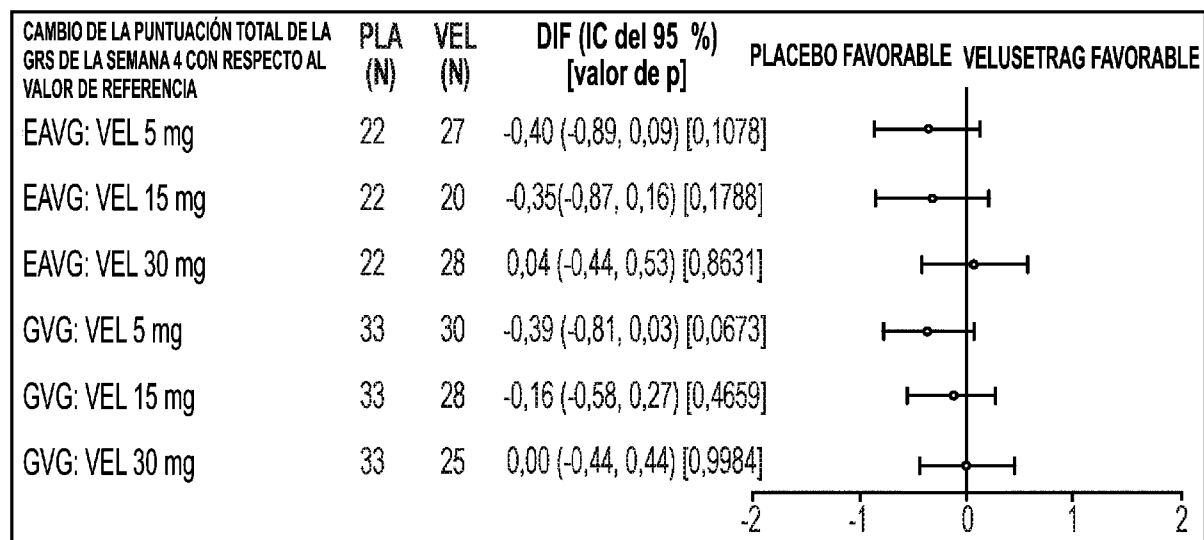


Figura 22A

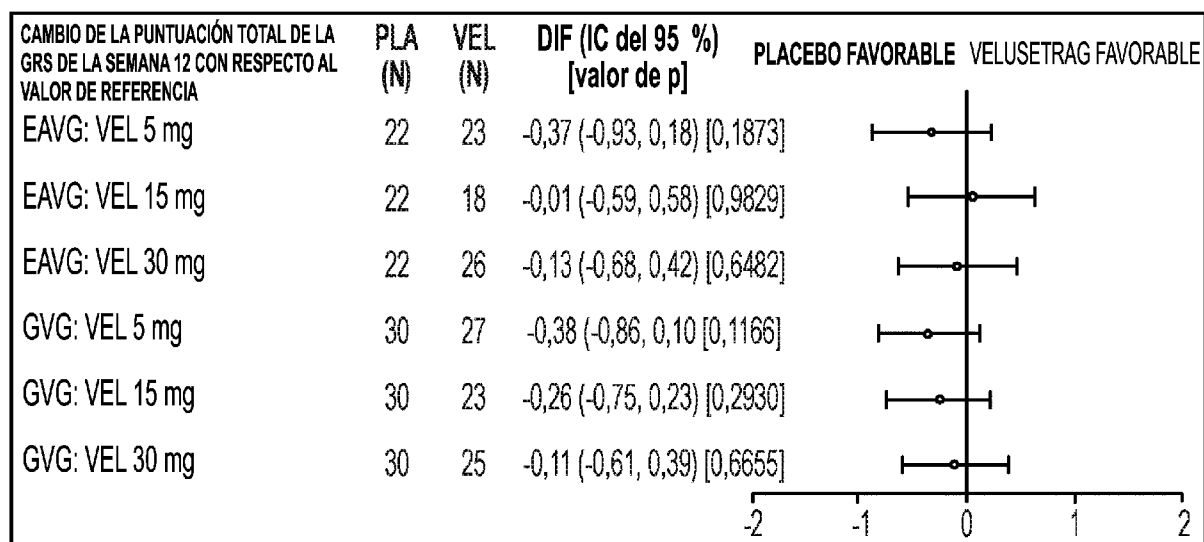


Figura 22B

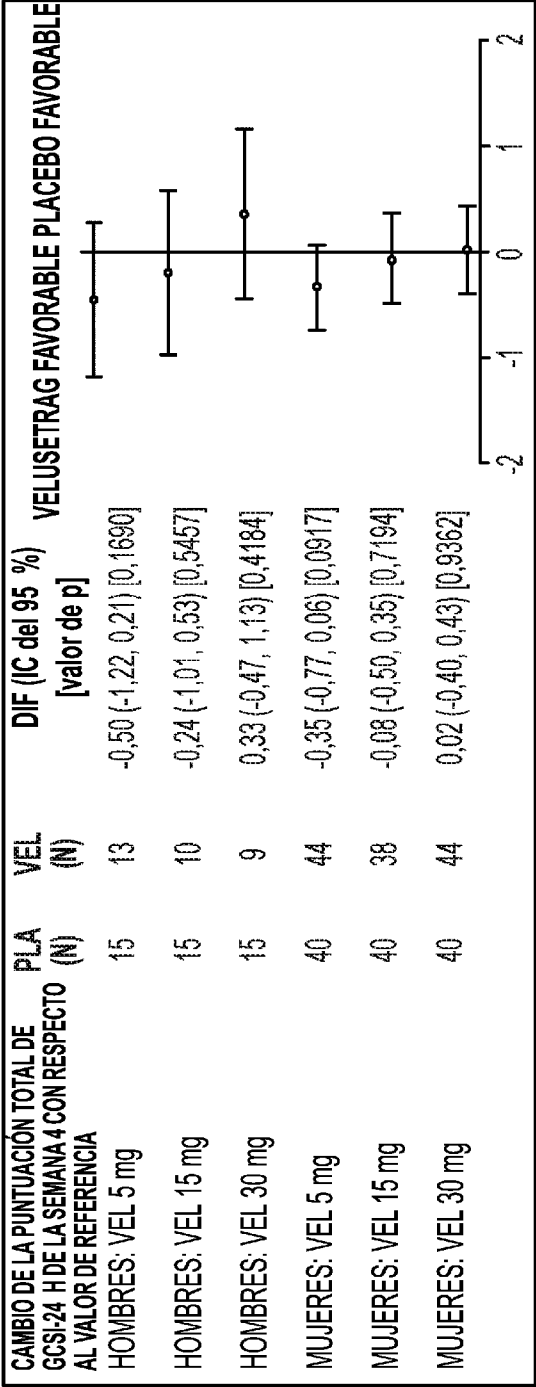


Figura 2A

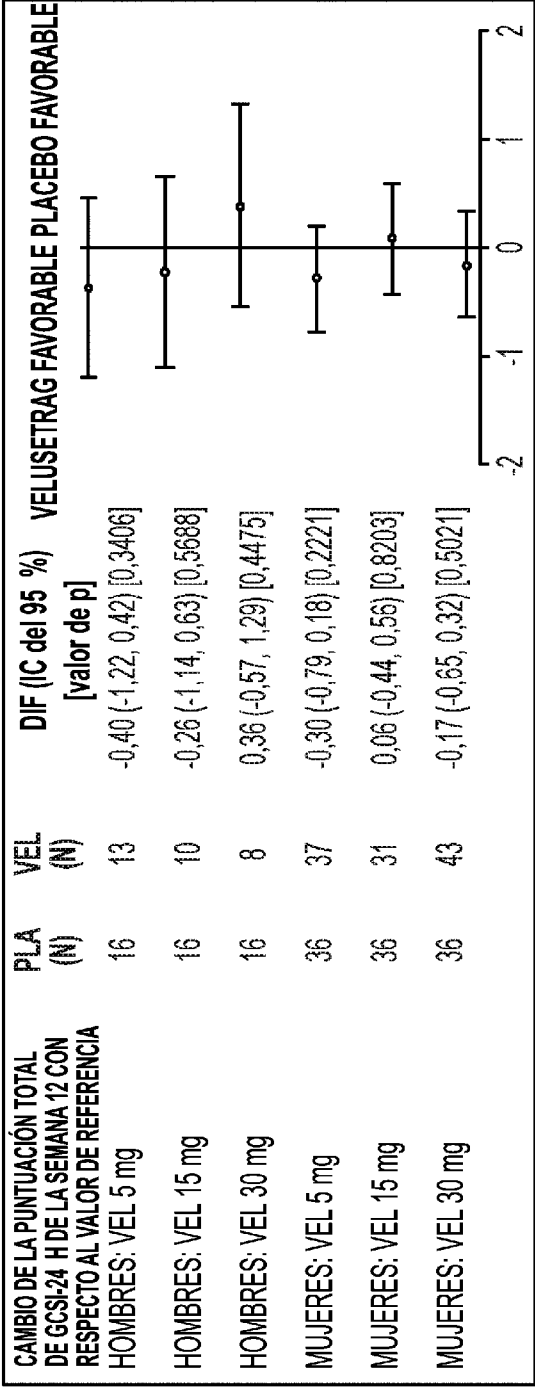


Figura 2B

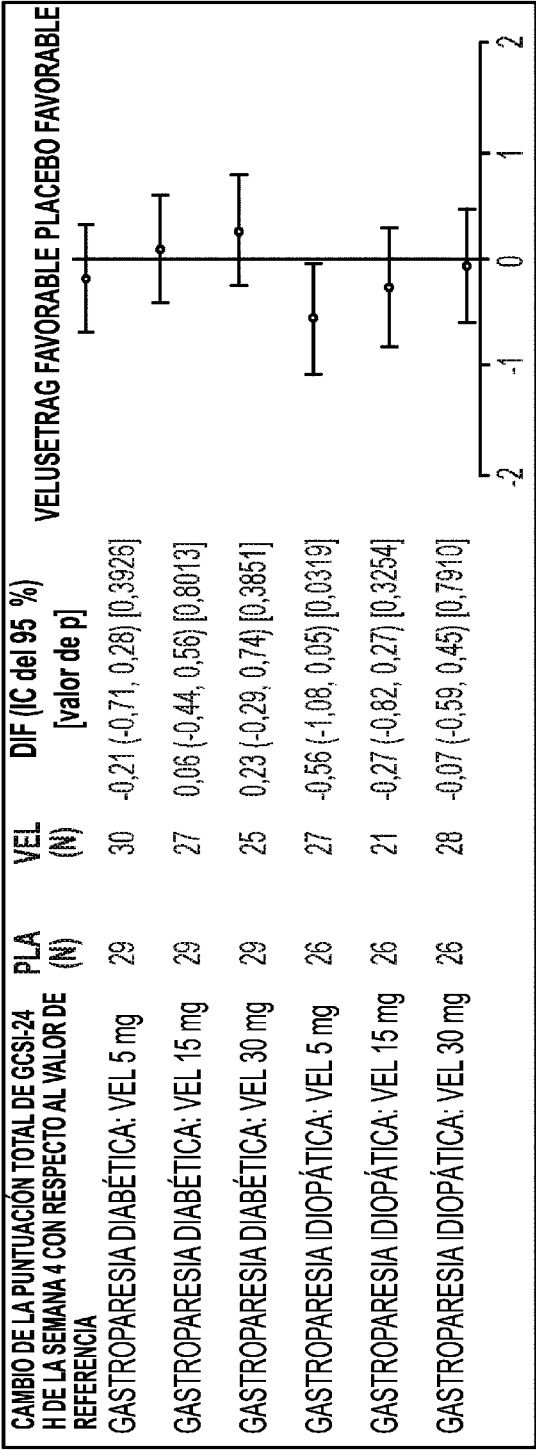


Figura 3A

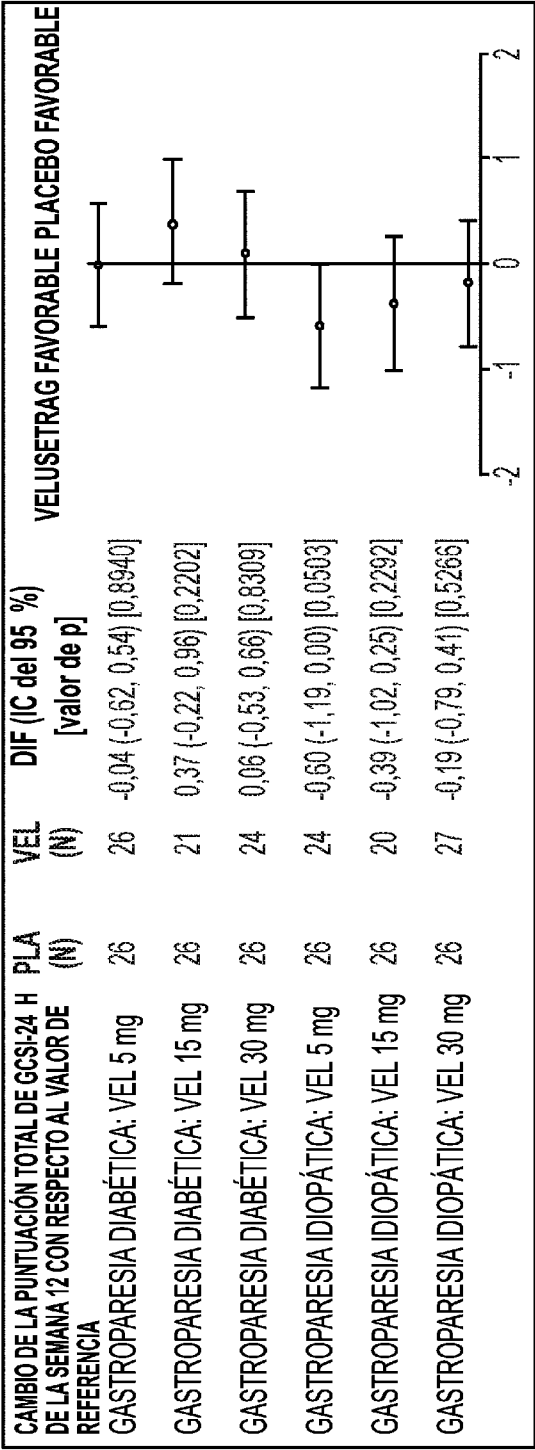


Figura 3B



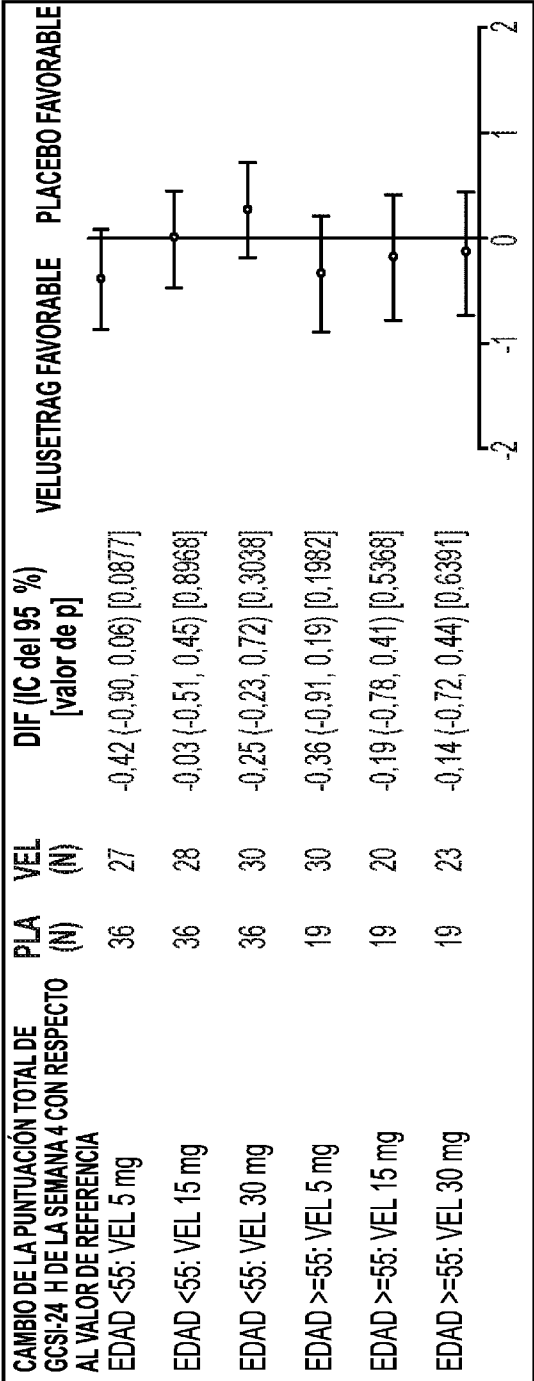


Figura 4A

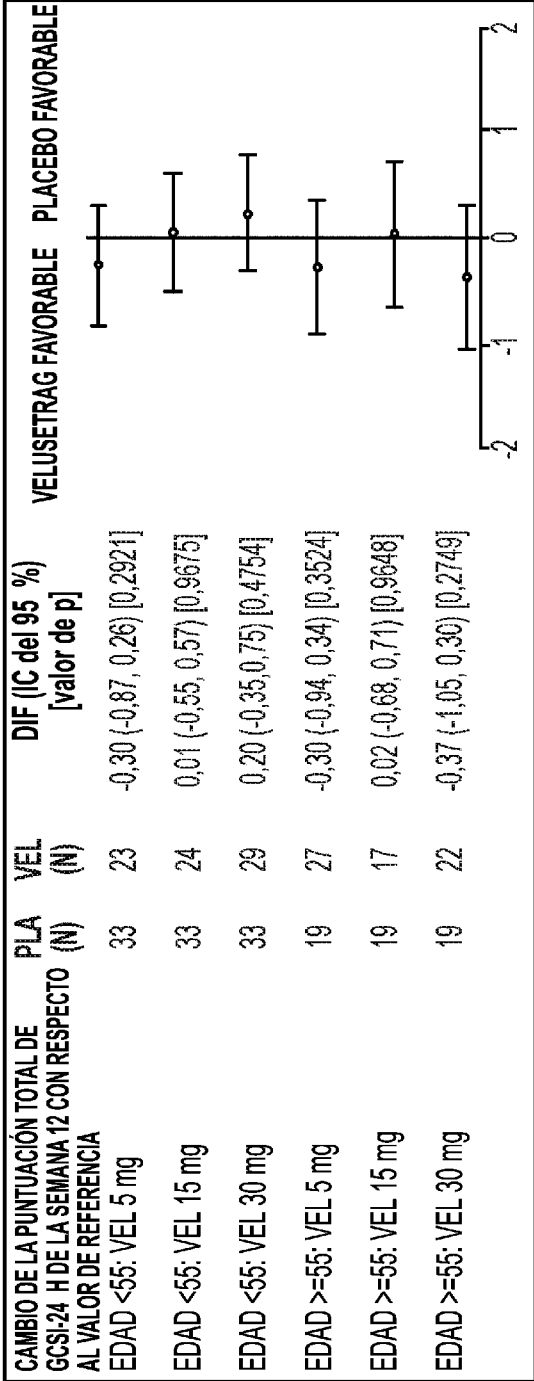


Figura 4B

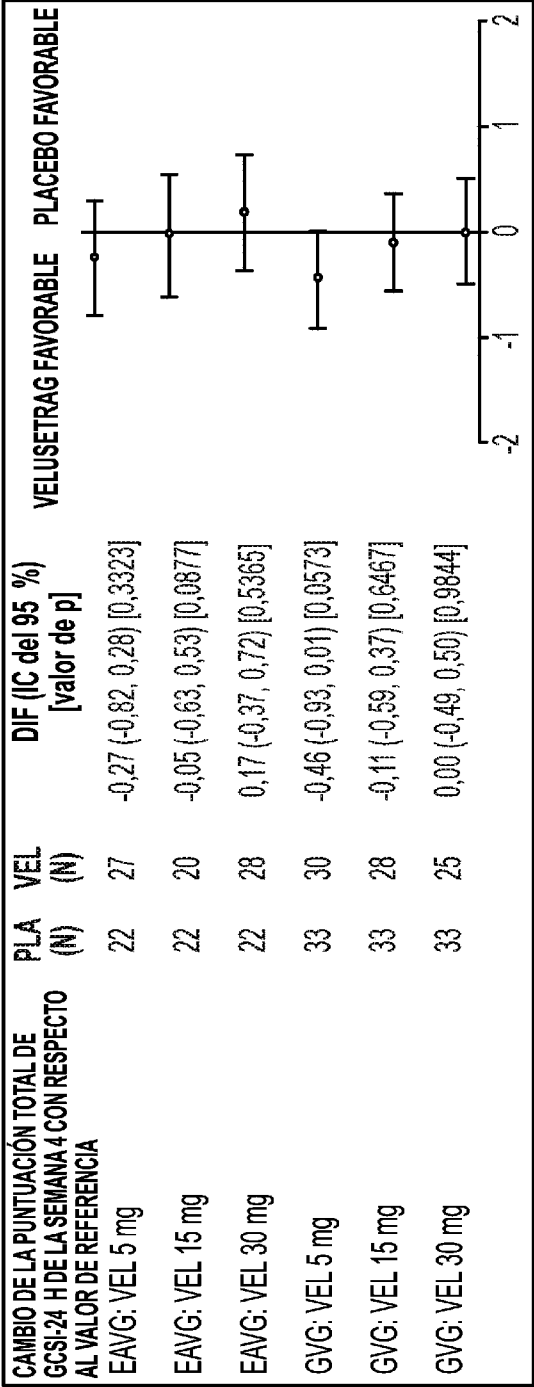


Figura 5A

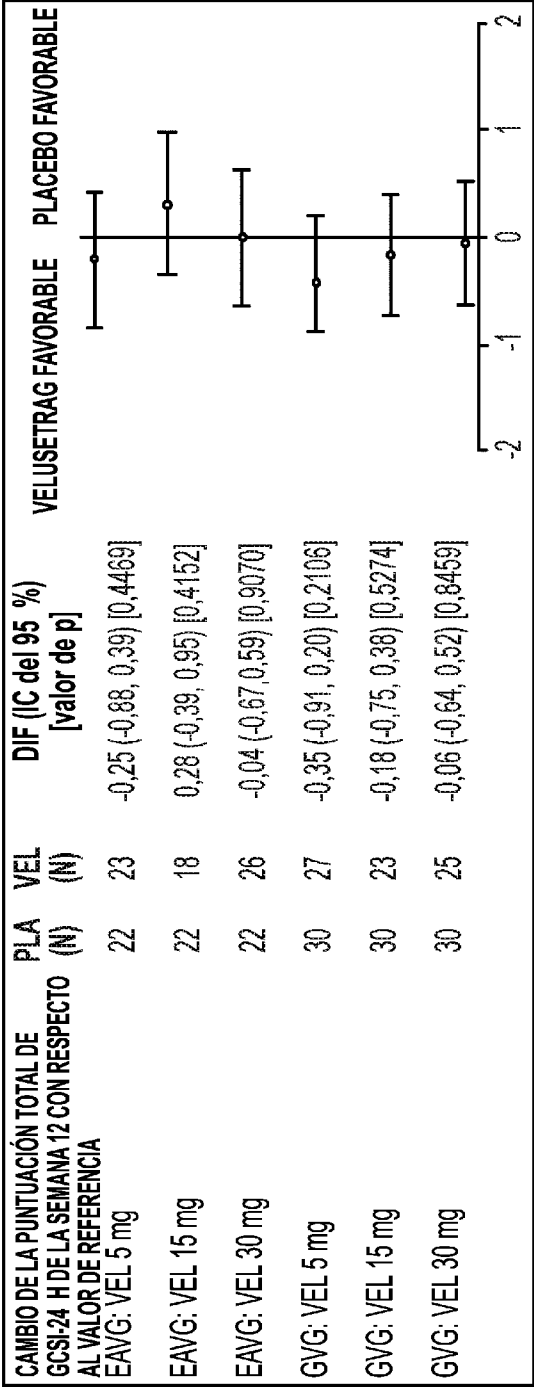


Figura 5B

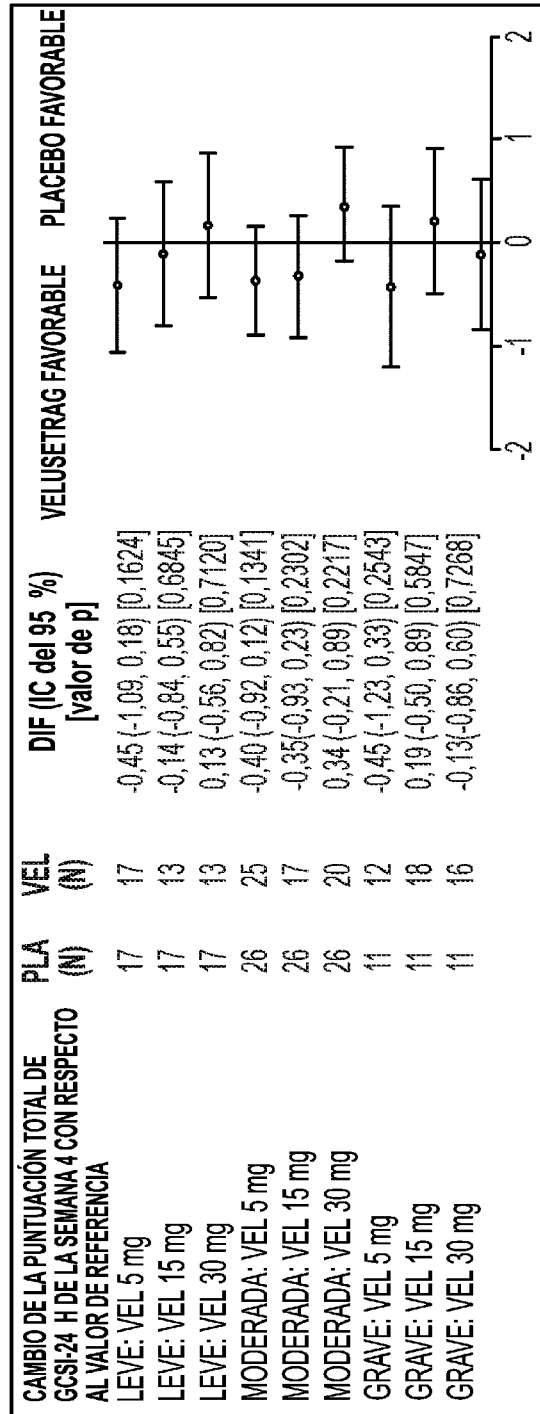


Figura 6A

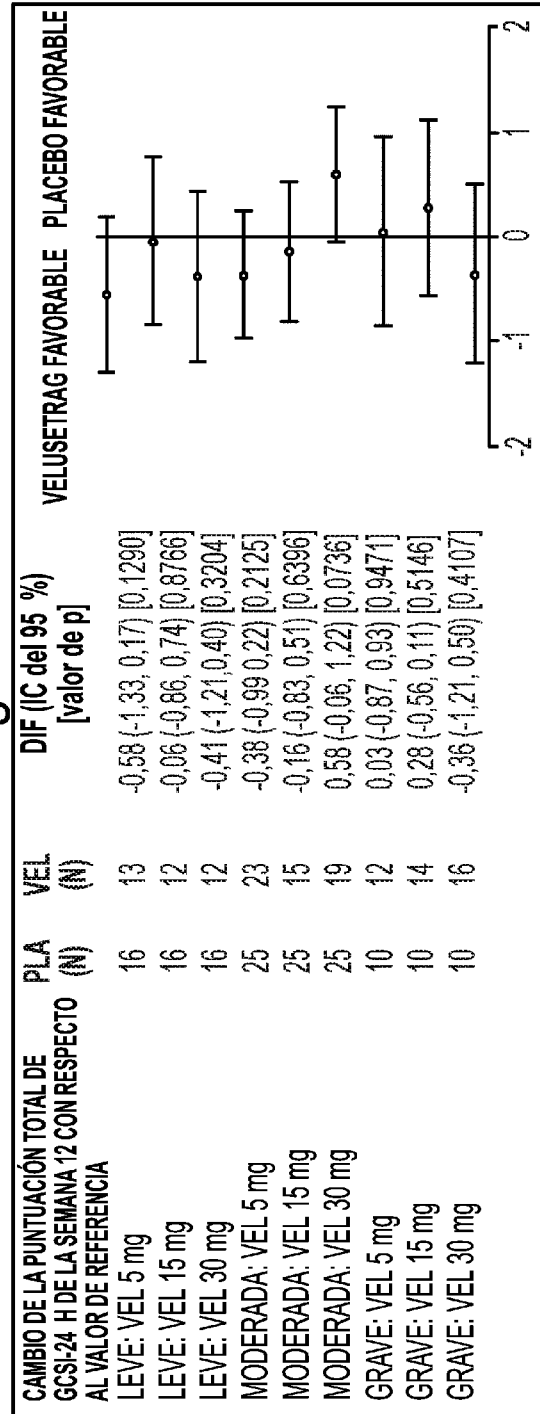


Figura 6B

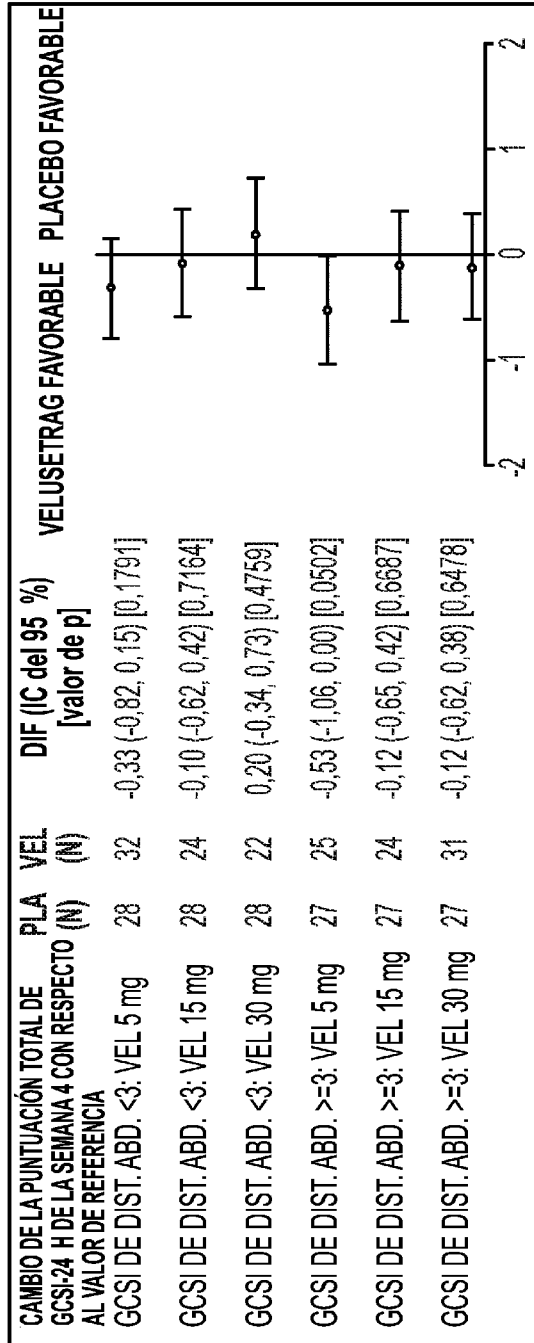


Figura 7A

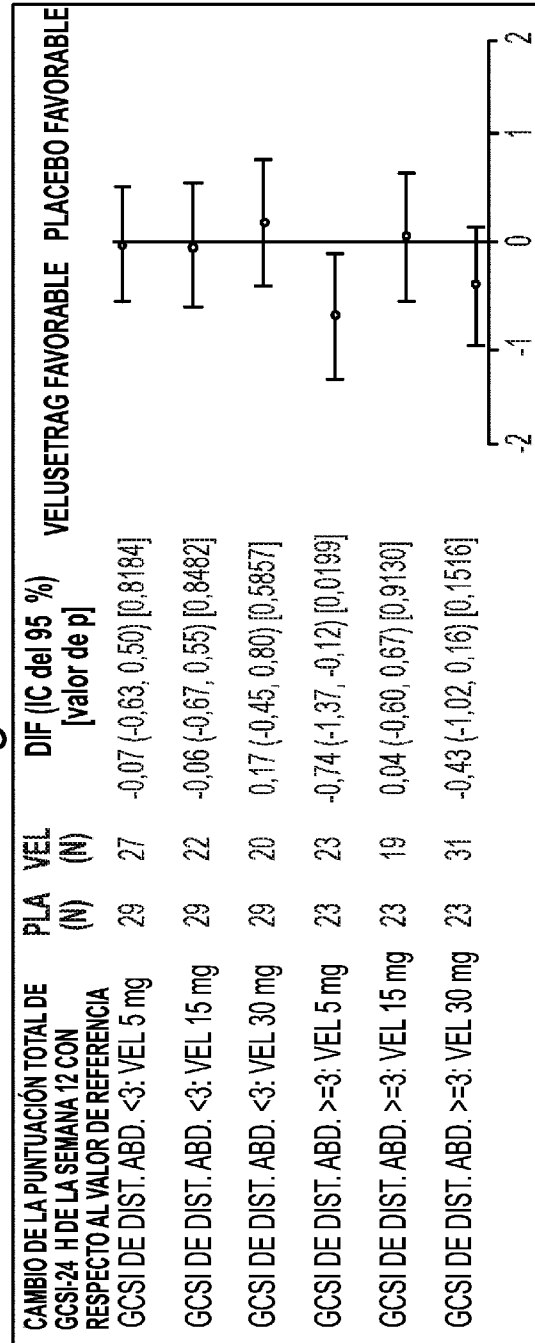


Figura 7B

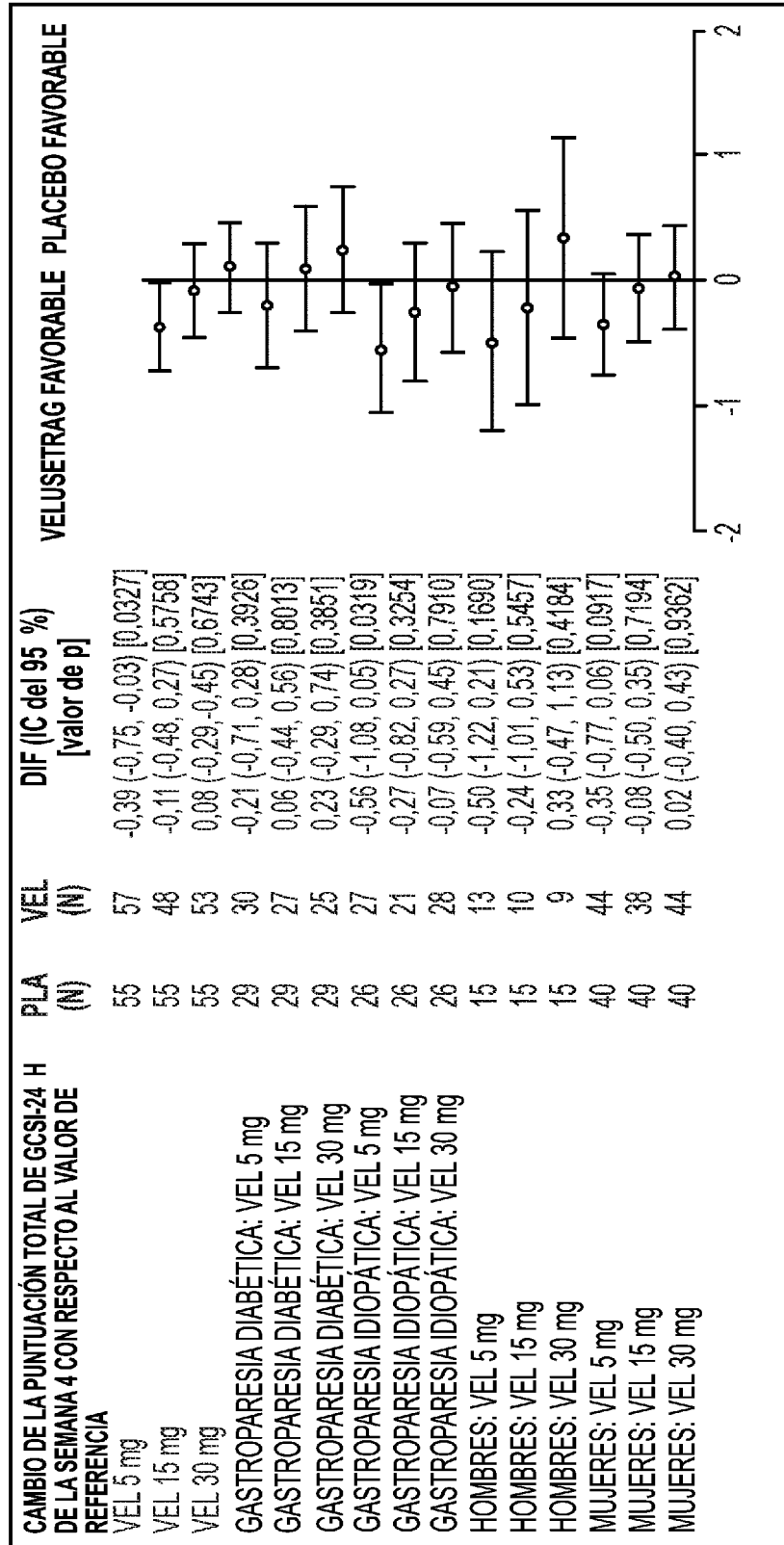


Figura 8A

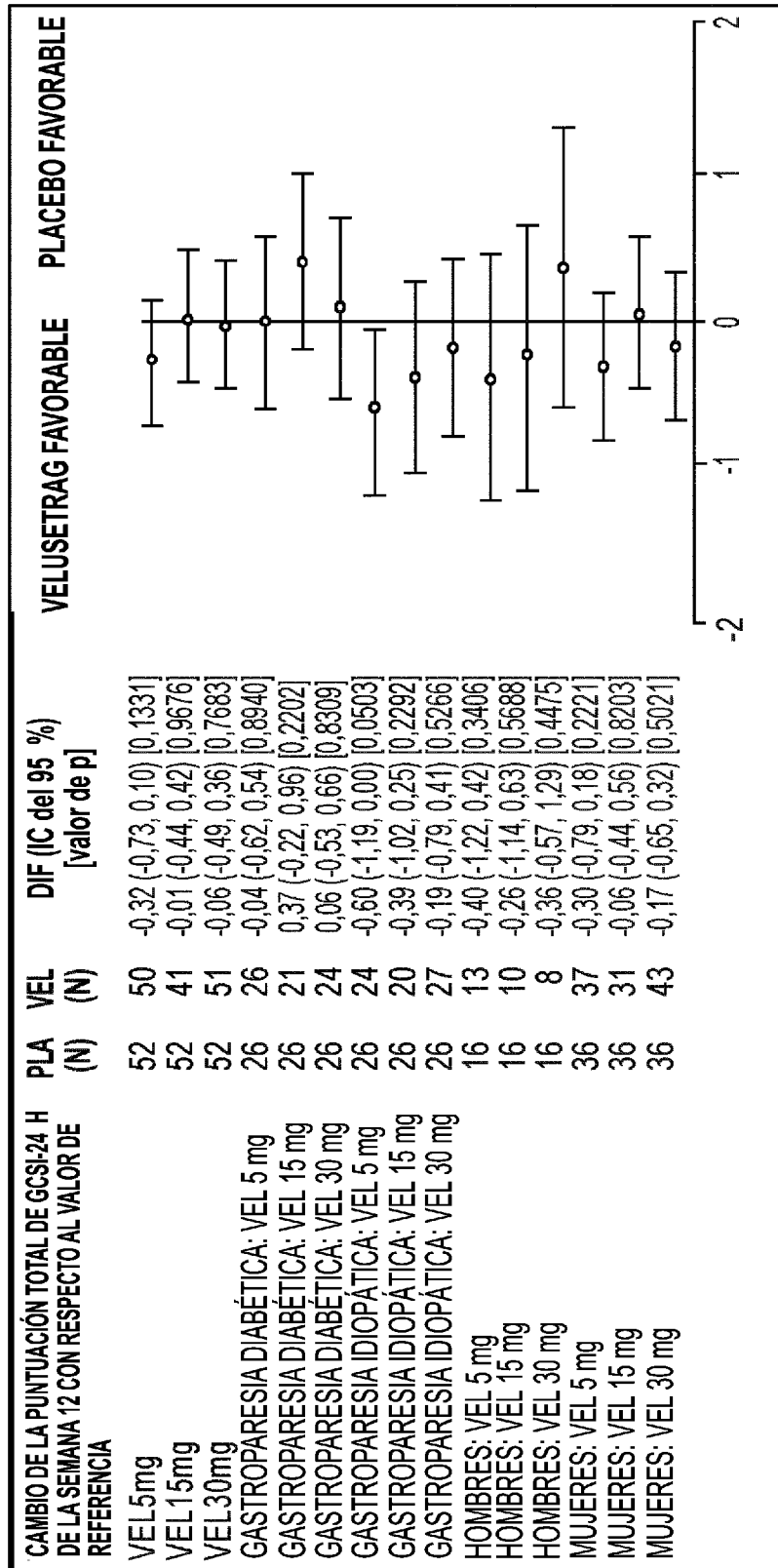


Figura 8B

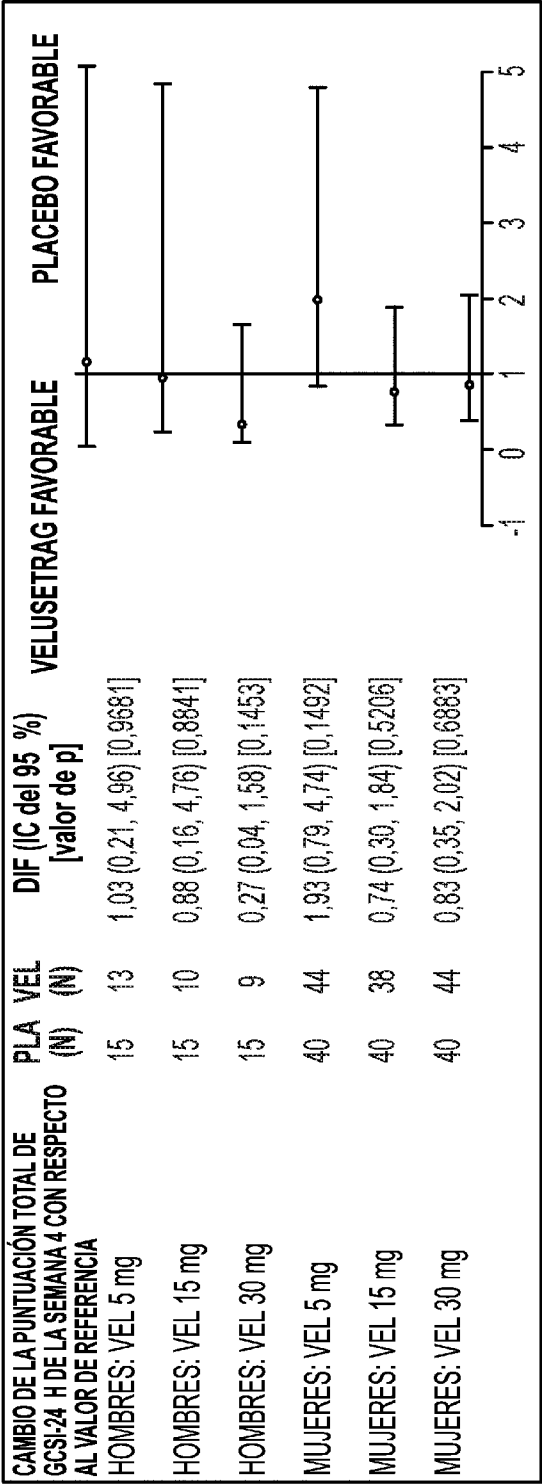


Figura 9A

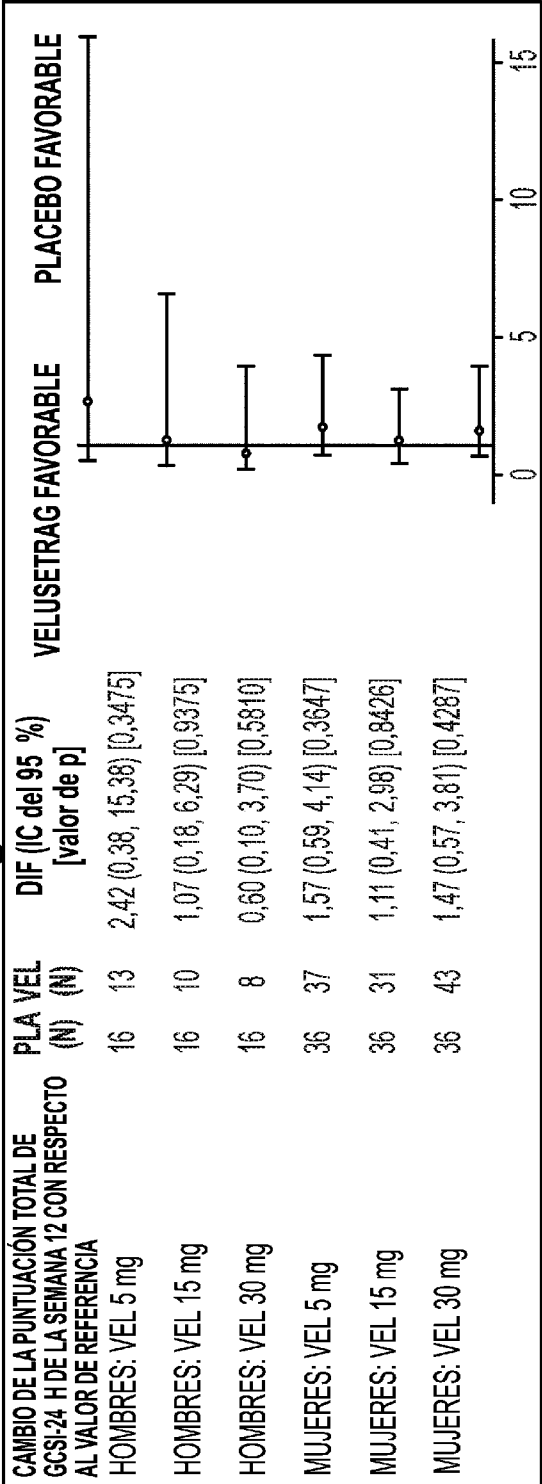


Figura 9B

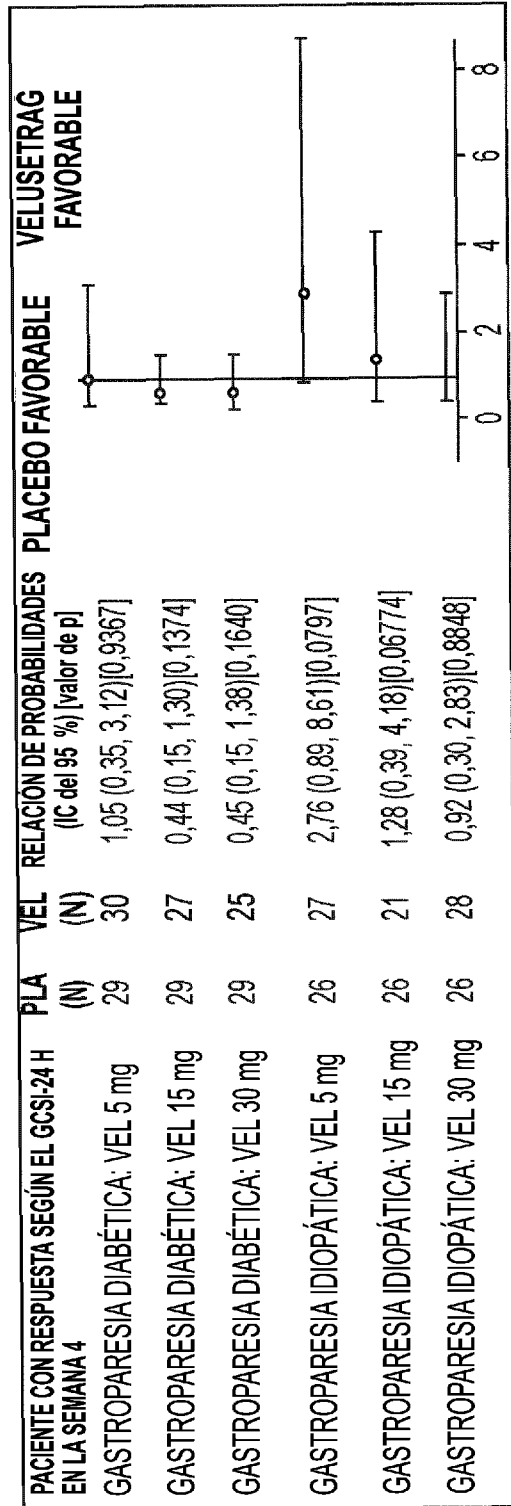


Figura 10A

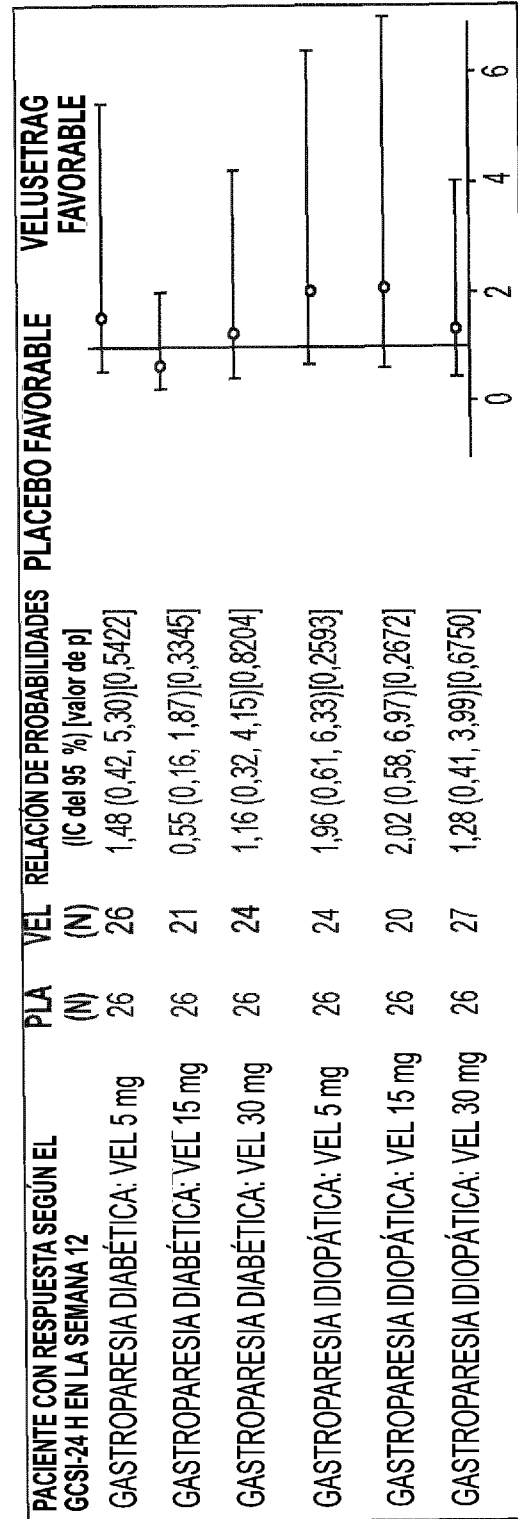


Figura 10B



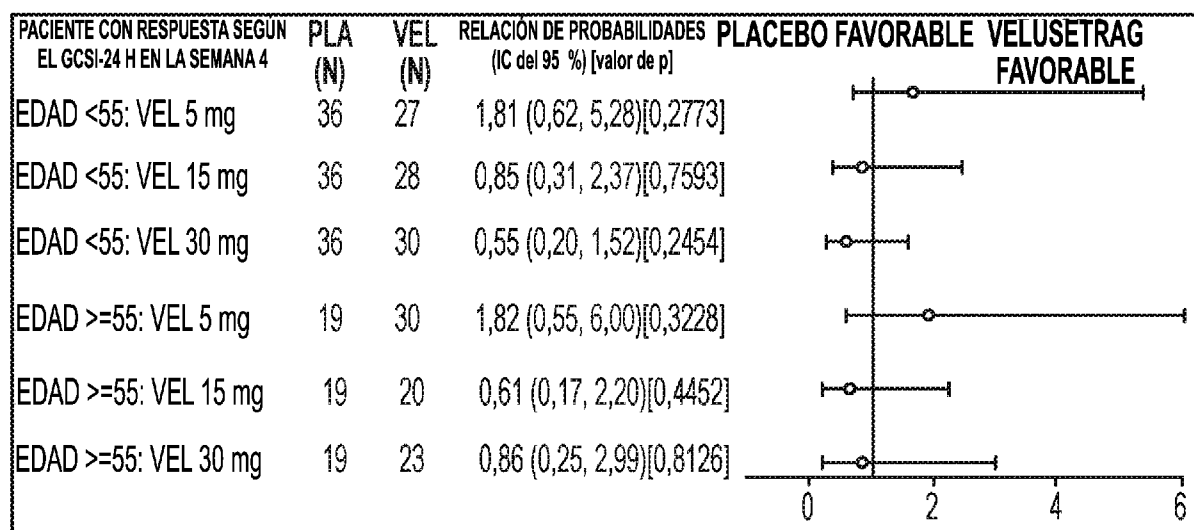


Figura 11A

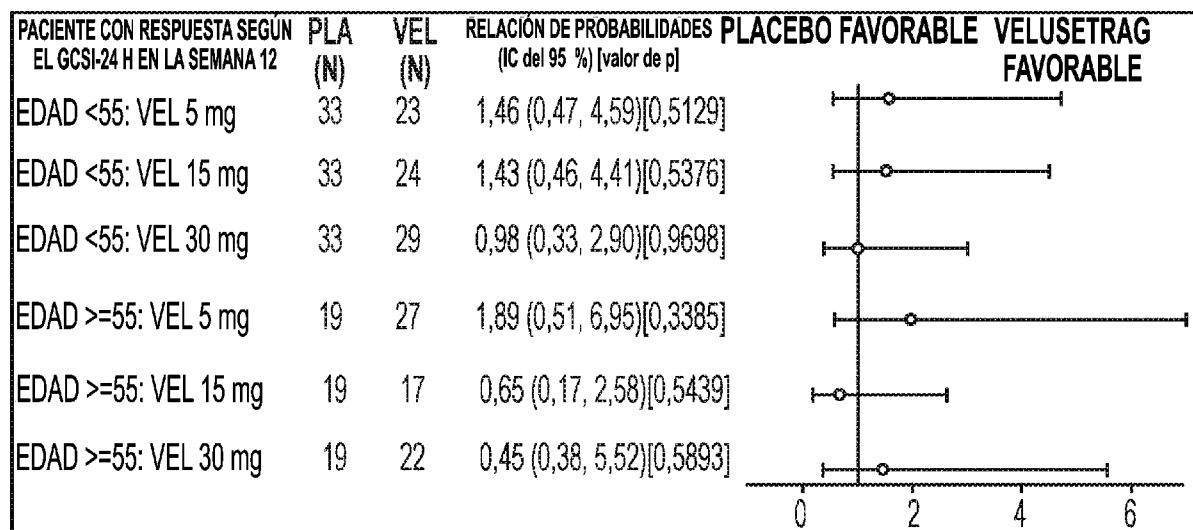


Figura 11B

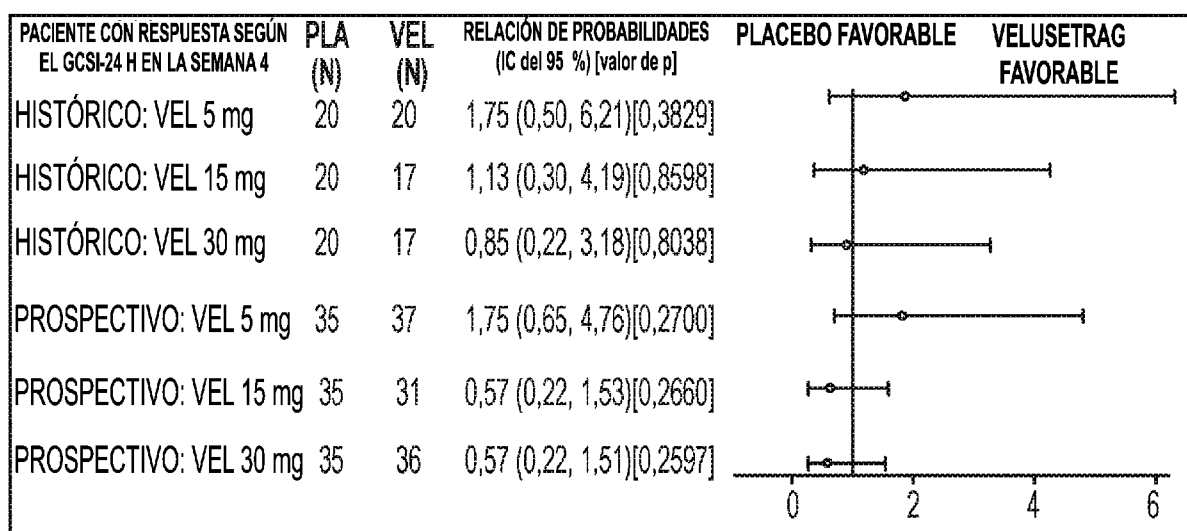


Figura 12A

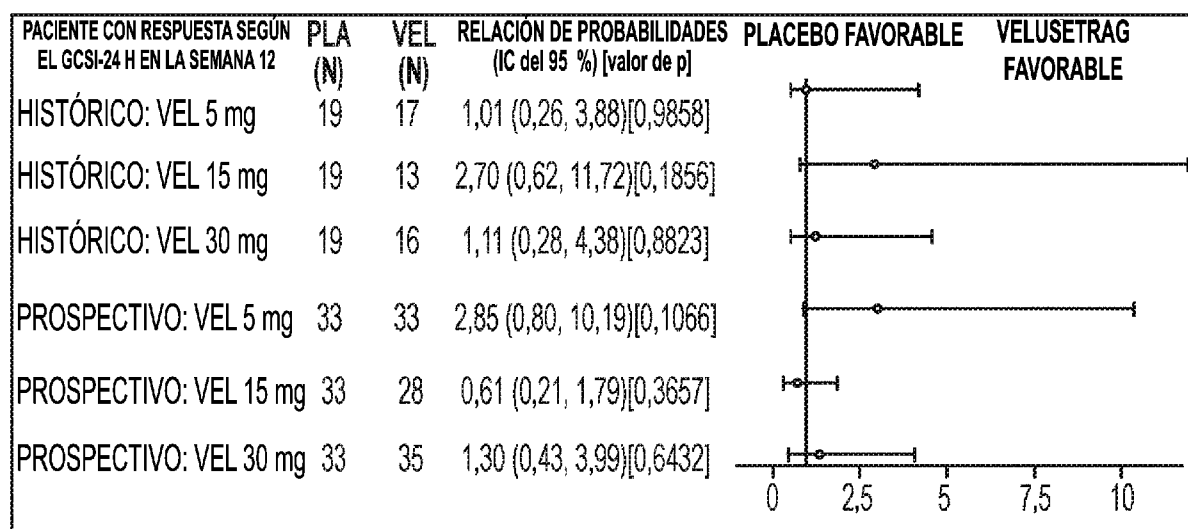


Figura 12B

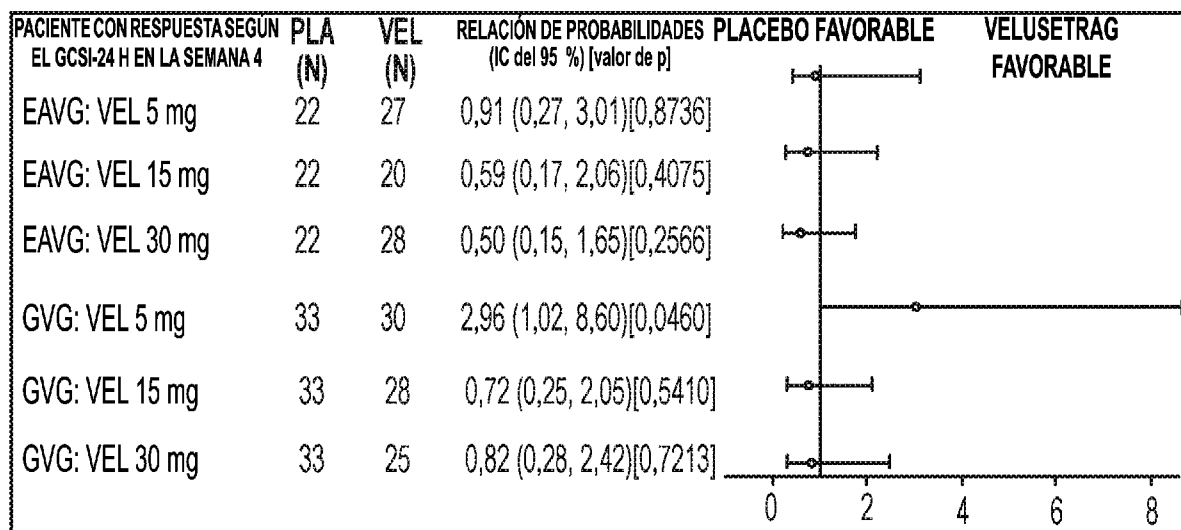


Figura 13A

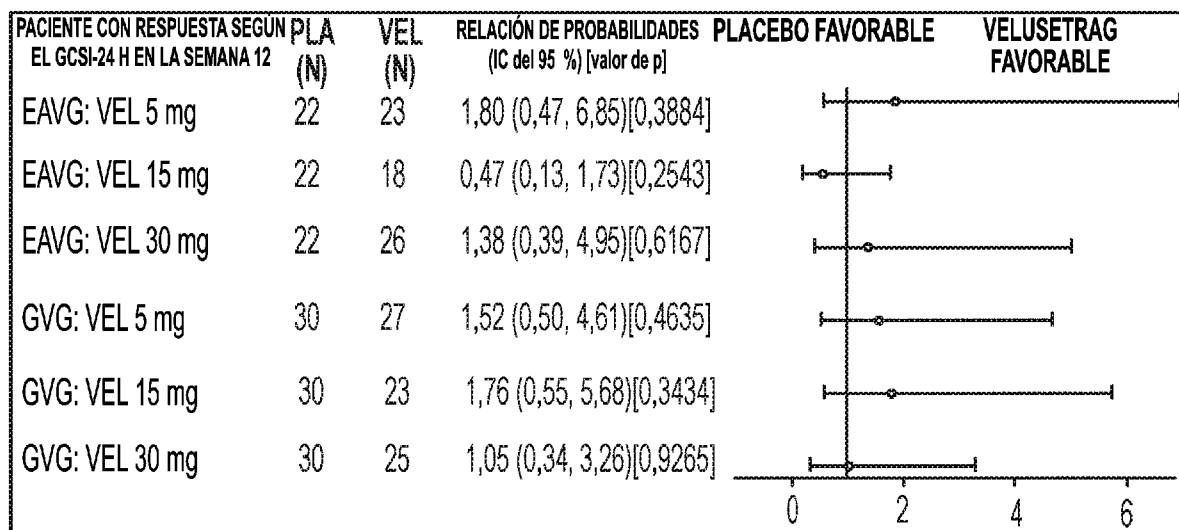


Figura 13B

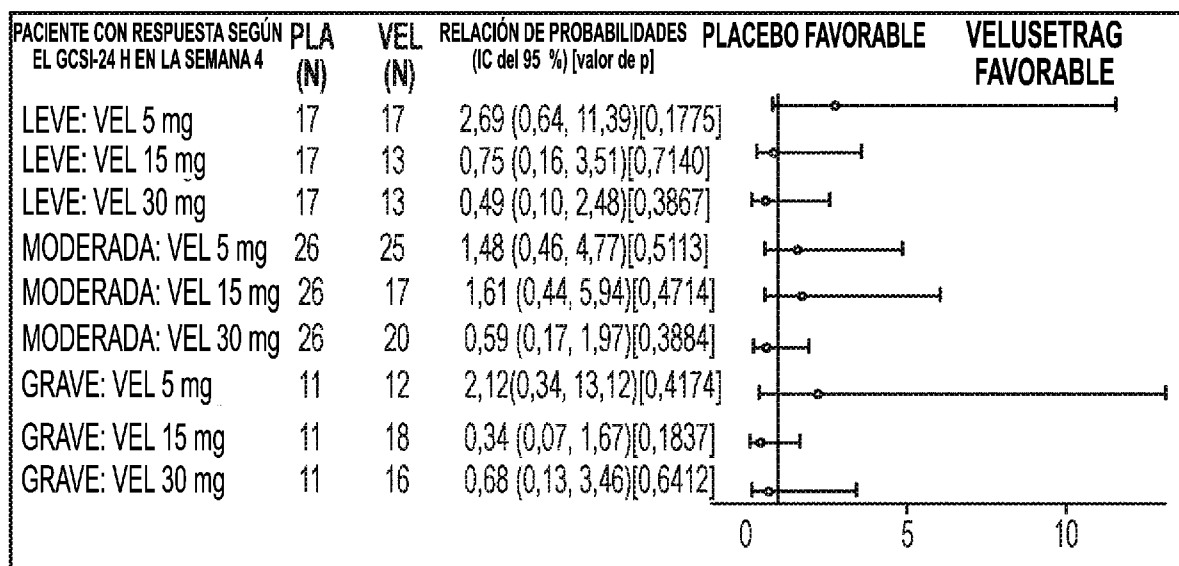


Figura 14A

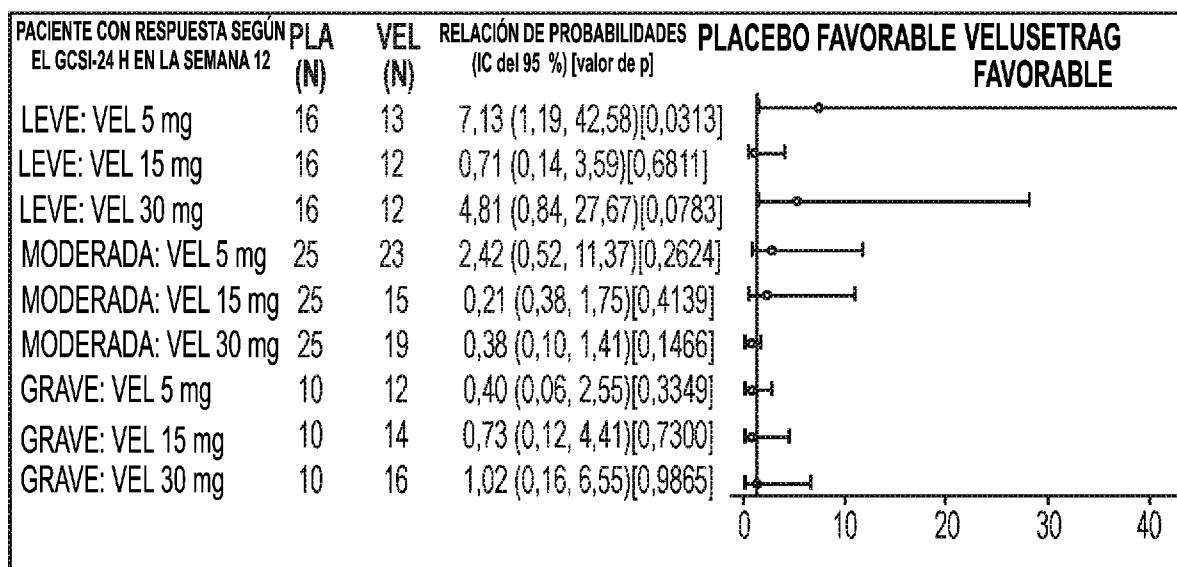


Figura 14B

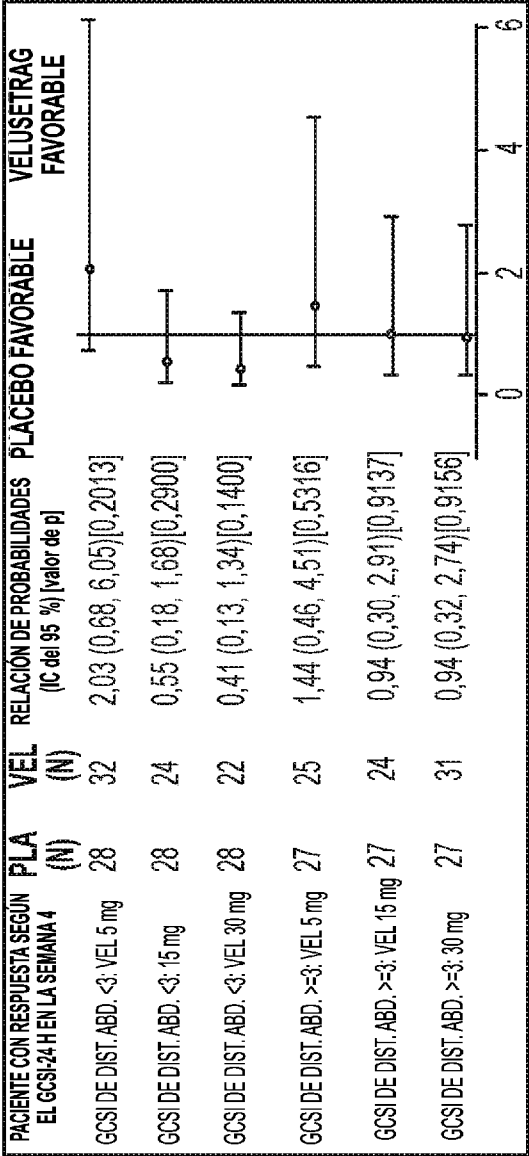


Figura 15A

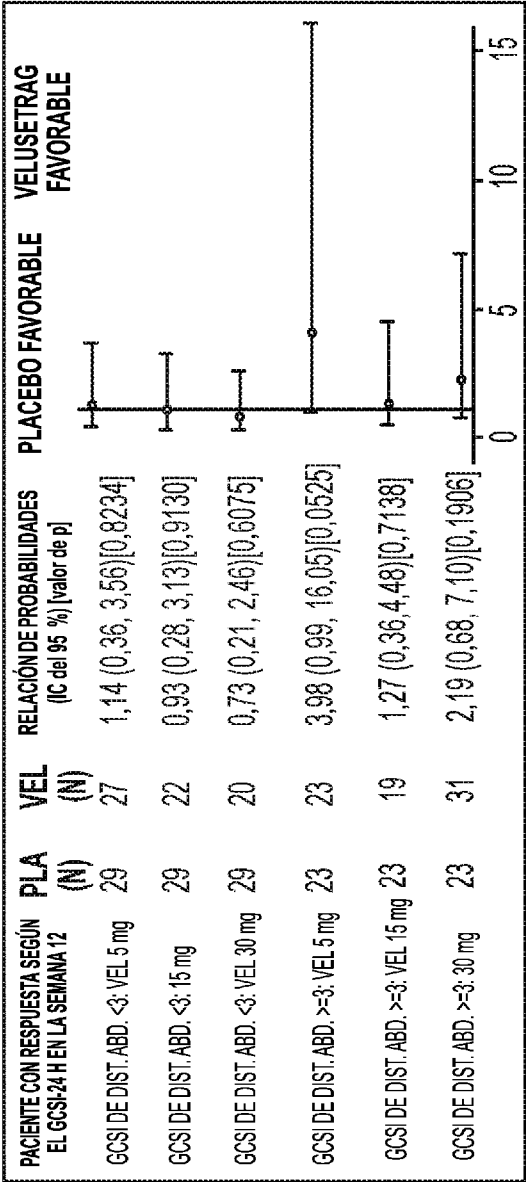


Figura 15B

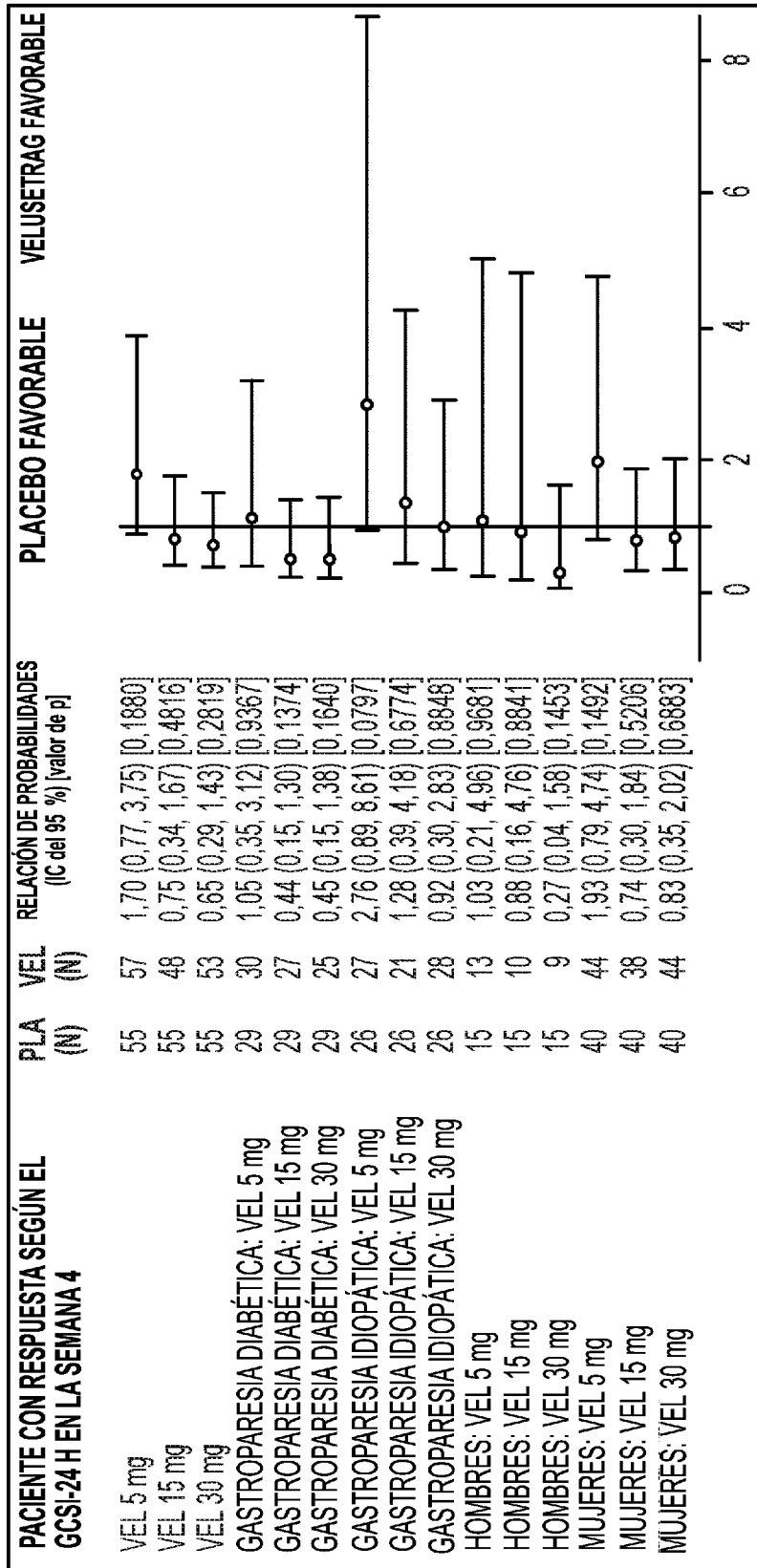


Figura 16A

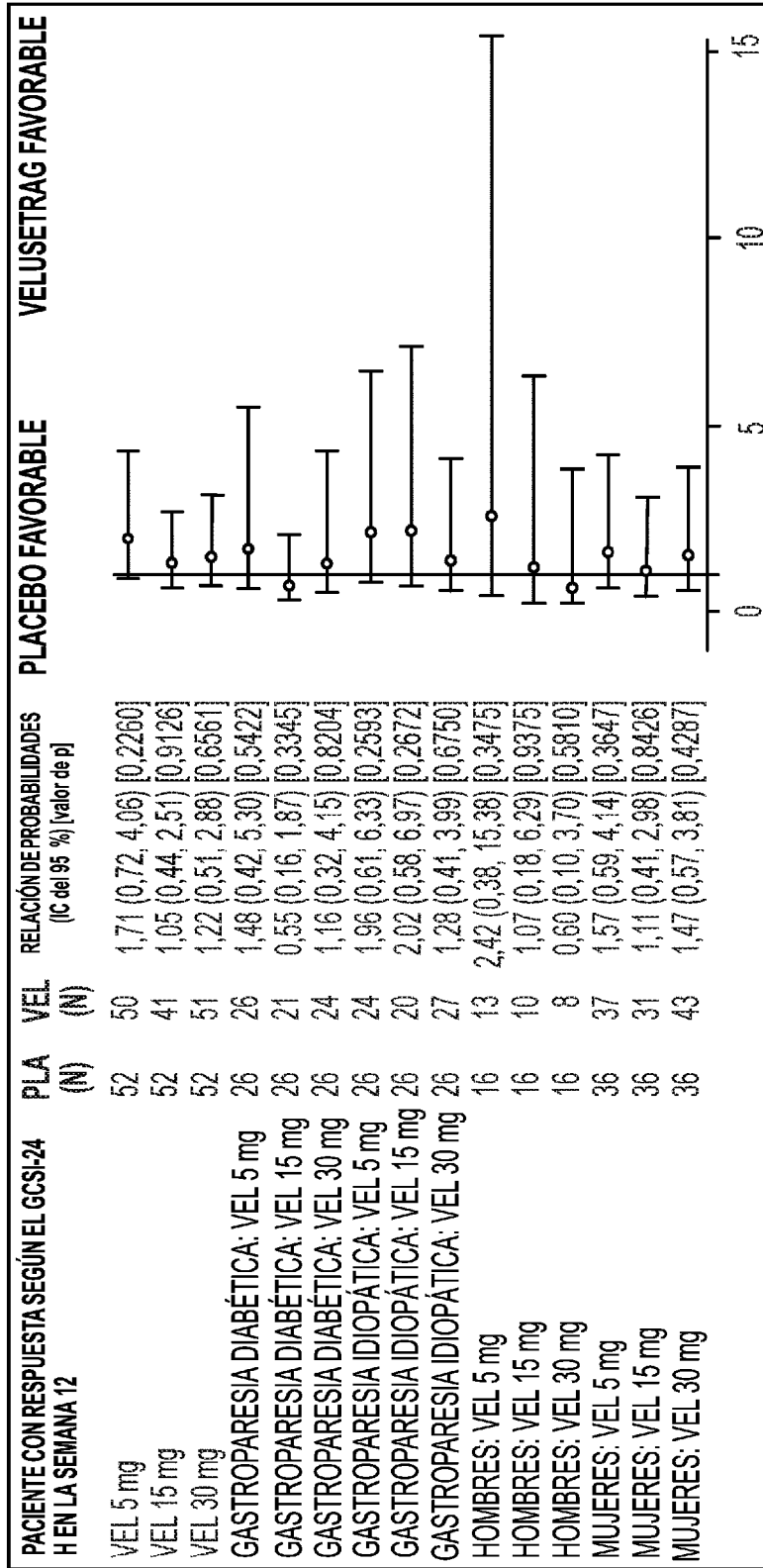


Figura 16B

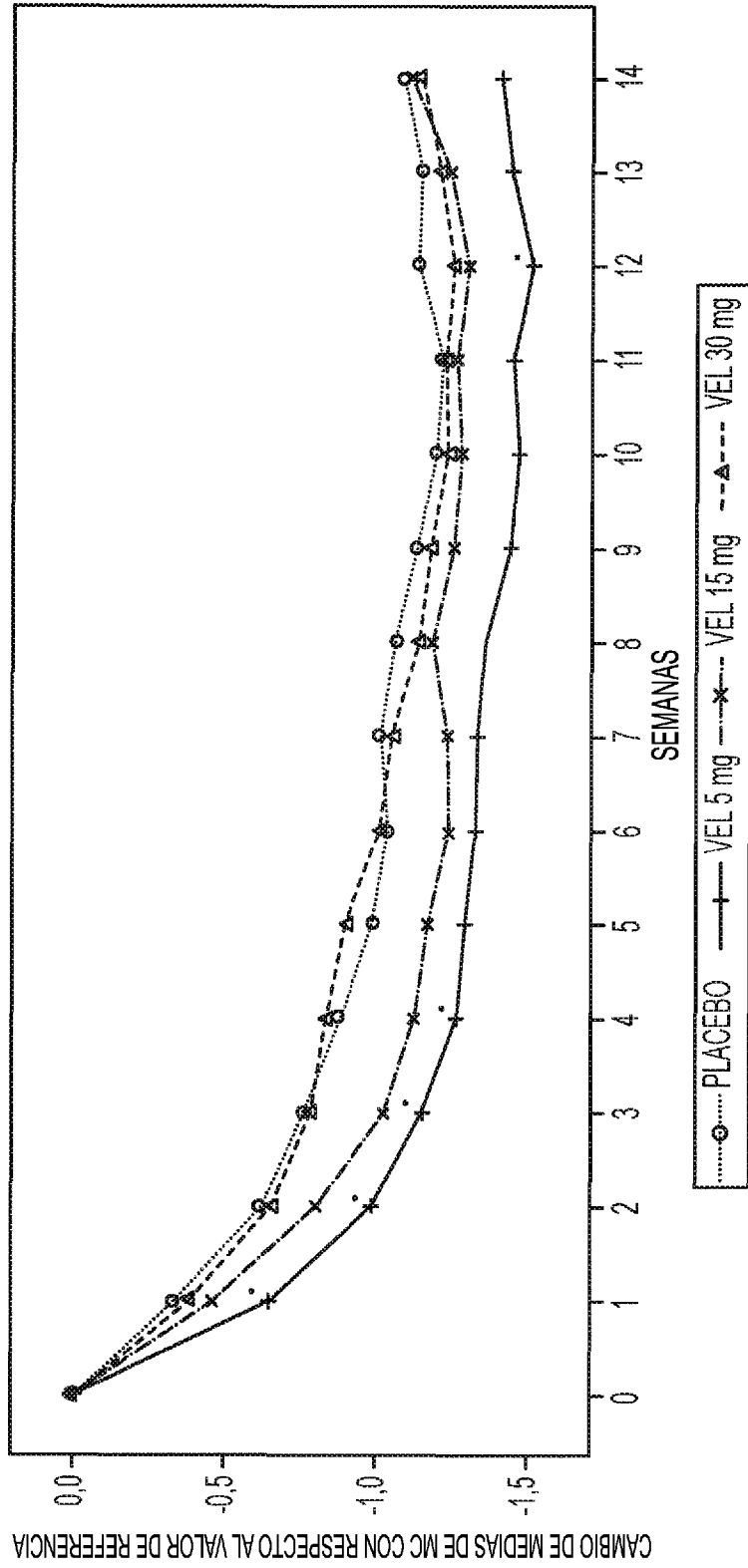


Figura 17



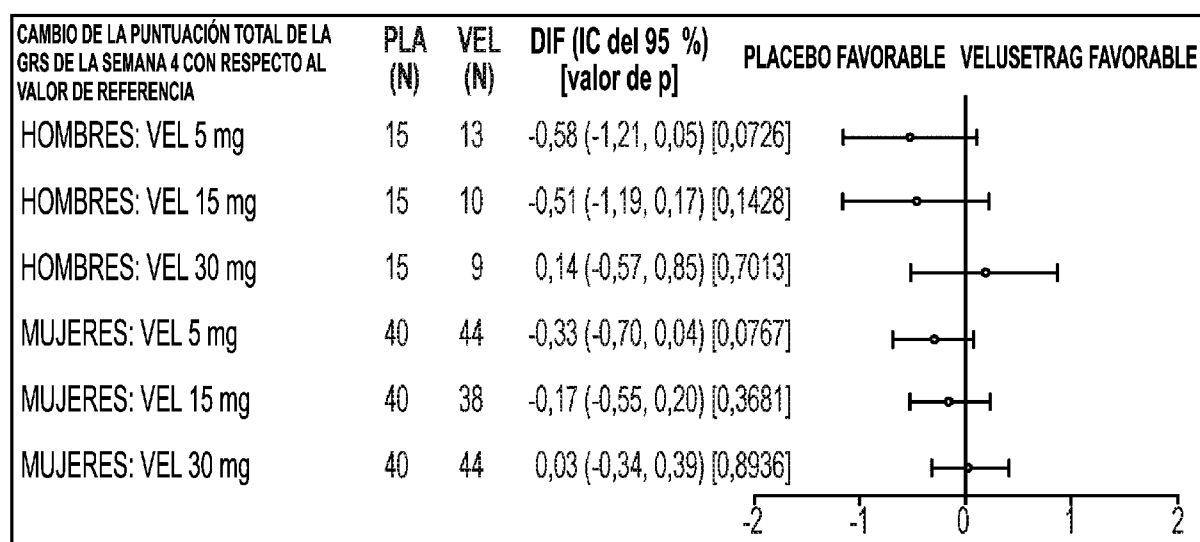


Figura 18A

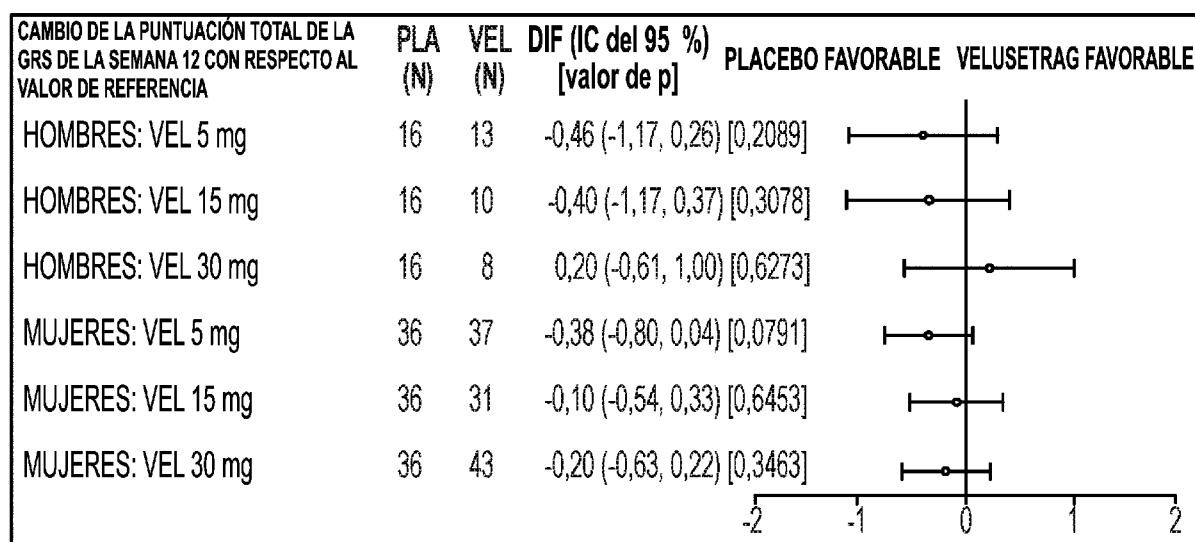


Figura 18B

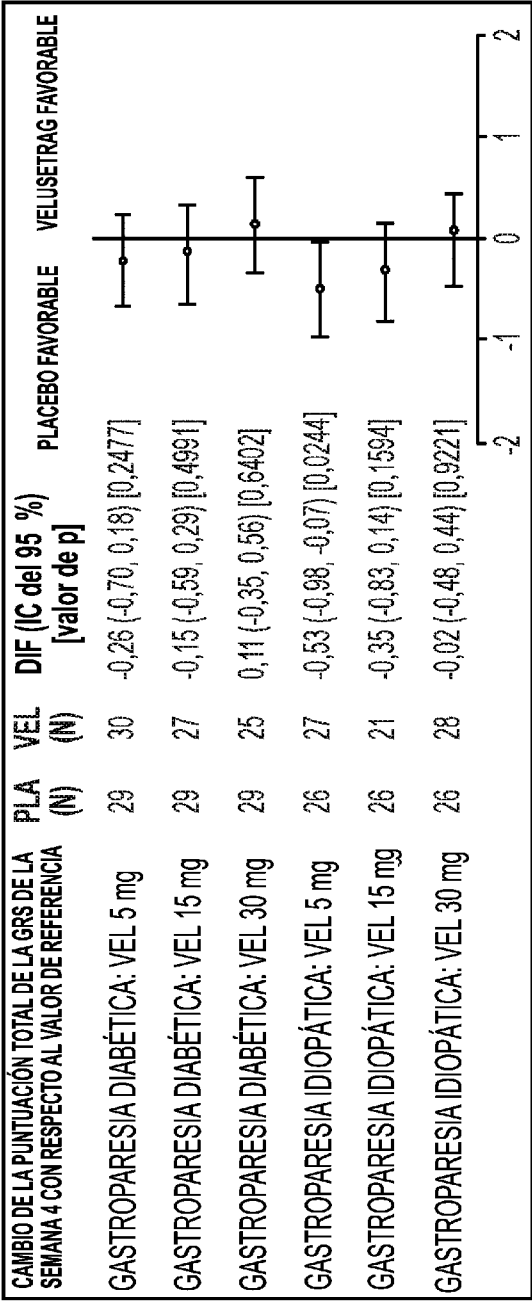


Figura 19A

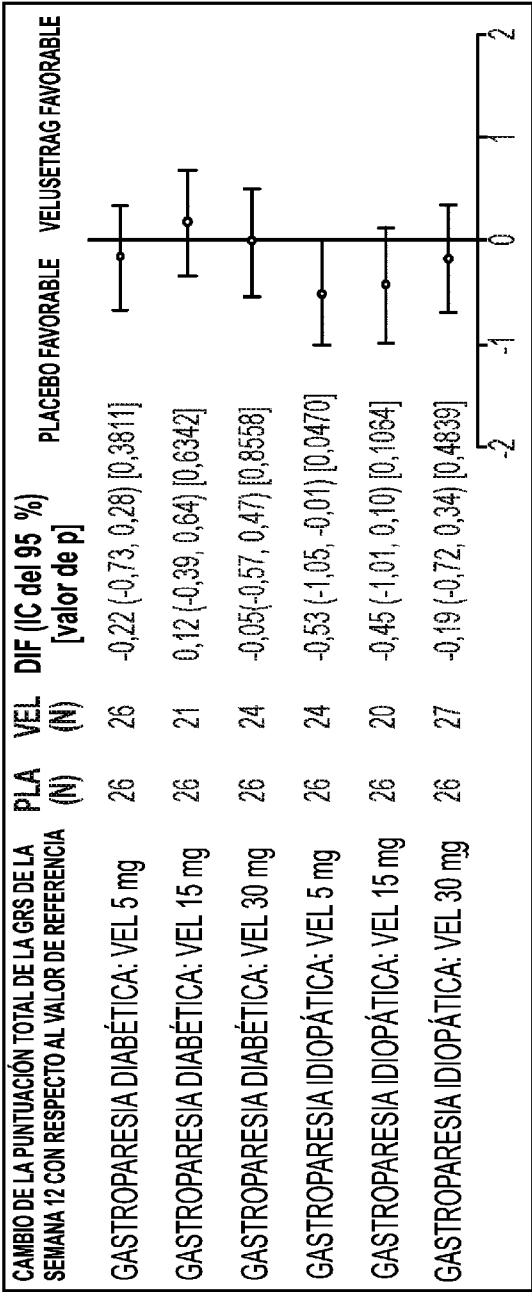


Figura 19B

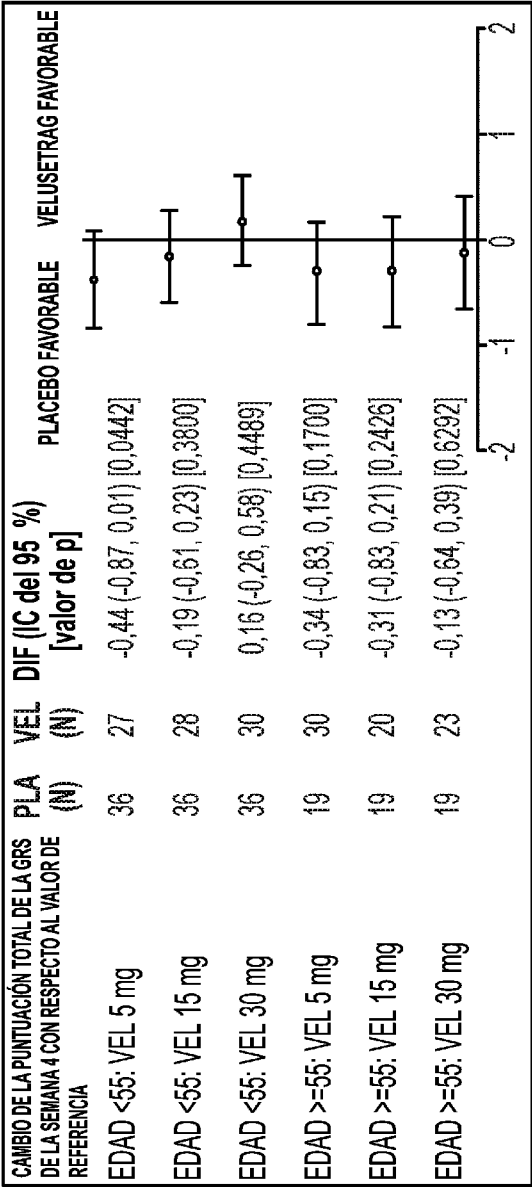


Figura 20A

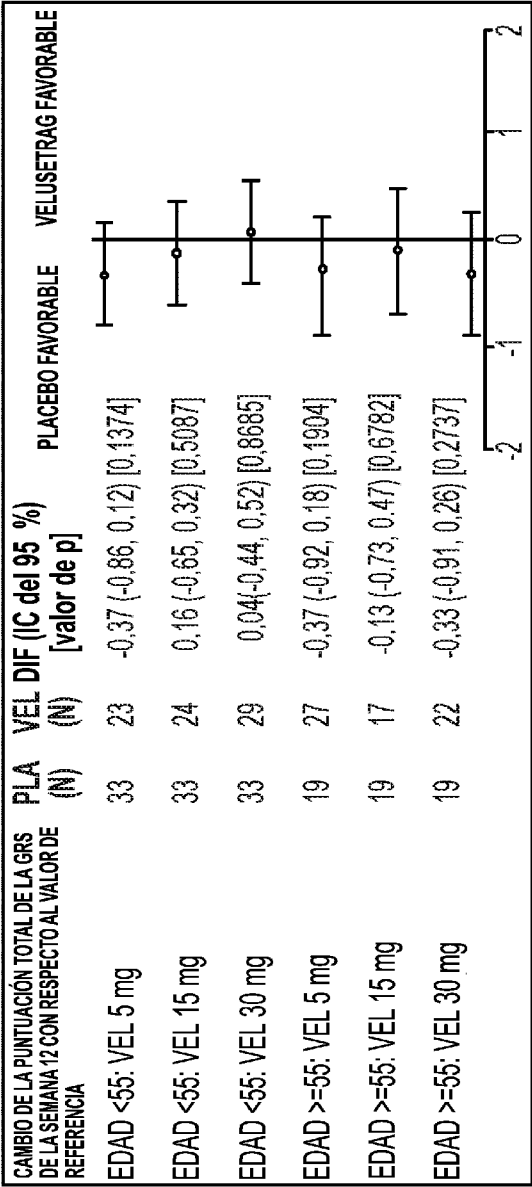


Figura 20B

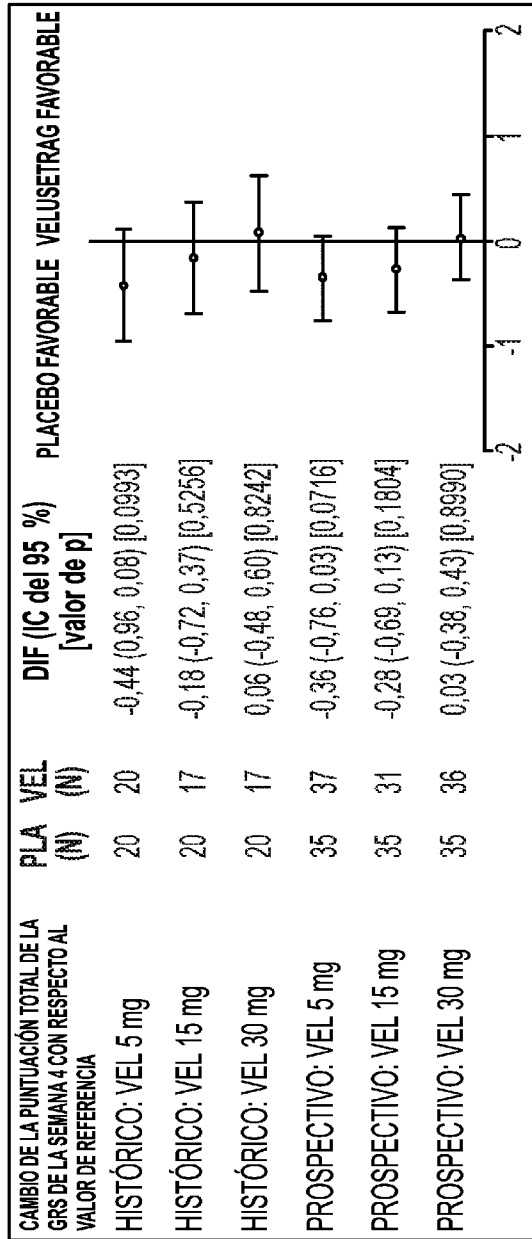


Figura 21A

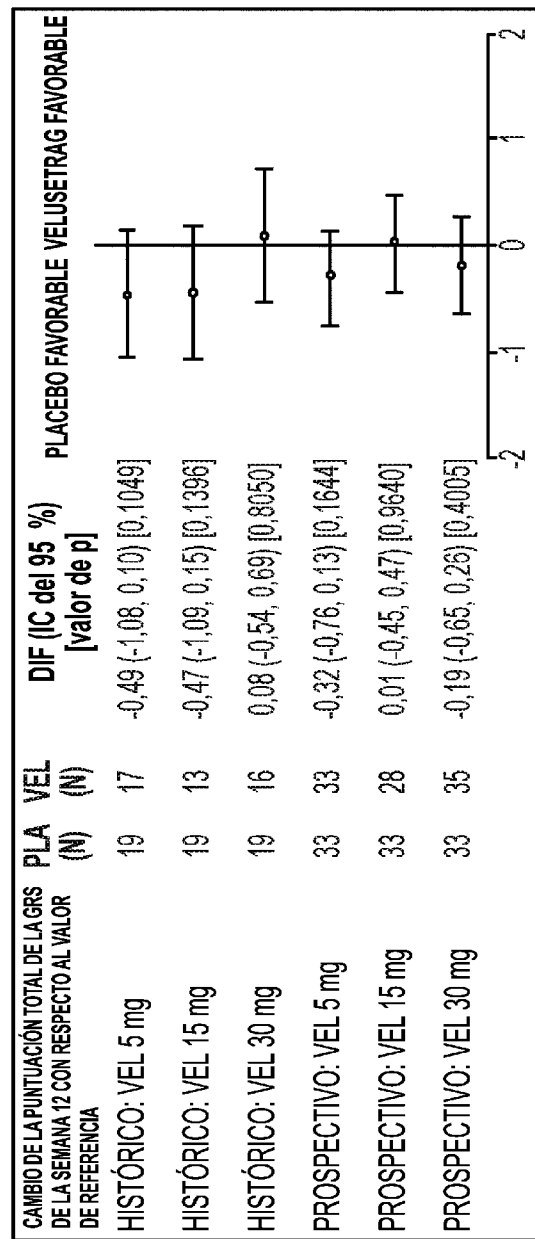


Figura 21B

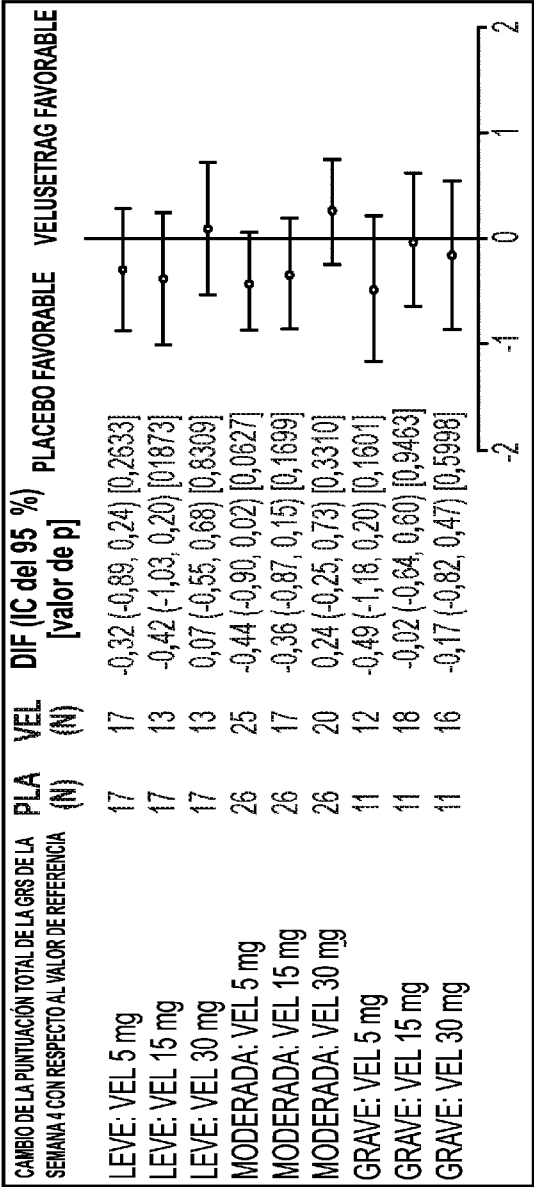


Figura 23A

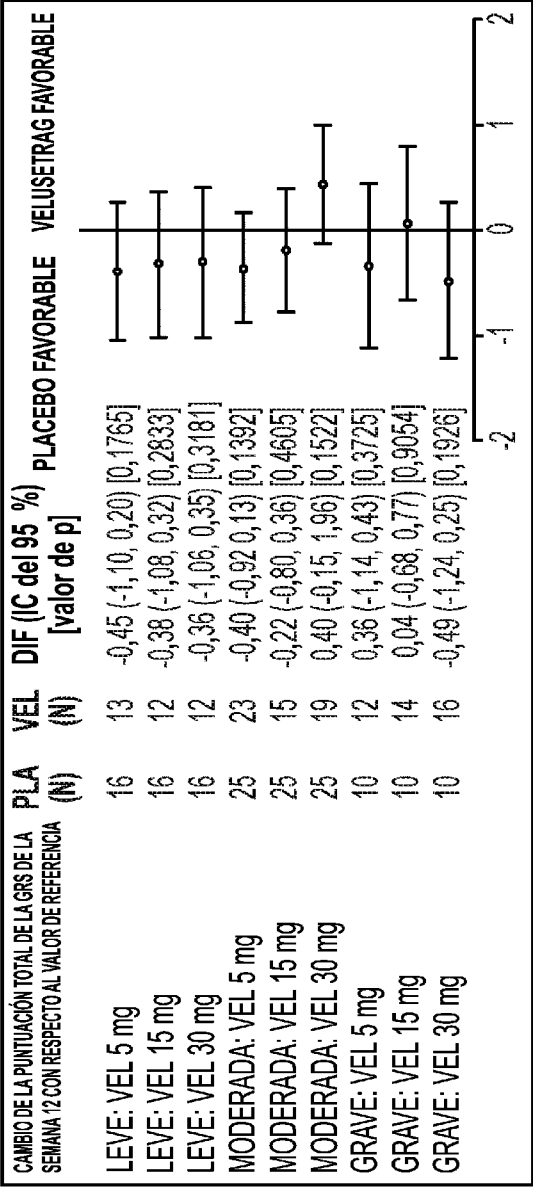


Figura 23B

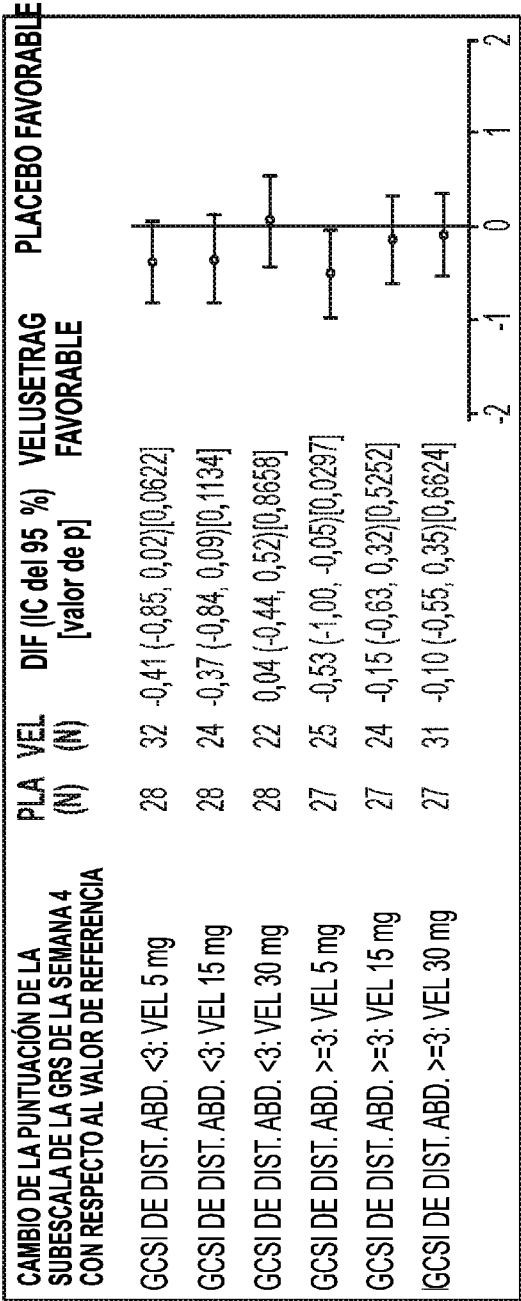


Figura 24A

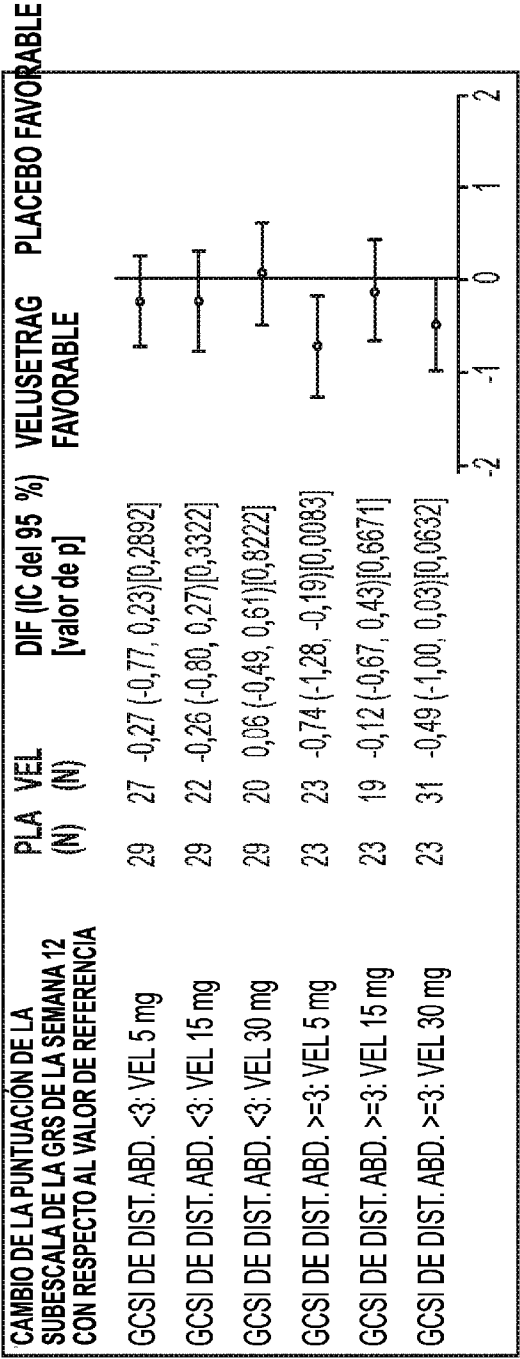


Figura 24B

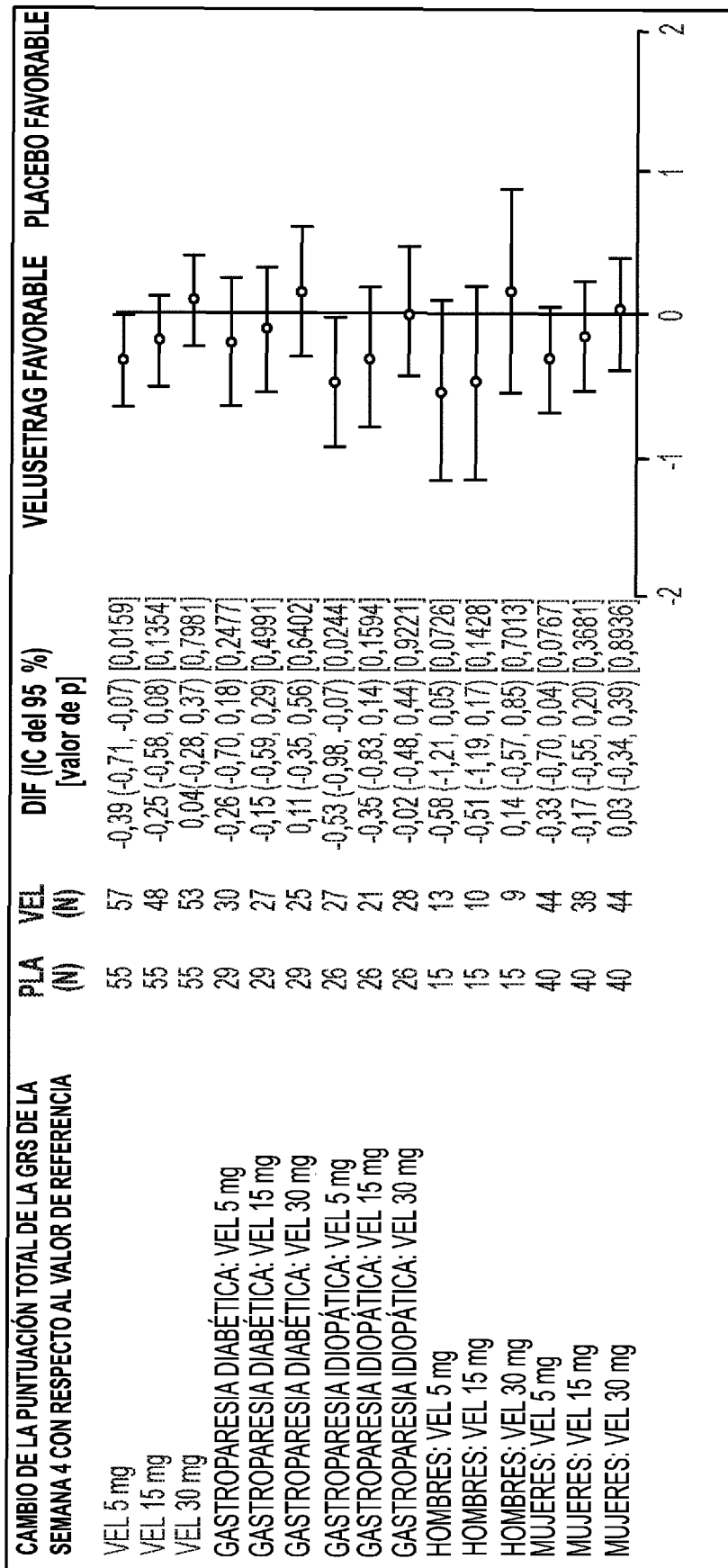


Figura 25A

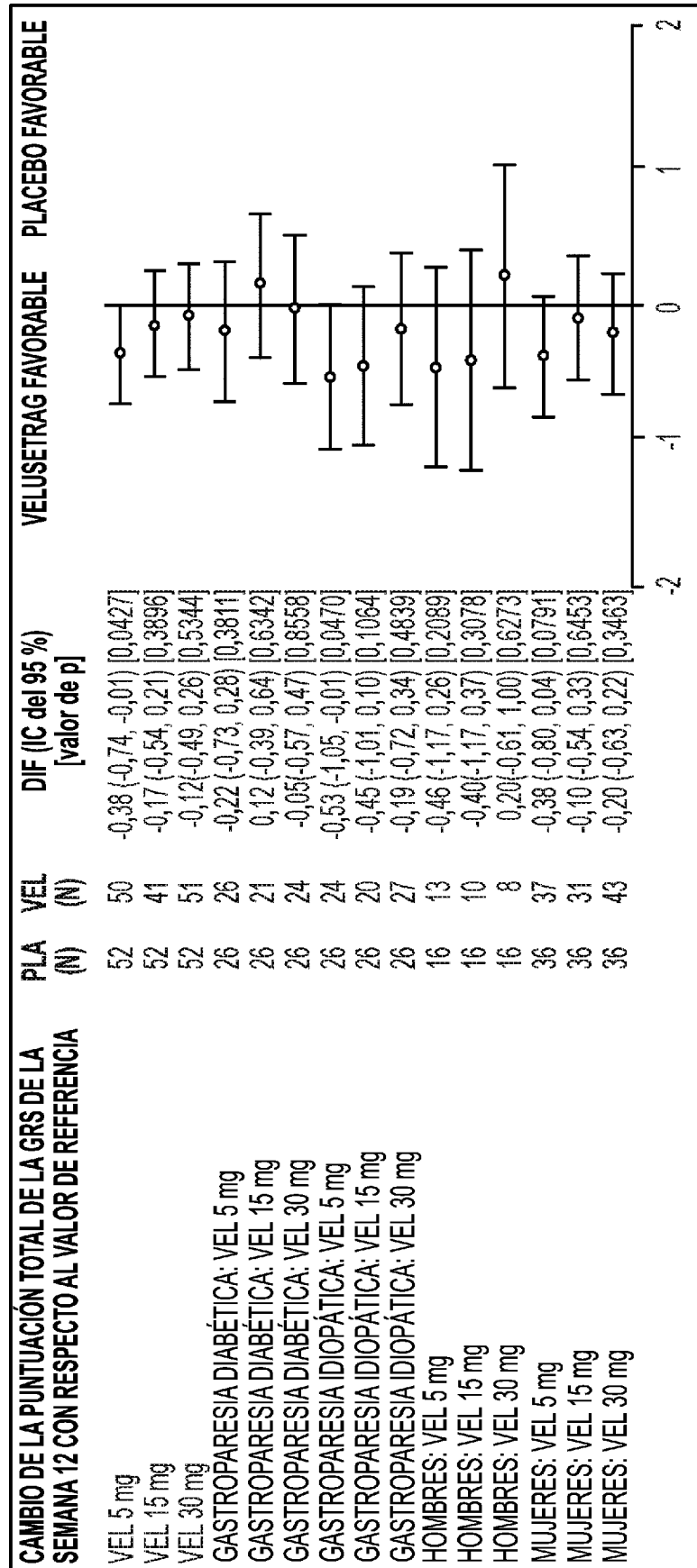


Figura 25B



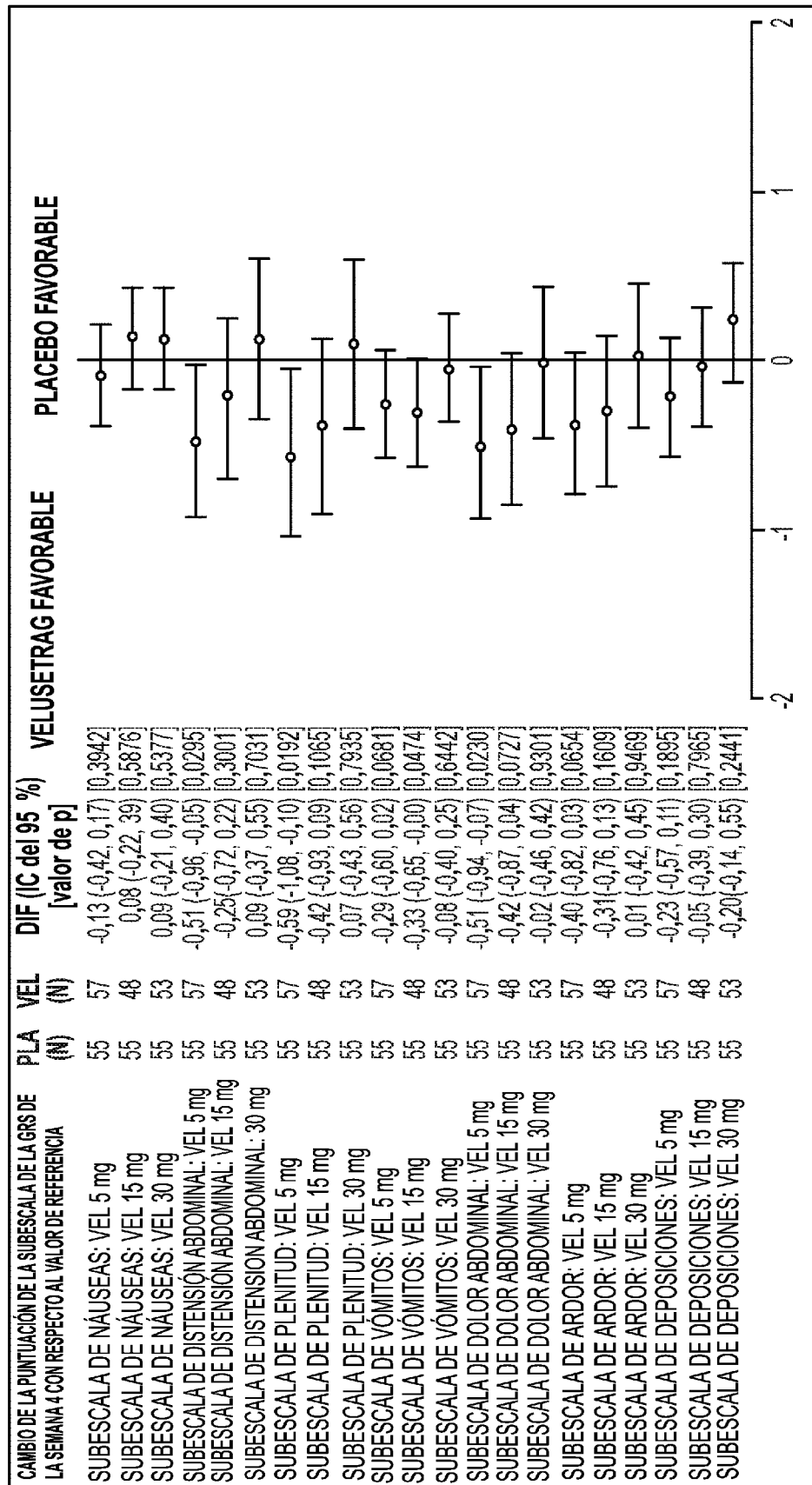


Figura 26A

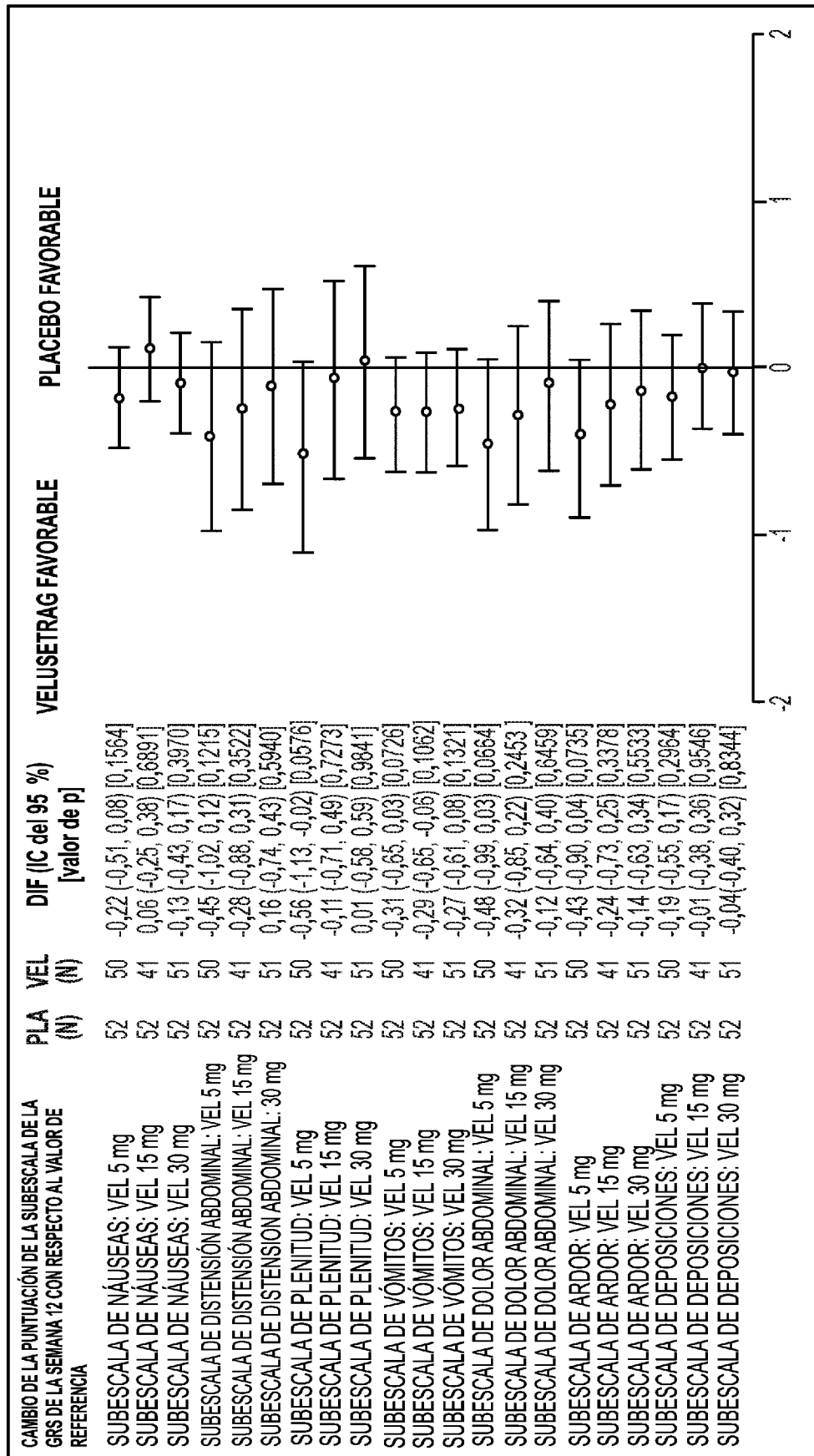


Figura 26B

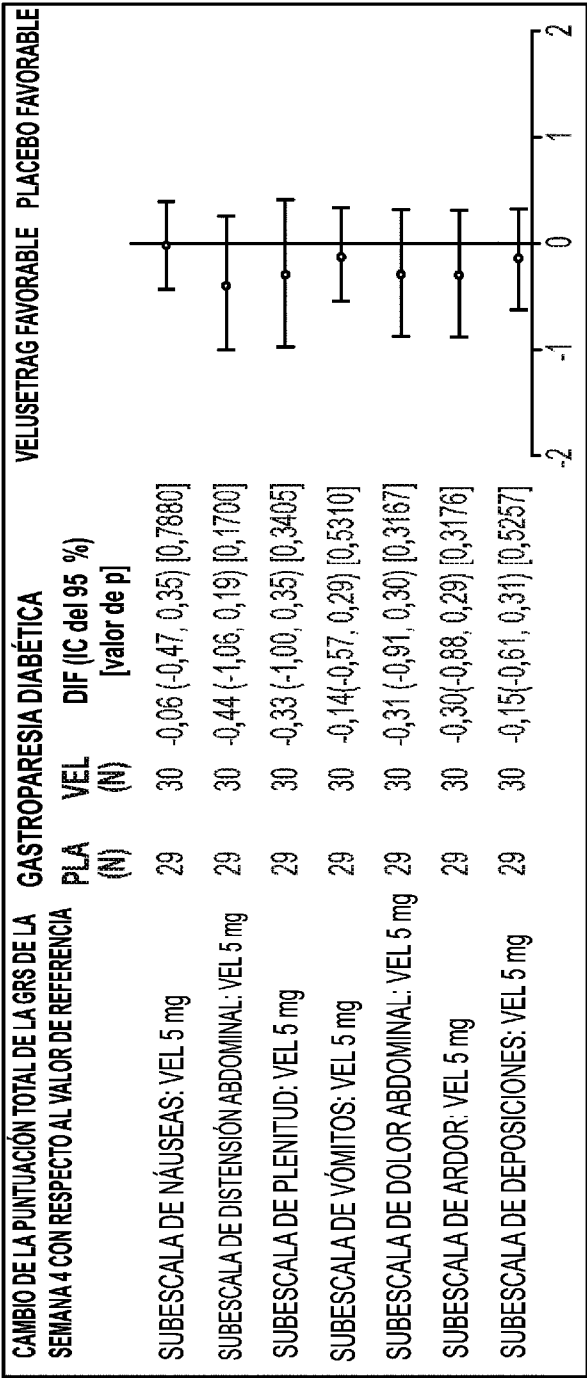


Figura 27A

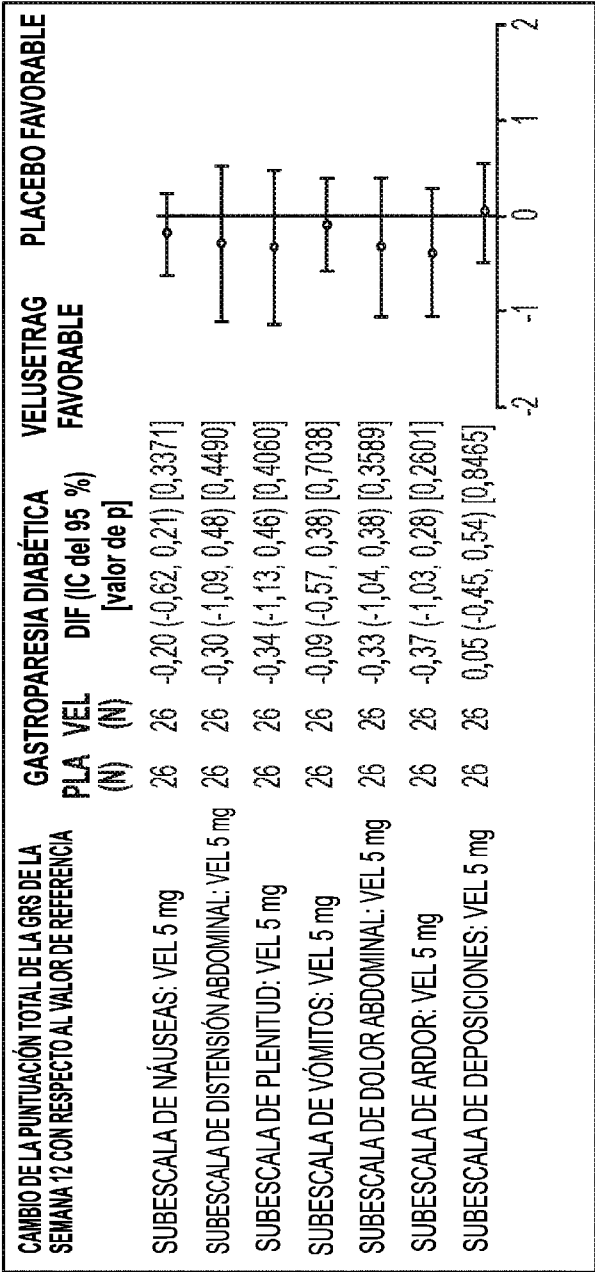


Figura 27B

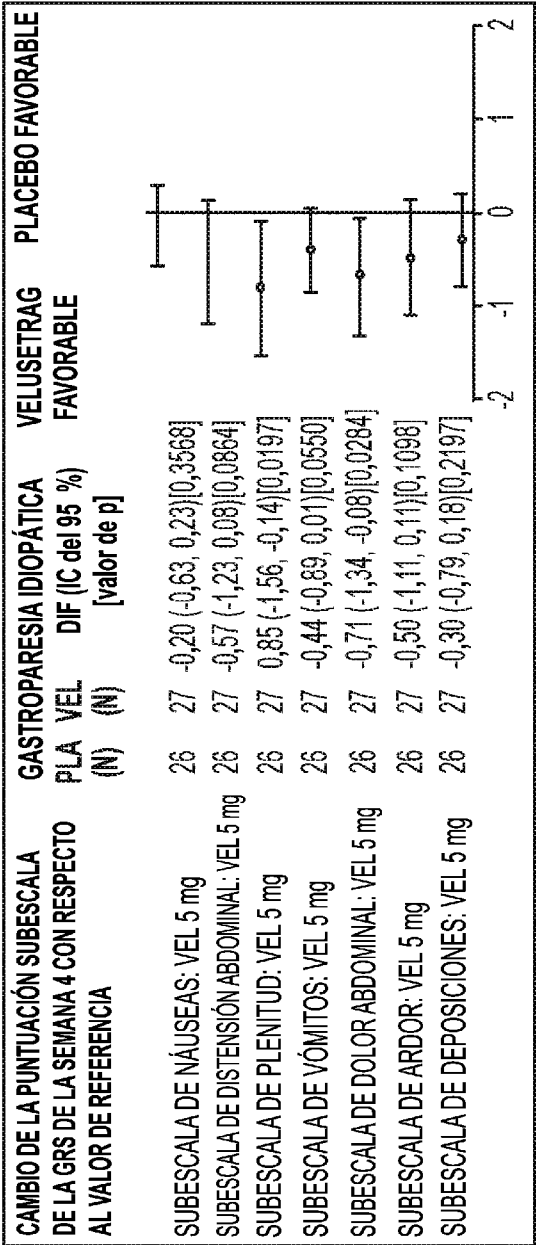


Figura 28A

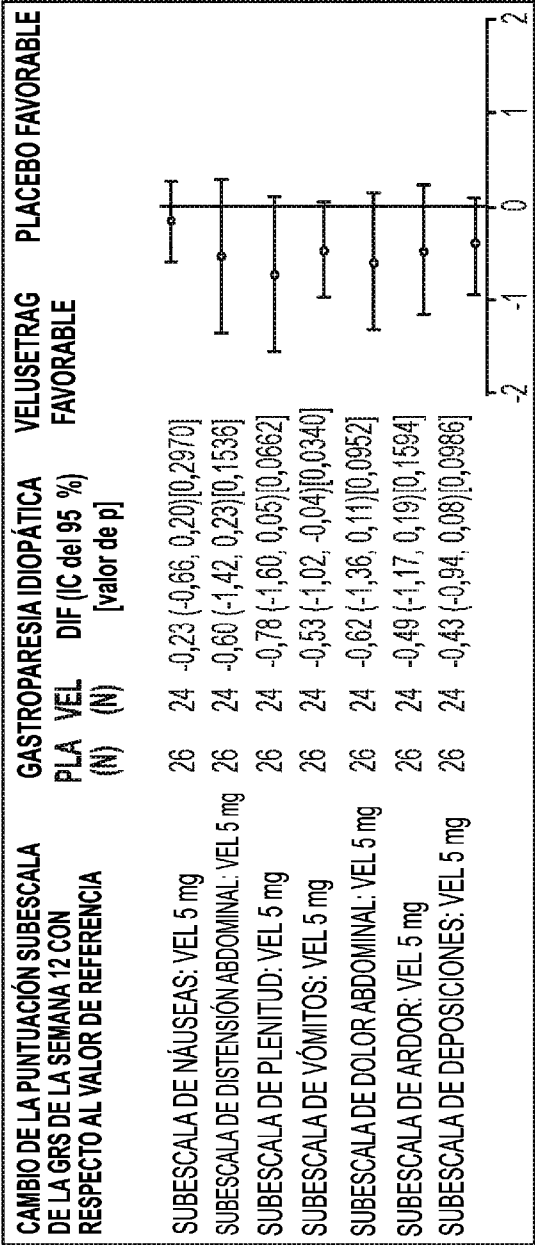


Figura 28B

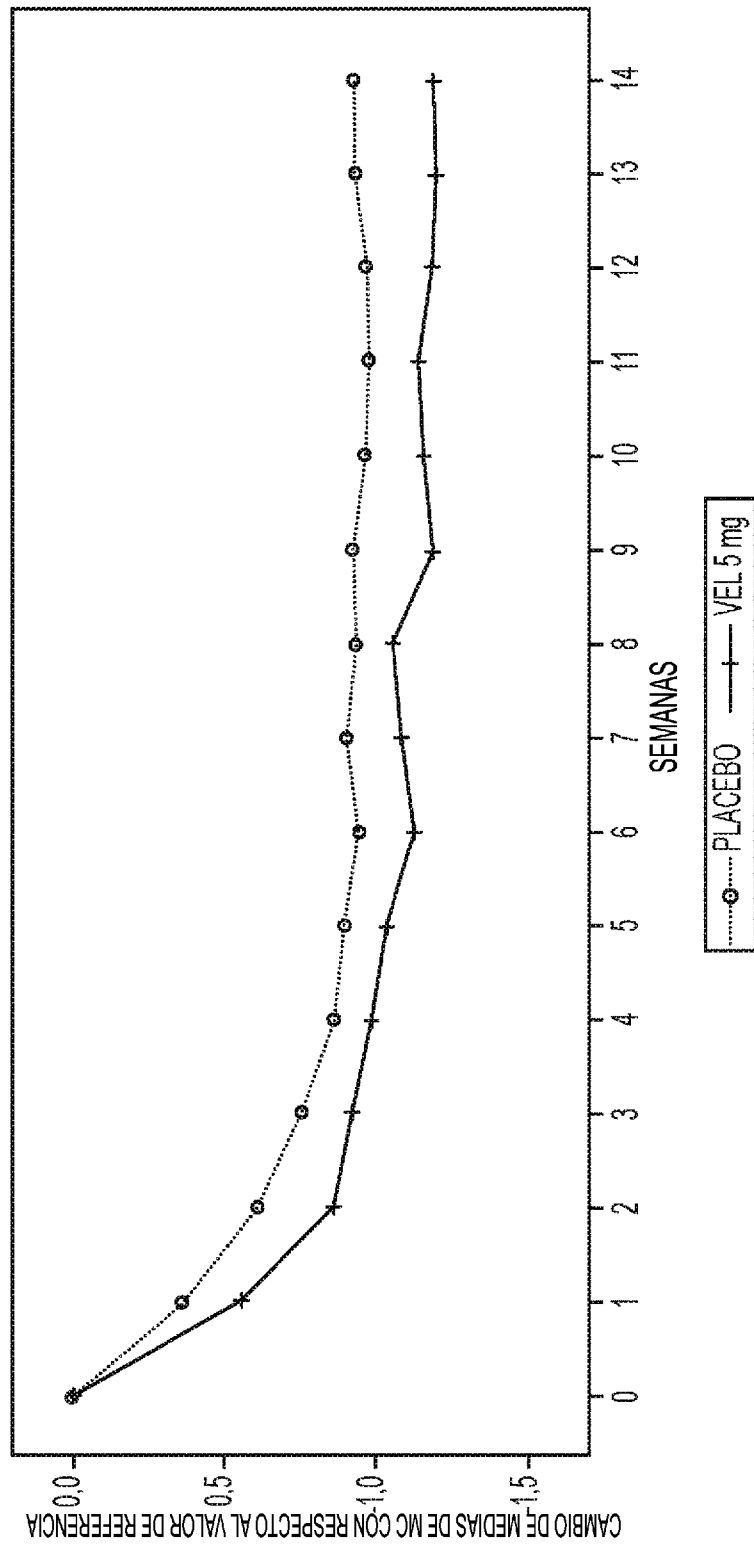


Figura 29

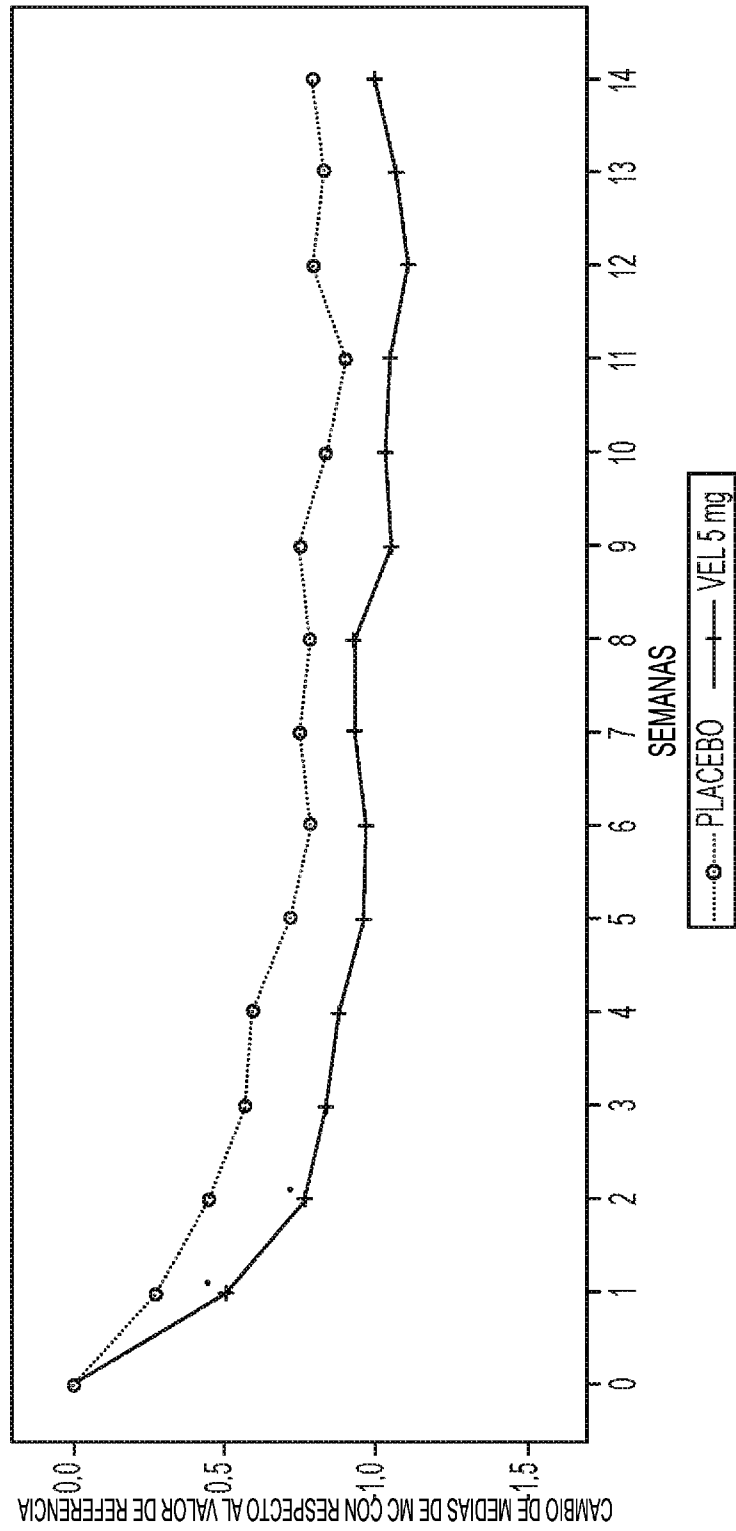


Figura 30

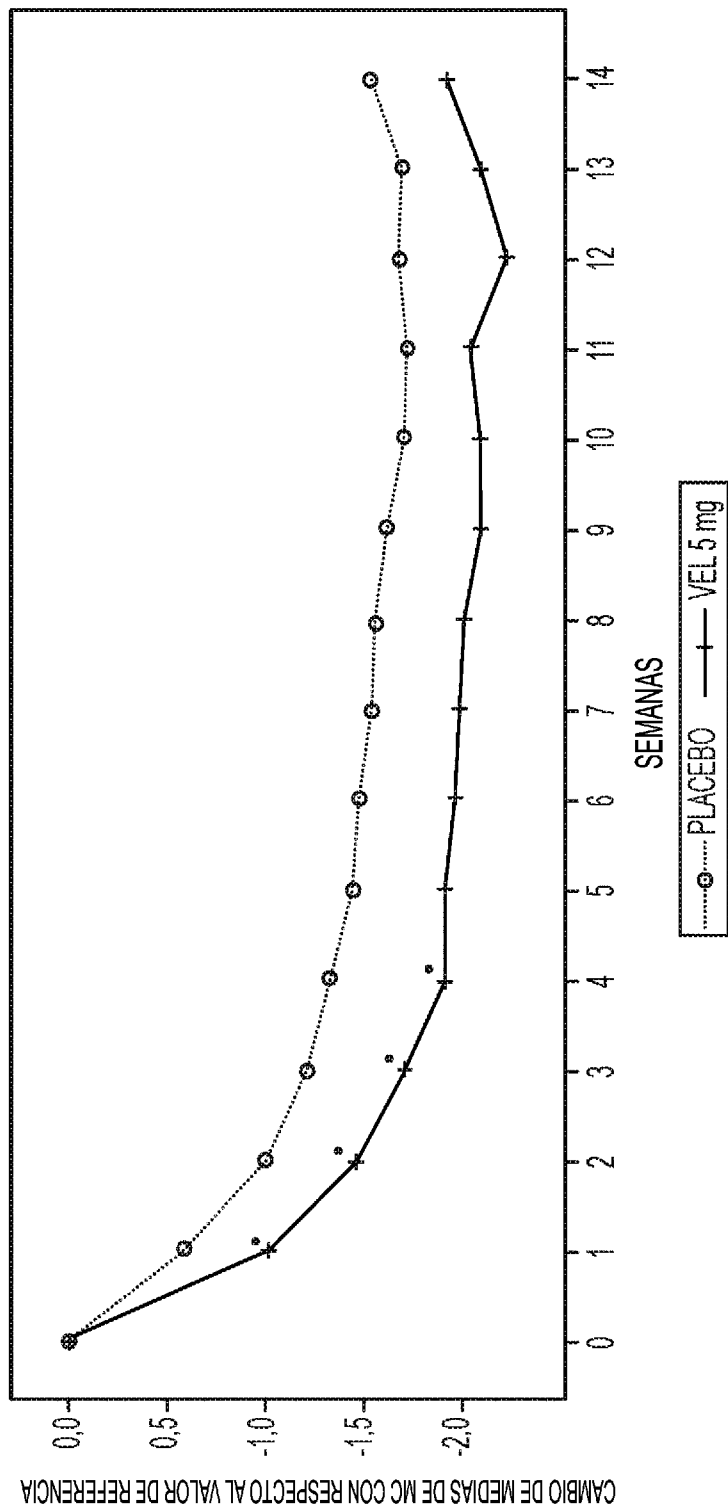


Figura 31

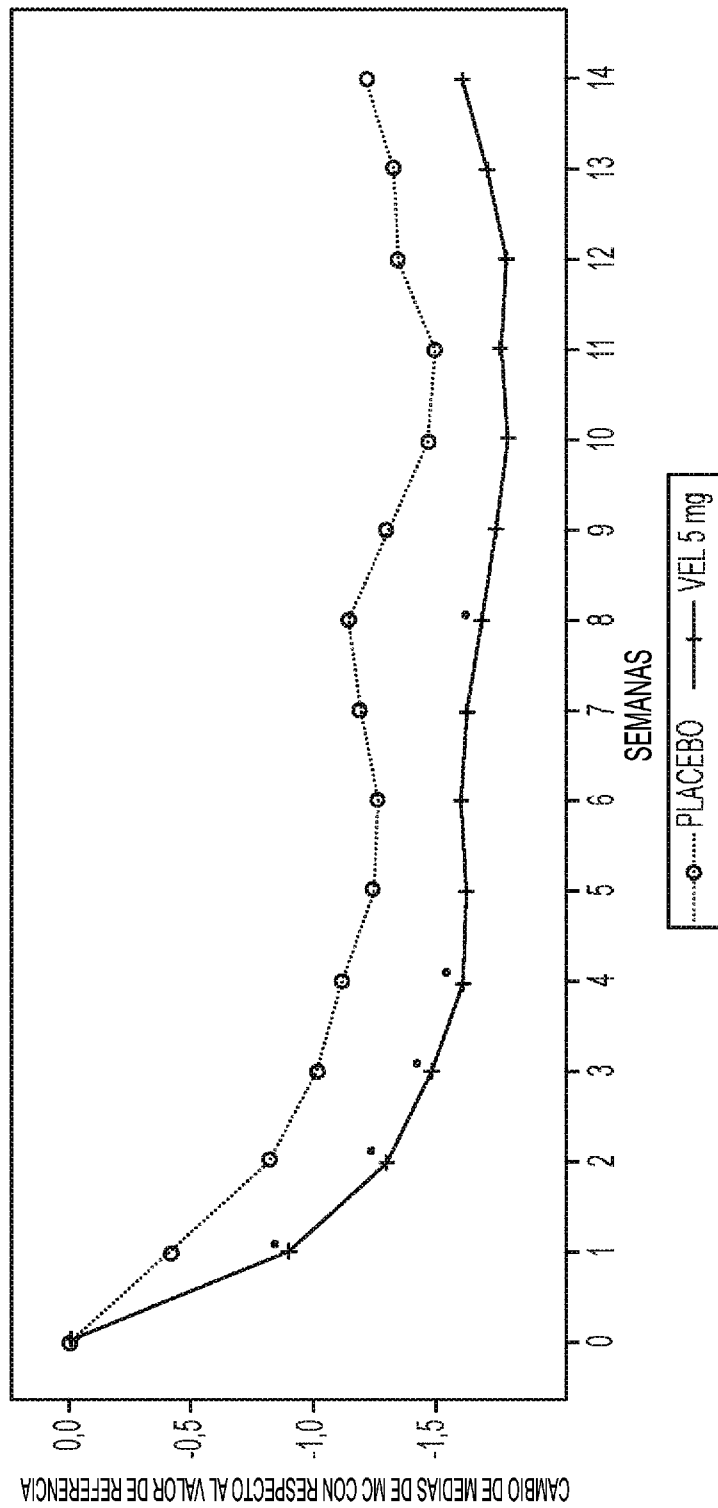


Figura 32



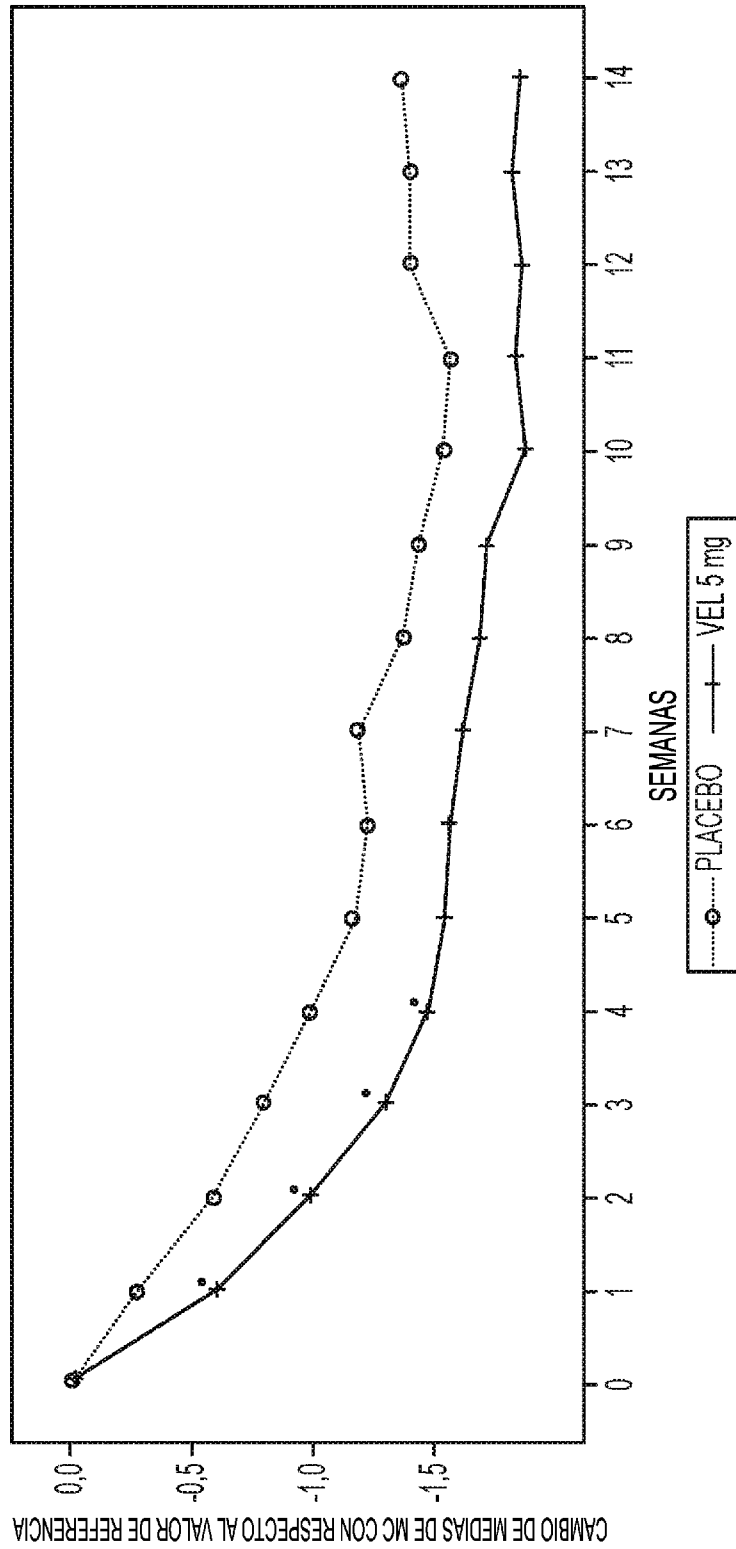


Figura 33

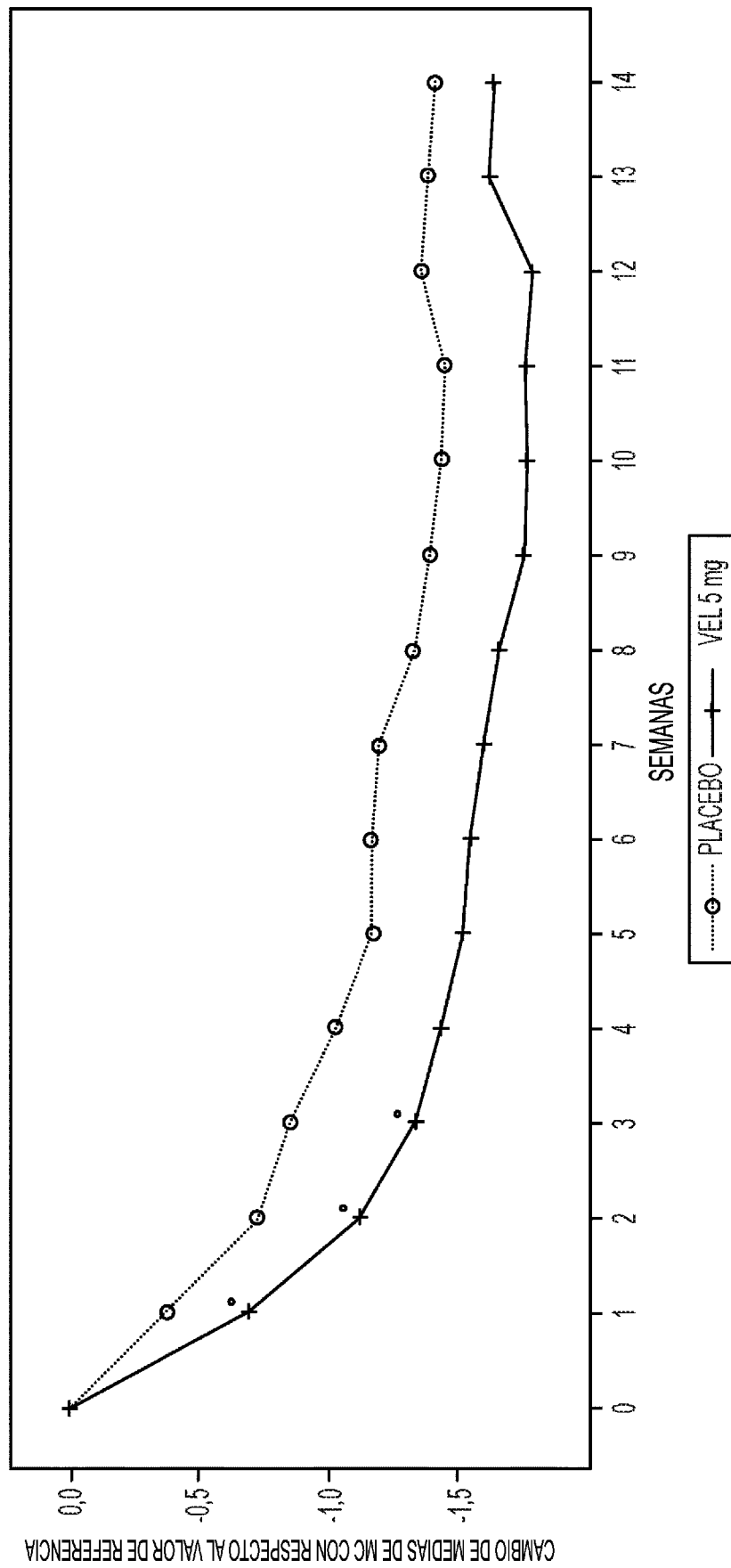


Figura 34

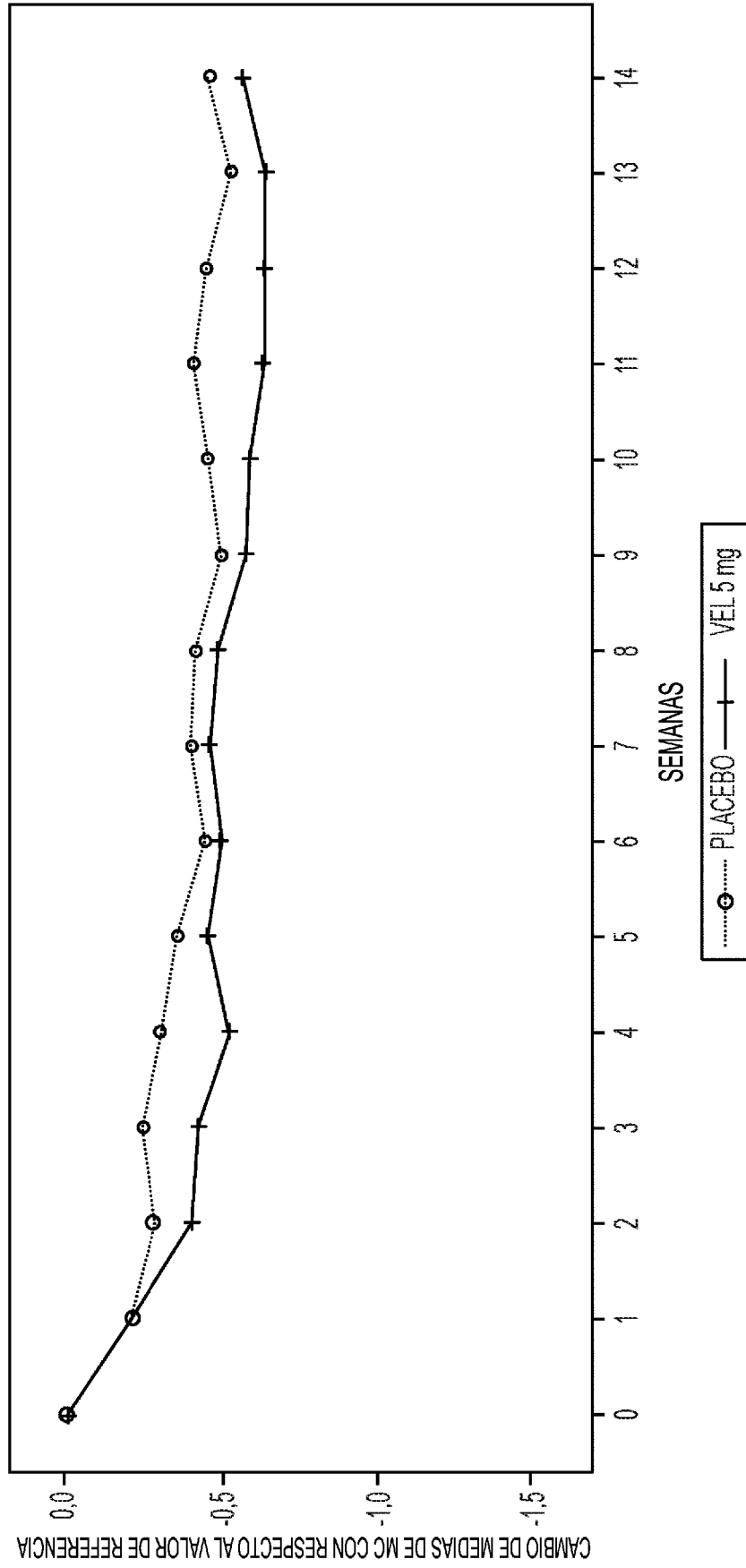


Figura 35

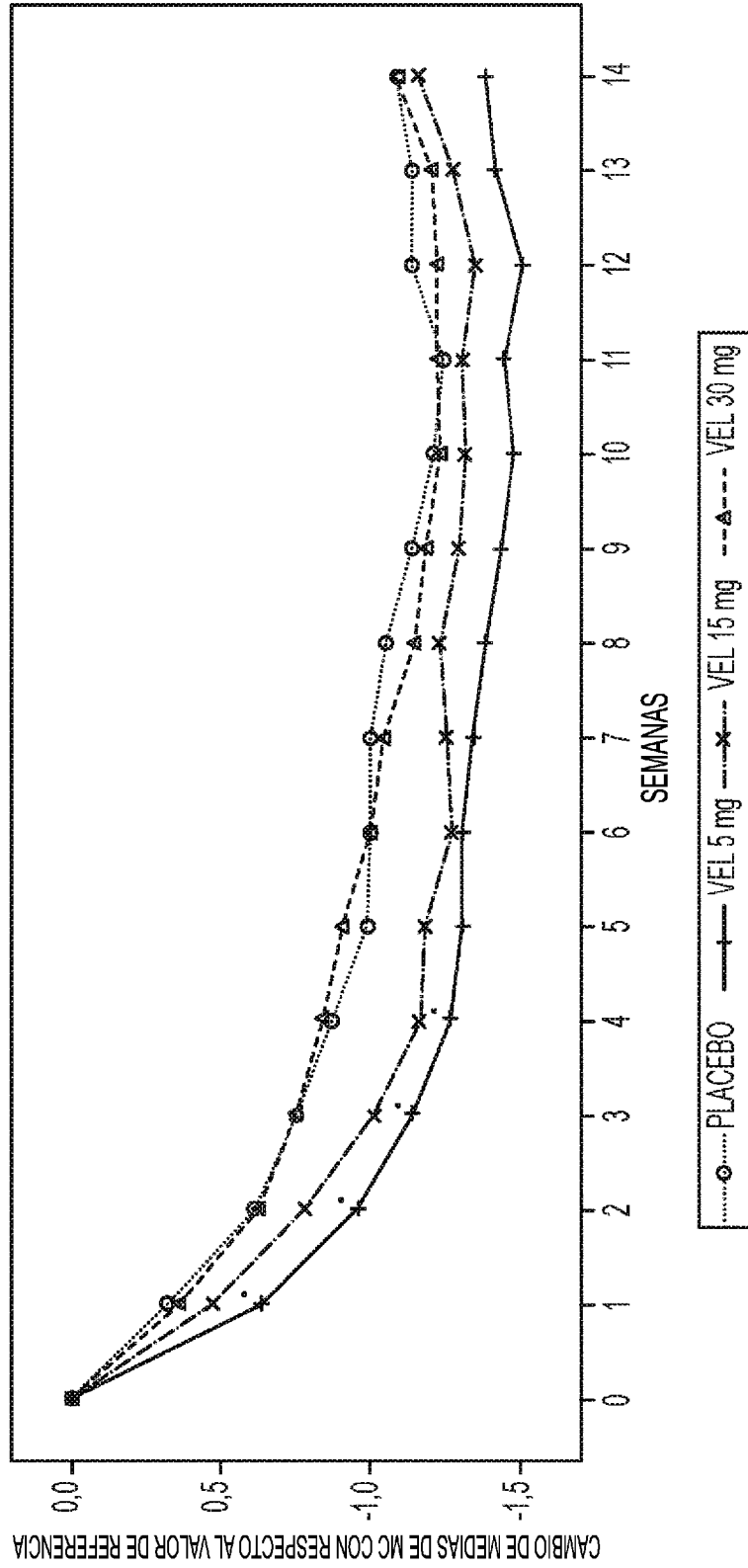


Figura 36

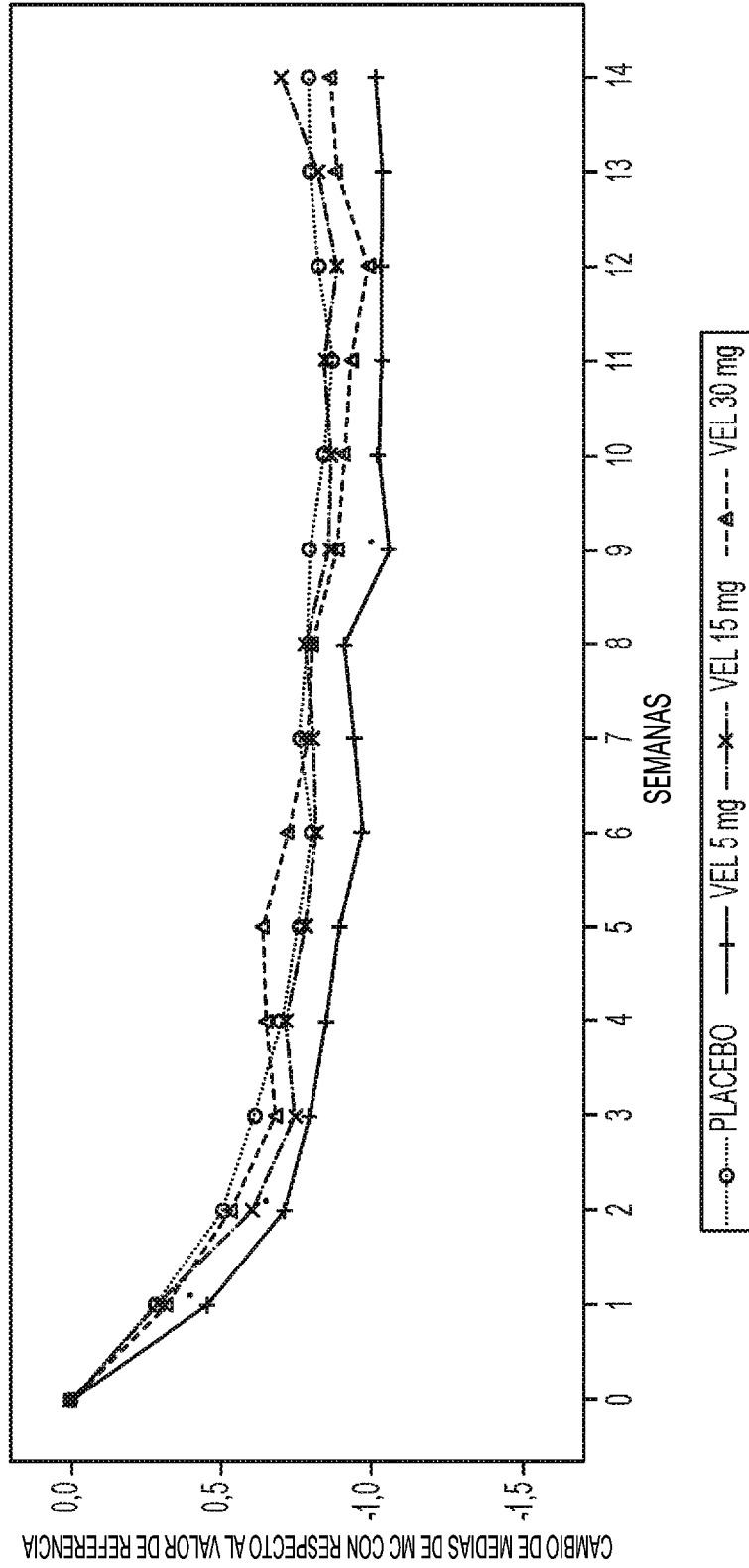


Figura 37

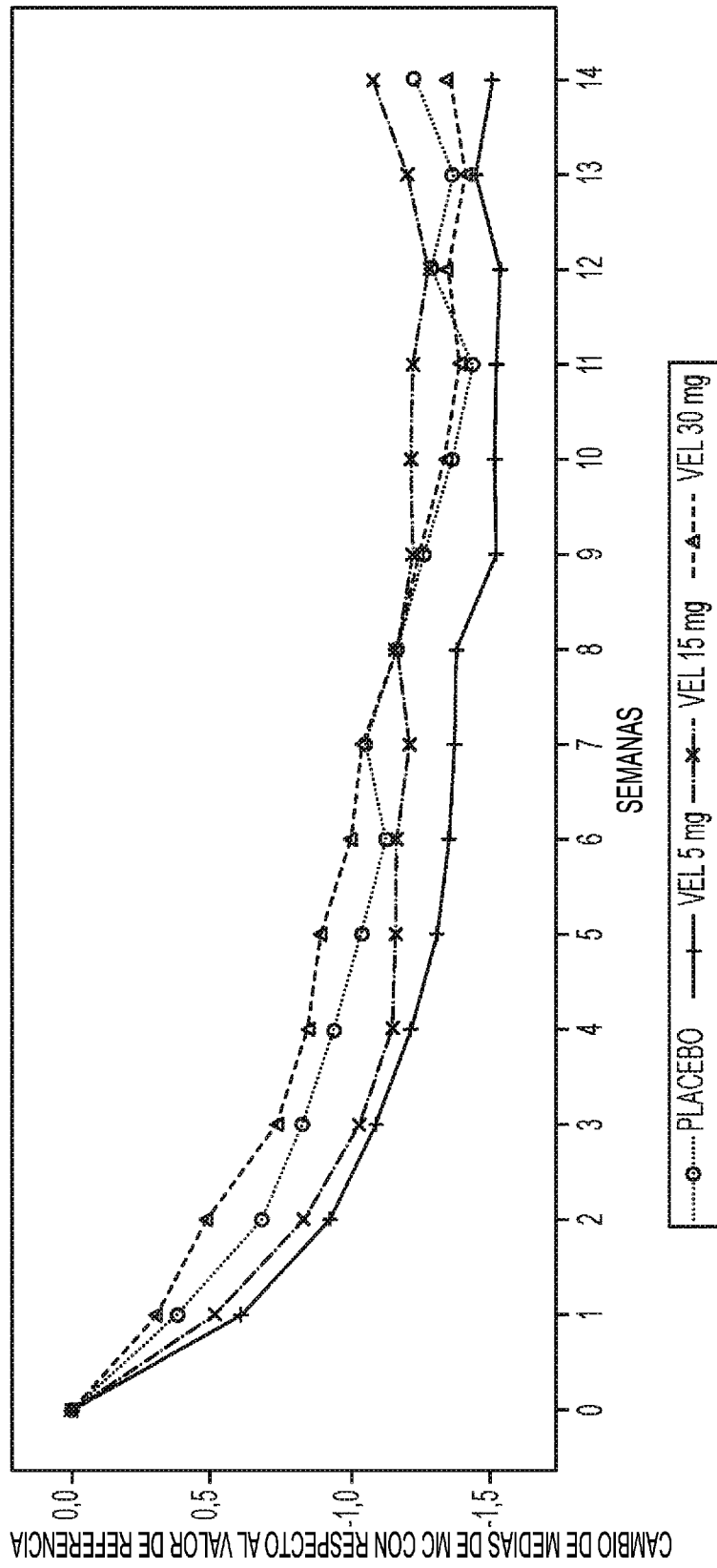


Figura 38

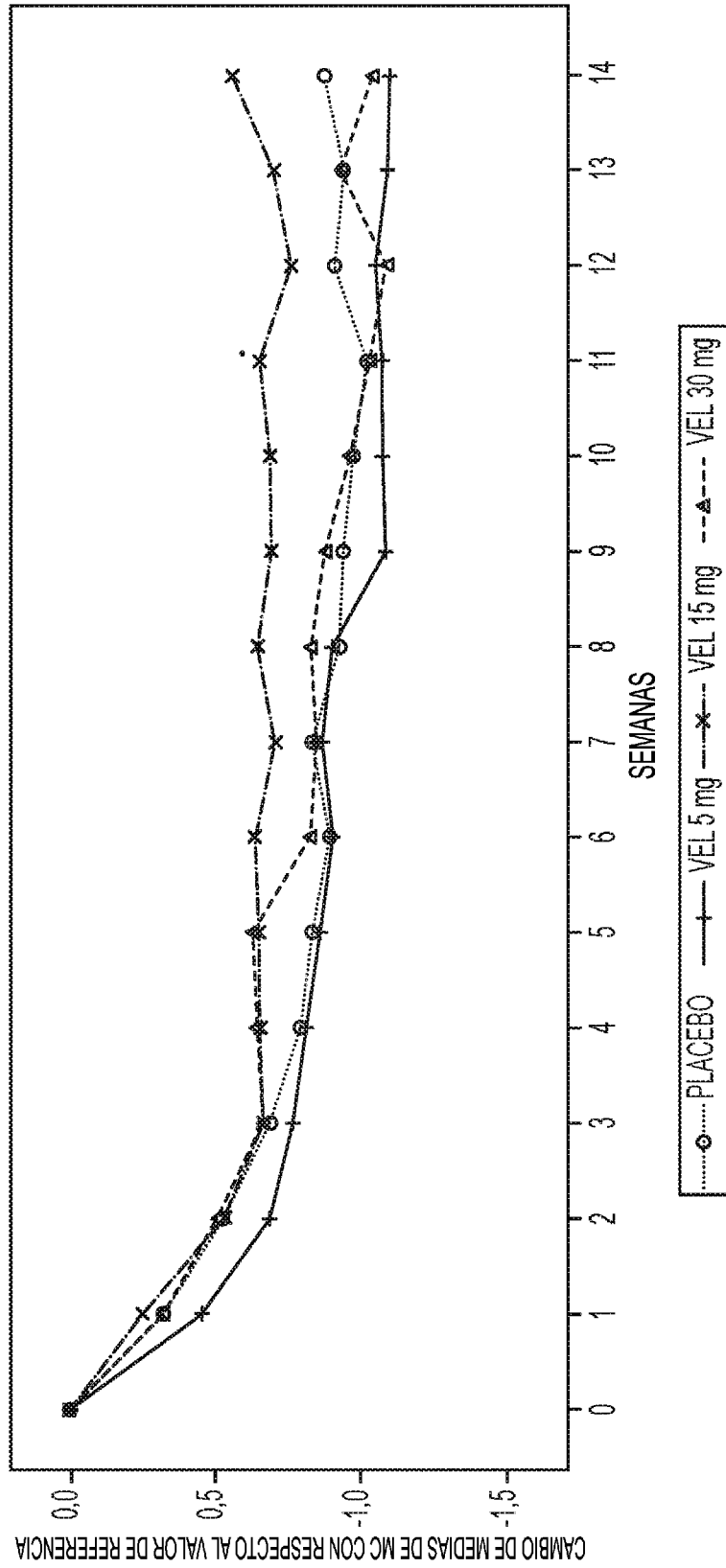


Figura 39

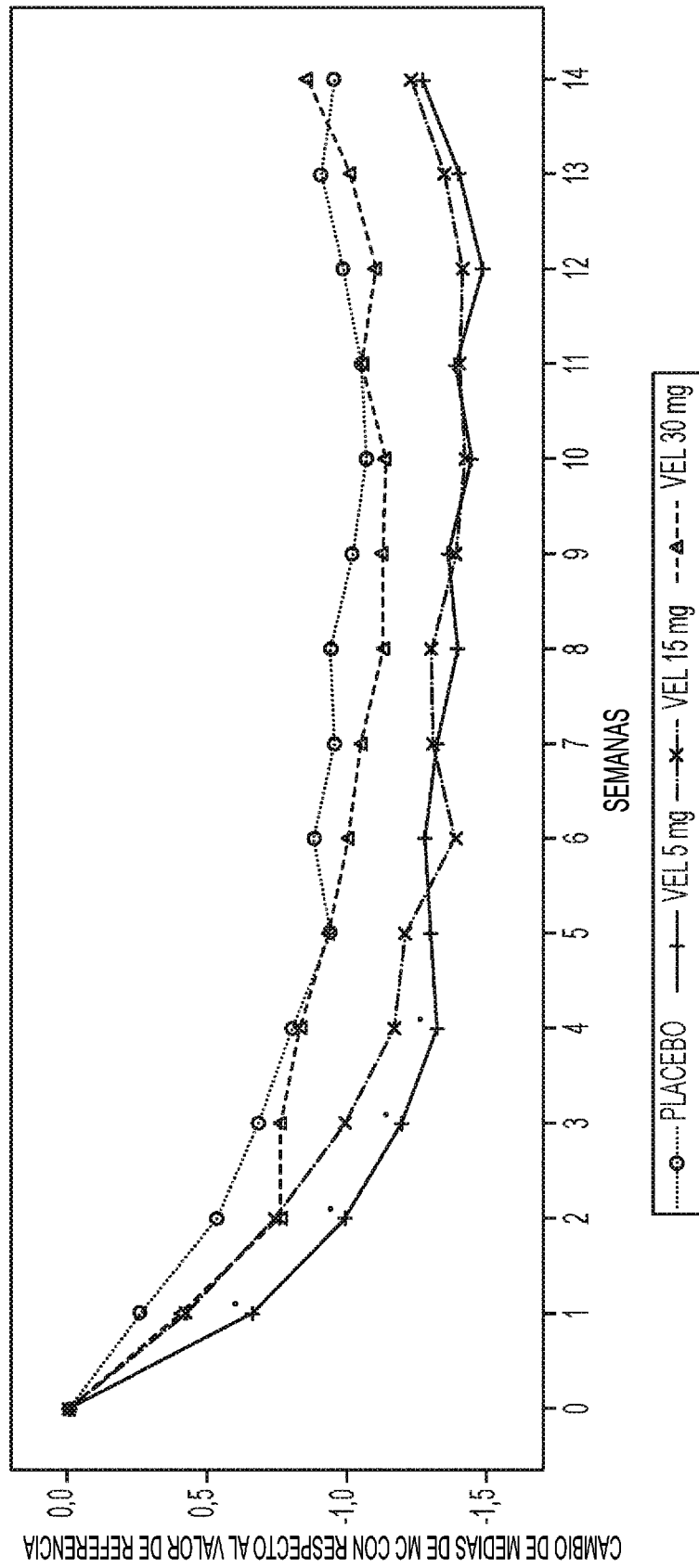


Figura 40



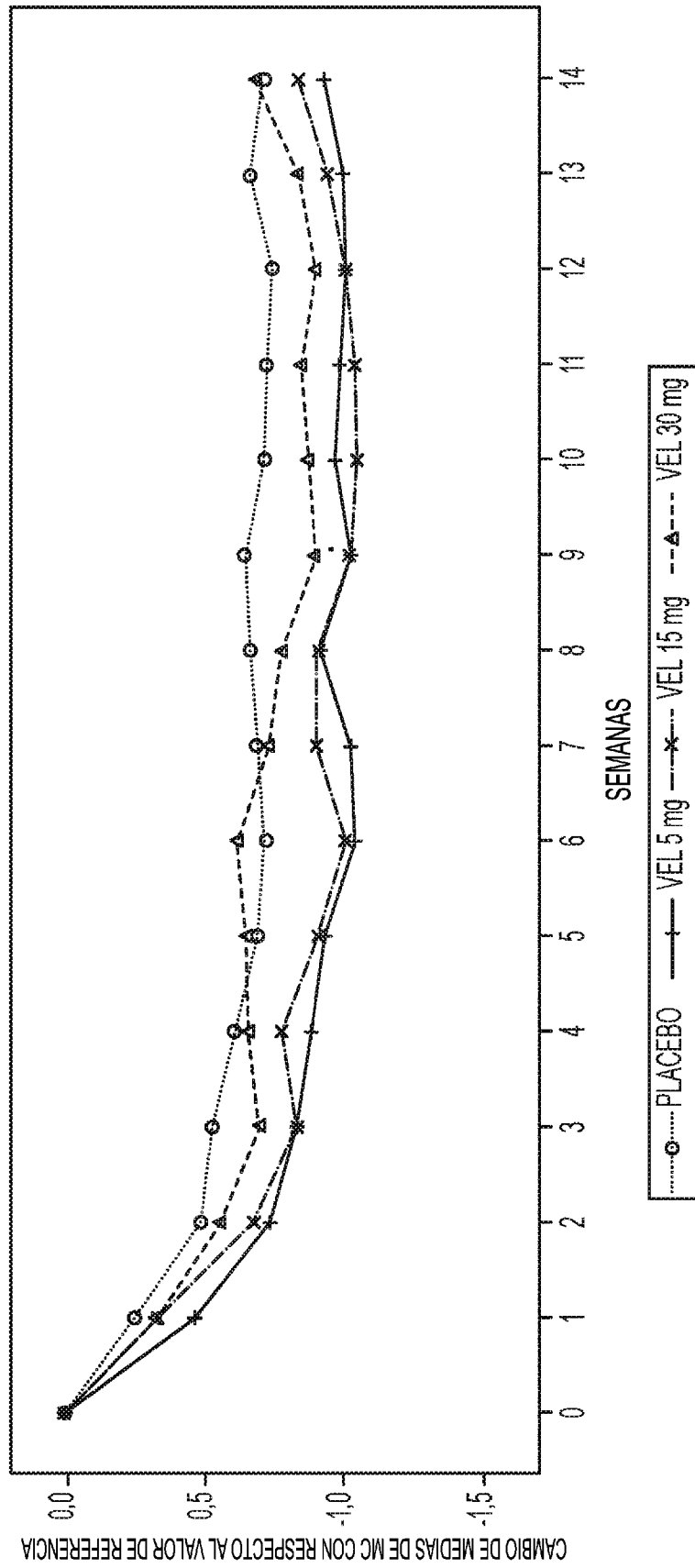


Figura 41

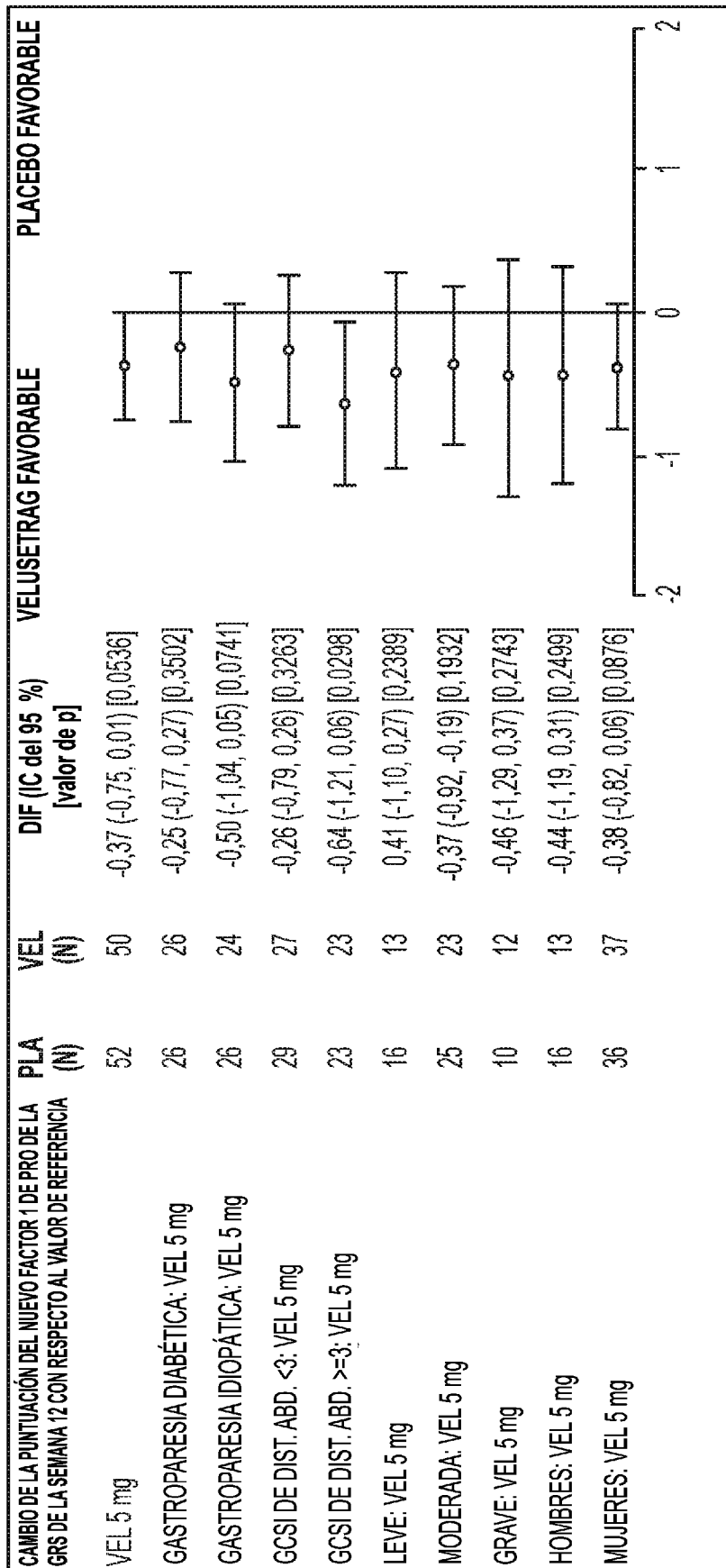


Figura 42

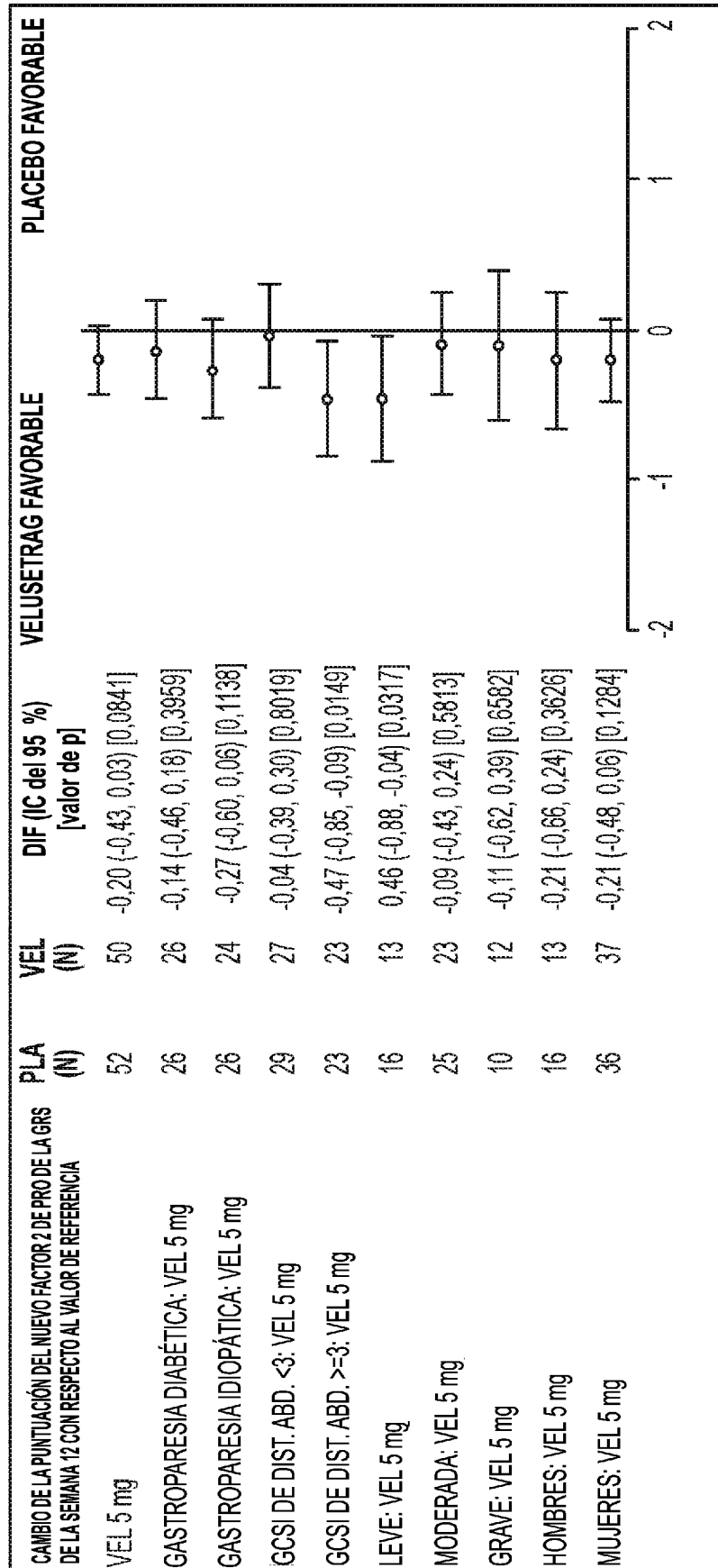


Figura 43

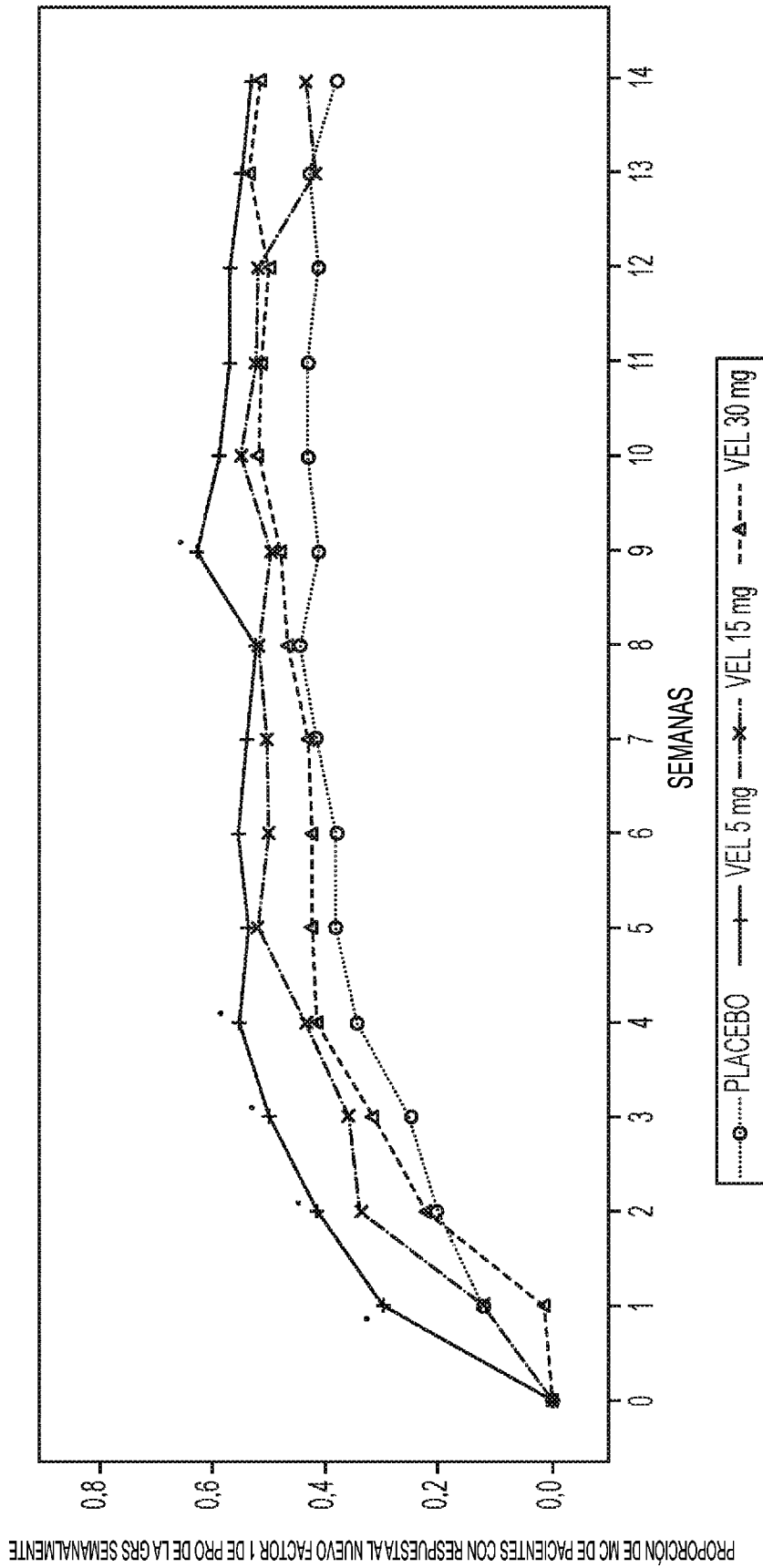


Figura 44

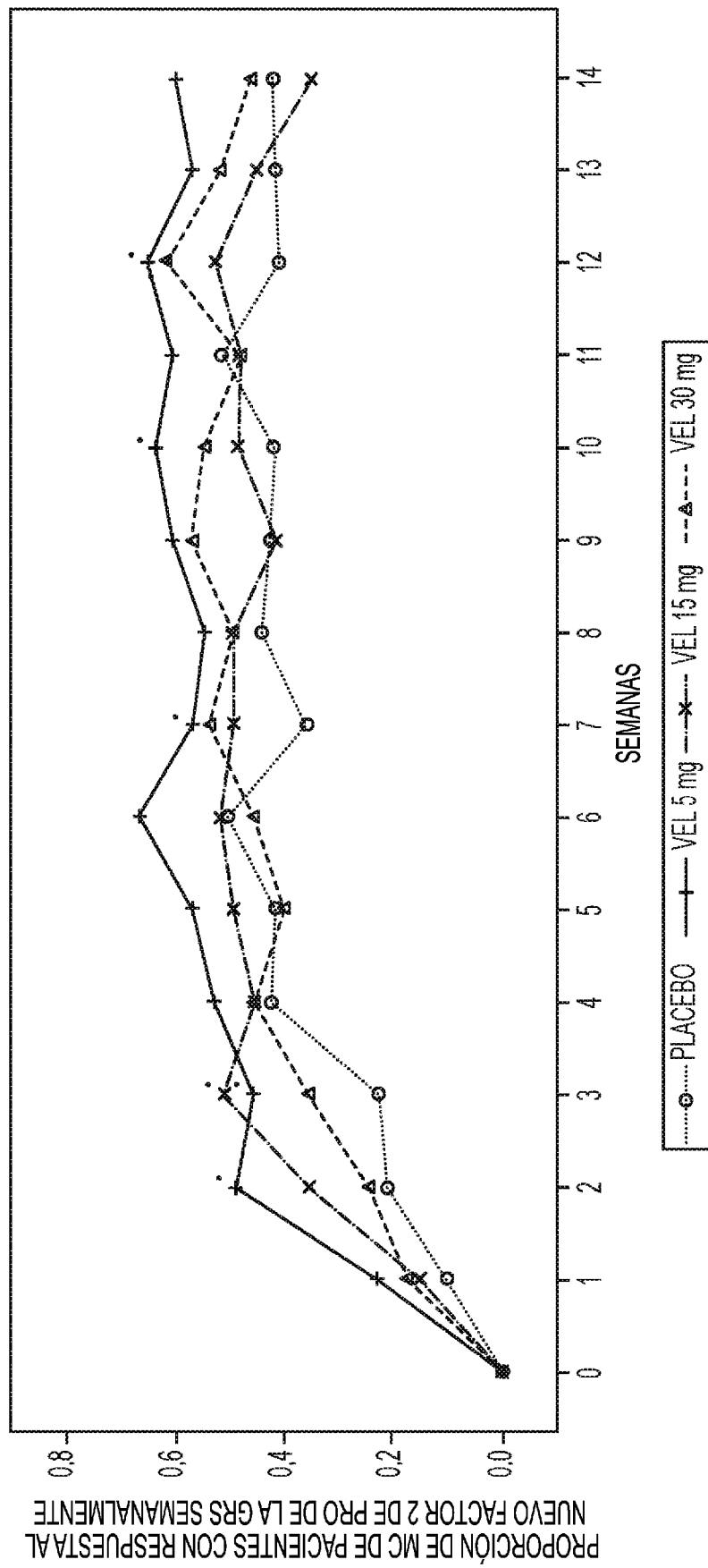


Figura 45