



(12) **Oversettelse av endret
europaisk patentskrift**
Etter innsigelse

(11) **NO/EP 2329848 B2**

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.03.11
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.10.24
(45)	Avgjørelse innsigelse i EPO	2019.06.19
	Avgjørelse innsigelse i Norge	2019.10.21
(86)	Europeisk søknadsnr	09175877.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.11.13
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.06.08
(84)	Utpekte stater	AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL ; BA ; RS
(73)	Innehaver	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstraße 50, 65929 Frankfurt am Main, Tyskland
(72)	Oppfinner	Silvestre, Louise, c/o Sanofi-AventisDépartement Brevets174, Avenue de France, 75013 Paris, Frankrike Souhami, Elisabeth, c/o Sanofi-AventisDépartement Brevets174, Avenue de France, 75013 Paris, Frankrike Wei, Xiaodan, c/o Sanofi-Aventis1041 Route 202-206Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, NJ 08807, USA
(74)	Fullmektig	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Lixisenatid i form av add-on terapi for insulin glargin og metformin for behandling av type 2 diabetes
(56)	Anførte publikasjoner	ARNOLDS S; DELLWEG S; CLAIR J; DAIN M; NAUCK M A; RAVE K; KAPITZA C: "Insulin Glargine (GLAR) plus Metformin (MET): An Efficacious and Safe Regimen That

Be Combined with Exenatide (EXE) or Sitagliptin (SITA)" DIABETES, vol. 58, no. Suppl. 1, June 2009 (2009-06) , page A141, XP009130958 69TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-DIABETES-ASSOCIATION; NEW ORLEANS, LA, USA; JUNE 05 -09, 2009 ISSN: 0012-1797 YKI-JARVINEN H; KAUPPINEN-MAKELIN R; TIIKKAINEN M; VAHATALO M; VIRTAMO H; NIKKILA K ET AL.: "Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study" DIABETOLOGIA, vol. 49, no. 3, March 2006 (2006-03), pages 442-451, XP002573816 ISSN: 0012-186X

TEWS D; WERNER U; ECKEL J: "Enhanced protection against cytokine- and fatty acid-induced apoptosis in pancreatic beta cells by combined treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and insulin analogues" HORMONE AND METABOLIC RESEARCH, vol. 40, no. 3, March 2008 (2008-03), pages 172-180, XP009130880 ISSN: 0018-5043

CAMPAS C, CASTANER R: "AVE-0010 GLP-1 Receptor Agonist Treatment of Diabetes" DRUGS OF THE FUTURE,, vol. 33, no. 10, 1 October 2008 (2008-10-01), pages 838-840, XP002572655

Vedlagt foreligger en oversettelse av patentkravene til norsk. I hht patentloven § 66i gjelder patentvernet i Norge bare så langt som det er samsvar mellom oversettelsen og teksten på behandlingsspråket. I saker om gyldighet av patentet skal kun teksten på behandlingsspråket legges til grunn for avgjørelsen. Patentdokument utgitt av EPO er tilgjengelig via Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>), eller via søkemotoren på vår hjemmeside her: <https://search.patentstyret.no/>

Tittel:

5

Lixisenatid i form av add-on terapi for insulin glargin og metformin for behandling av
type 2 diabetes

10

[0001] Foreliggende oppfinnelse omfatter en forbindelse for behandling av diabetes type 2.

[0002] Metformin er et biguanid hypoglycemisk middel som brukes i behandling av type 2 diabetes mellitus som ikke responderer på kosttilskuddsmodifikasjon.

5 Metformin forbedrer glykemisk kontroll ved å forbedre insulinsensitiviteten. Metformin administreres vanligvis oralt.

[0003] Insulin er et polypeptid med 51 aminosyrerester.

Insulin består av A-kjeden som har 21 aminosyrerester, og B-kjeden har 30 aminosyrerester. Kjedene er koblet med 2 disulfidbroer. Insulin formuleringer har blitt
10 brukt i lang tid for behandling av diabetes mellitus type 1 og 2.

I senere tid har insulinderivater og insulinanaloger blitt brukt.

[0004] Kontroll av diabetes mellitus type 2 med metformin og insulin kan imidlertid være utilstrekkelig. Derfor kan ytterligere tiltak for å kontrollere diabetes mellitus type 2 være nødvendig hos disse pasientene.

15 [0005] Et første aspekt ved foreliggende oppfinnelse er en forbindelse for anvendelse ved behandling av diabetes mellitus type 2, omfattende (a) desPro³⁶Exendin-4 (1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, lixisenatid) og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, (b) insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og (c) metformin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til et individ med behov
20 for dette.

[0006] Forbindelsene (a), (b) og (c) kan administreres til et individ i behov derav, i en mengde som er tilstrekkelig til å indusere en terapeutisk effekt.

[0007] Forbindelsen desPro³⁶Exendin-4 (1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, lixisenatid) er et derivat av Exendin-4. AVE0010 er angitt som SEKV ID NR: 93 i WO 01/04156:

25 SEKV ID NR: 1 AVE0010 (44 AS)

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-S-K-K-K-K-K-NH₂

SEKV ID NR: 2 Exendin-4 (39 AS)

H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-P-S-NH₂

[0008] Exendiner er en gruppe av peptider som kan senke blodglukosekonsentrasjon.
30 Exendinanalogen AVE0010 kjennetegnes av C-terminal trunkering i den native Exendin-4-sekvensen. AVE0010 omfatter seks C-terminale lysinrester som ikke er til stede i Exendin-4.

[0009] I denne sammenheng omfatter foreliggende oppfinnelse AVE0010 og farmasøytisk akseptable salter derav. En fagperson på området kjenner til farmasøytisk
35 akseptable salter av AVE0010. Et foretrukket farmasøytisk akseptabelt salt av AVE0010 anvendt i foreliggende oppfinnelse er acetat.

[0010] AVE0010 (desPro³⁶Exendin-4 (1-39)-Lys₆-NH₂) og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan administreres parenteralt, for eksempel ved subkutan

injeksjon. Egnede injeksjonsanordninger, for eksempel de såkalte "penner" inneholdende en patron omfattende den aktive bestanddel, og en injeksjonsnål, er kjent. AVE0010 og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan administreres i en egnet mengde, for eksempel i en mengde i området fra 10 til 15 µg pr dose eller 15-20 µg per dose en gang om dagen (progressiv titrering 10-15 og til 20 µg/dag. 20 µg er en effektiv vedlikeholdsdose).

[0011] I den foreliggende oppfinnelse kan AVE0010 og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav administreres i en daglig dose i området fra 10 til 15 µg eller i størrelsesorden 15-20 µg (progressiv titrering 10-15 og 20 µg/dag. 20 µg er en effektiv vedlikeholdsdose). AVE0010 og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan administreres ved en injeksjon pr dag.

[0012] Insulin glargin (Lantus) er Gly (A21)-Arg (B31)-Arg (B32)-humant insulin. I sammenheng med den foreliggende oppfinnelse inkluderer insulin glargin farmasøytisk akseptable salter derav.

[0013] Insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan administreres ved injeksjon (ved subkutan injeksjon). Egnede injeksjonsenheter, for eksempel de såkalte "penner" omfattende en patron omfattende den aktive bestanddel, og en injeksjonsnål, er kjent. Insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan administreres i en egnet mengde, for eksempel i en mengde på minst 10 enheter per dag (initialdosen er 10 enheter; 80 enheter er den maksimalt mulige dose med pennen ved en injeksjon)

[0014] Ved foreliggende oppfinnelse kan, insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav administreres i en daglig dose på minst 10 enheter. Insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav kan administreres ved en injeksjon pr dag.

[0015] Ved foreliggende oppfinnelse kan, AVE0010 og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav være anordnet i et flytende preparat. Fagmannen på området kjenner til væskesammensetninger av AVE0010 egnet for subkutan administrering.

[0016] Ved foreliggende oppfinnelse kan insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav anordnes i et flytende preparat. Fagmannen på området kjenner til væskesammensetninger av insulin glargin egnet for subkutan administrering.

[0017] Et flytende preparat anvendt heri kan ha en sur eller en fysiologisk pH. En sur pH er fortrinnsvis i området fra pH 1 til 6,8, 3,5 pH - 6,8, eller pH 3,5 til 5. En fysiologisk pH er fortrinnsvis i området fra pH 2,5 til 8,5, 4,0 pH til 8,5, eller pH 6,0 til 8,5. PH kan bli justeres ved hjelp av en farmasøytisk akseptabel fortynnet syre (typisk HCl) eller farmasøytisk akseptabelt fortynnet base (typisk NaOH).

[0018] Den foretrukne pH er i området fra pH 3,5 til 5,0.

[0019] Det flytende preparat kan inneholde en buffer, for eksempel fosfat, citrat, acetat. Fortrinnsvis, kan den inneholde en acetatbuffer, i mengder opp til 5 µg/ml, inntil 4 µg/ml eller opptil 2 µg/ml.

[0020] Den flytende blanding anvendes heri kan omfatte et egnet konserveringsmiddel. Et egnet konserveringsmiddel kan velges fra fenol, m-kresol, benzylalkohol og p-hydroksybenzoesyreester. Et foretrukket konserveringsmiddel er m-kresol. Den foretrukne flytende sammensetningen inneholder imidlertid ikke et konserveringsmiddel.

[0021] Den flytende blanding anvendt heri kan omfatte en tonisitetsmiddel. Et egnet tonisitetsmiddel kan velges fra glycerol, laktose, sorbitol, mannitol, glukose, NaCl, kalsium-eller magnesium inneholdende forbindelser som CaCl₂. Konsentrasjonen av glyserol, laktose, sorbitol, mannitol og glukose kan være i området fra 100 til 250 mM. Konsentrasjonen av NaCl kan være opptil 150 mM. Et foretrukket tonisitetsmiddel er glyserol.

[0022] I tillegg, kan den flytende blanding inneholde L-methionin fra 0,5 µg/ml til 20 µg/ml, fortrinnsvis fra 1 µg/ml til 5 µg/ml. Fortrinnsvis inneholder den L-methionin.

[0023] Metformin er det internasjonale opphavsrettslige navnet for 1,1-dimetylbiguanid (CAS 657-24-9). Ved foreliggende oppfinnelse, innbefatter begrepet "metformin" ethvert farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0024] Ved foreliggende oppfinnelse kan oralt metformin administreres. Fagmannen kjenner til formuleringer av metformin egnet for behandling av diabetes type 2 ved oral administrering. Metformin kan administreres i en dose på minst 1,5 g/dag. For oral administrering, kan metformin formuleres i en fast doseringsform, slik som en tablett eller pille.

[0025] Ved foreliggende oppfinnelse administreres desPro³⁶Exendin-4 (1-39)-Lys6-NH₂ og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt i form av en add-on terapi til administrering av metformin og insulin glargin.

[0026] Ved foreliggende oppfinnelse forholder begrepene "add-on", "add-on terapi" og "add-on behandling" seg til behandling av diabetes mellitus type 2 med metformin, insulin glargin og AVE0010. Metformin, insulin glargin og AVE0010 kan administreres innen et tidsintervall på 24 timer. Metformin, insulin glargin og AVE0010 kan hver administreres i en daglig engangsdosering. Metformin kan administreres via en annen tilførselsvei enn insulin glargin og AVE0010. Metformin kan administreres oralt, mens AVE0010 og insulin glargin kan administreres subkutan.

[0027] Individet som skal behandles ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse kan ha en fastende plasmaglukose konsentrasjon på minst 7 mmol/l og/eller 2 timer postprandial plasmaglukose på minst 11,1 mmol/l. Individet kan ha en HbA_{1c} verdi i området fra 7% til 10%.

[0028] Individet som skal behandles ved fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse kan være en voksen person. Personen kan ha en alder i området fra 18 til 50 år.

[0029] Sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse er fortrinnsvis en sammensetning for anvendelse ved behandling av et individ som lider av diabetes type 2, hvori diabetes type 2 ikke er tilstrekkelig kontrollert ved behandling med metformin og insulin alene, for eksempel med en metformin dose på minst 1,5 g/dag og en dose insulin på minst 10 enheter, fortrinnsvis fra 15 til 80 U/dag i 3 måneder.

[0030] Et annet aspekt ved foreliggende oppfinnelse er en farmasøytisk sammensetning omfattende

(a) desPro³⁶Exendin-4 (1-39)- Lys₆-NH₂ og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, (b) insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og (c) metformin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0031] Fortrinnsvis er kombinasjonen av den foreliggende oppfinnelse ment for behandling av diabetes mellitus type 2.

[0032] Enda et annet aspekt ved foreliggende oppfinnelse er anvendelse av en kombinasjon som omfatter (a) desPro³⁶Exendin-4 (1-39)- Lys₆-NH₂ og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

(b) insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og

(c) metformin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et medikament for behandling av diabetes mellitus type 2.

[0033] Medikamentet som omfatter desPro³⁶Exendin-4 (1-39)-Lys₆-NH₂, insulin glargin og metformin i separate formuleringer, som beskrevet heri.

[0034] Oppfinnelsen er ytterligere illustrert ved følgende eksempel.

Eksempel

24-ukers behandling av diabetes type 2 med lixisenatid (AVE0010) som add-on behandling med insulin glargin og metformin.

[0035] Gjenstand for eksempel var en randomisert, placebokontrollert, 2-grenet parallell-gruppe, multisenterstudie med en 24-ukers dobbelt-blind behandlingsperiode for vurdering av effekten og sikkerhet til Lixisenatid hos pasienter med type 2 diabetes insuffisiens kontrollert med insulin glargin og metformin.

Studiens hovedmål

[0036] Det primære målet med denne studien var å vurdere effekter på glykemisk kontroll av lixisenatid i forhold til placebo som en add-on behandling med insulin glargin og metformin over en periode på 24 uker.

Studiens delmål

[0037] De sekundære målene var:

- Å vurdere virkningene av lixisenatid (AVE0010) på prosentandelen av pasienter som nådde HbA1c <7% og <eller = 6,5%, på plasma glukose (fastende, postprandialt under en standardisert måltidstest, 7-punkts selv overvåkede profiler), kroppsvekt, insulin glargin doser.
- Å evaluere lixisenatid sikkerhet og toleranse ved add-on behandling med insulin glargin og metformin.
- Å vurdere virkningen av lixisenatid på behandlingstilfredshet ved anvendelse av Diabetes Treatment Satisfaction spørreskjema (stat) (DTSQs) i deltakerlandene hvor dette ble validert.

Tilstand	Intervensjon	Fase
Type 2 Diabetes Mellitus	Medikament: lixisenatid (AVE0010) Medikament: placebo Medikament: insulin glargin (HOE901)	Fase III

Type studie: Intervensjonsbehandling

Studiedesign: Behandling, randomisert, dobbeltblind (individ, omsorgsperson, gransker, Outcomes assessor), placebokontrol, Parallel Assignment effektstudie

[0038] Primære utfallsmål:

- Endring i glykosylert hemoglobin (HbA1c) (tidsramme: 24 uker, utpekt som sikkerhets problem: nei)

[0039] Sekundære utfallsmål:

- Prosentandel av pasienter med HbA1c <7%, <eller = 6,5% (tidsramme: 24 uker, utpekt som sikkerhetsproblem: nei)
- Endring i postprandial plasmaglukose (tidsramme: 24 uker, utpekt som sikkerhetsproblem: nei)
- Endring i fastende plasmaglukose (tidsramme: 24 uker, utpekt som sikkerhet problemet: nei)
- Endring i 7-punkts selvmonitorert plasmaglukose (SMPG) profiler (tidsramme: 24 uker, utpekt som sikkerhet problemet: nei)
- Endring i kroppsvekt (tidsramme: 24 uker, utpekt som sikkerhet problemet: nei)
- Endring i insulin glargin dose (tidsramme: 24 uker, utpekt som sikkerhet problemet: nei)
- Prosent av pasienter med behov for nødterapi under den dobbeltblinde perioden (tidsramme: 24 uker, utpekt som sikkerhet problemet: nei)

- Endring i behandlingstilfredshetsskåring (DTSQ spørreskjema, tidsramme: 24 uker, utpekt som sikkerhet problemet: nei)

5 Estimert Påmelding:
[0040]

<u>Grener</u>	<u>Tilordnede intervensjoner</u>
Lixisenatid: Eksperimentell 24-ukers behandling med lixisenatid en gang per dag på toppen av insulin glargin (begge injisert på morgenen innen 1 time før frokost) og metformin (minst 1.5g/day)	Medikament: lixisenatid (AVE0010) oppløsning for subkutan injeksjo Medikament: insulin glargin (HOE901) oppløsning for subkutan injeksjon
Placebo: Placebo Comparator 24-ukers behandling med placebo én gang daglig på toppen av insulin glargin (begge injisert om morgen innen 1 time før frokost) og metformin (minst 1.5g/day)	Medikament: placebo oppløsning for subkutan injeksjon Medikament: insulin glargin (HOE901) oppløsning for subkutan injeksjon

Detaljert beskrivelse

[0041] Studien omfattet tre perioder:

- 10 - En screening periode på opp-til 14-uker som inkluderte opp til 2-ukers screeningsfase og en 12-ukers run-in fase med introduksjon og titrering av insulin glargin på toppen av metformin + /-TZD.
- Ved slutten av run-in fasen var pasienter med HbA1 c (sentralisert assay) > eller = 7% og <eller = 9% og der midlere fastende SMPG beregnet fra selvmålinger for de 7
- 15 dager før besøke 12 (uke -1) var mindre enn eller lik 126 mg/dl (7,0 mmol/l), ville de gå inn i en 24-ukers dobbelt-blind randomisert behandling periode der lixisenatid ble sammenlignet med placebo (på toppen av insulin glargin + metformin + /-TZD).
- En 3-dagers-sikkerhetsoppfølgingsperiode.
- Maksimal varighet på 39 uker + - 7 dager

20

Valgbarhet

[0042]

Alderskvalifikasjon for studien: 18 år og eldre

Kjønn kvalifisert for studien: Begge

25 Godtar friske frivillige: Nei

Inklusjonskriterier:

[0043] Ved screening

- Pasienter med type 2 diabetes mellitus, som definert av WHO (fastende plasmaglukose $>$ eller $= 7$ mmol/l (126mg/dl) eller 2 timer postprandial plasmaglukose $>$ eller $= 11,1$ mmol/l (200 mg/dl), diagnostisert minst 1 år før screeningsbesøk

5 - I minst 3 måneder: Behandling med en stabil dose metformin $>$ eller $= 1,5$ g/dag eller kombinasjon av stabile doser av metformin $>$ eller $= 1,5$ g/dag med sulfonylurea (SUS) (stoppes på besøk 1) og/eller tiazolidindioner (TZD)

- Glykosylert hemoglobin (HbA1c) $>$ eller $= 7,0$ og $<$ eller $= 10\%$

[0044] Ved slutten av kjøringen i fase og før randomisering:

10 HbA1c $>$ eller $= 7,0$ og $<$ eller $= 9\%$

Gjennomsnittlig fastende selvmonitorert plasmaglukose (SMPG) beregnet fra selvmålinger 7 dager før besøk 12 (uke -1) var mindre enn eller lik 126 mg/dl (7,0 mmol/l)

15 Eksklusjonskriterier:

[0045] Ved screening:

- Graviditet eller amming

- Kvinner i fertil alder uten effektiv prevensjon.

- Type 1 diabetes mellitus

20 - Metformin ikke med en stabil dose på minst 1,5 g/dag i minst 3 måneder før screeningsbesøk.

- Bruk av orale eller injiserbare antidiabetiske eller hypoglycemiske stoffer forskjellige fra metformin, sulfonylurea og tiazolidindioner i løpet av 3 måneder før tidspunktet for screening, bruk av vektreduksjonsmidler dersom de ikke er i en stabil dose i minst 3

25 måneder før screeningsbesøk.

- Historie ved uvitenhet om hypoglykemi.

- Historie ved uforklarlig pankreatitt, kronisk pankreatitt, pankreatektomi, mage/gastrisk kirurgi, inflammatorisk tarmsykdom

- Historie ved metabolsk acidose, inkludert diabetisk ketoacidose innen 1 år før

30 screening

- Hemoglobinopati eller hemolytisk anemi, blod eller plasma produkter transfusjon innen 3 måneder før tidspunktet for screening

- I løpet av de siste 6 måneder før screening: hjerteinfarkt, slag eller hjertesvikt som krever sykehusinnleggelse

35 - Kjent historie med narkotika- eller alkoholmisbruk i løpet av 6 måneder før tidspunktet for screening

- Ukontrollert eller utilstrekkelig kontrollert hypertensjon ved screening med en hvilende systolisk eller diastolisk blodtrykk på henholdsvis > 180 mmHg eller > 110 mmHg,

- Bruk av systemiske glukokortikoider (unntatt topisk applikasjon eller inhalerbare former) i en uke eller mer i løpet av tre måneder før tidspunktet for screening
- Bruk av undersøkende medikamenter i løpet av 3 måneder før screening
- Nedsatt nyrefunksjon definert med serum kreatinin $> 1,4$ mg/dl hos kvinner og $> 1,5$ mg/dl hos menn
- Historie med overfølsomhet overfor insulin glargin eller noen av hjelpestoffene
- Klinisk relevant gastrointestinal sykdom forbundet med langvarig kvalme og oppkast, inkludert (men ikke begrenset til): gastroparese, ustabil (dvs. forverring) og ikke kontrollert (dvs. langvarig kvalme og oppkast) gastroøsofageal reflukssykdom som krever medisinsk behandling, i løpet av 6 måneder før tidspunktet for screening
- Enhver tidligere behandling med lixisenatid (f.eks. deltakelse i en tidligere studie med lixisenatid)
- Allergisk reaksjon for noen GLP-1-reseptoragonist i fortiden (f.eks. exenatid, liraglutid) eller for metakresol

[0046] Ytterligere eksklusjonskriterier under eller på slutten av run-in fasen før randomisering:

- Informert tilbaketrekning av samtykke (pasient som ikke er villig til å fortsette eller ikke klarer å returnere)
- Gjennomsnittlig fastende SMPG beregnet fra selvmålingene 7 dager før besøk 12 (uke -1) var > 126 mg/dl ($7,0$ mmol/l)
- HbA1c målt ved besøk 12 (uke -1) er $<7\%$ eller $> 9\%$, Amylase og/eller lipase > 3 ganger øvre grense for normalområdet ved besøk 12 (uke -1)

[0047] Den ovennevnte informasjonen er ikke ment å inneholde alle hensyn som er relevante for en pasients mulig deltakelse i en klinisk studie.

P a t e n t k r a v

1. Sammensetning for anvendelse ved behandling av diabetes mellitus type 2, karakterisert ved at sammensetningen omfatter

- 5 (a) desPro³⁶Exendin-4 (1-39)-Lys₆-NH₂ og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
(b) insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og
(c) metformin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1, karakterisert ved at
10 desPro³⁶Exendin-4 (1-39)- Lys₆-NH₂ og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav administreres subkutant.

3. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav administreres subkutant.

15 4. Sammensetning for anvendelse ifølge ethvert av kravene 1 til 3, hvori metformin administreres oralt.

5. Sammensetning for anvendelse ifølge hvilken som helst av de foregående krav, karakterisert ved at desPro³⁶Exendin-4 (1-39)-Lys₆-NH₂ og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt administreres ved en add-on behandling for administrering av metformin og insulin glargin.

6. Sammensetning for anvendelse ifølge et av de foregående krav, karakterisert
25 ved at individet som skal behandles er en voksen person.

7. Sammensetning for anvendelse ifølge noen av de foregående krav, karakterisert ved at diabetes mellitus type 2 ikke kontrolleres tilstrekkelig med metformin og insulin alene.

30 8. Sammensetning for anvendelse ifølge krav 7, karakterisert ved at behandling med en dose på minst 1,5 g/dag metformin og av minst 10 enheter/dag av insulin alene i tre måneder ikke tilstrekkelig kontrollerer diabetes mellitus type 2.

9. Sammensetning for anvendelse ifølge et av de foregående krav, karakterisert
35 ved at individet som skal behandles har en HbA1c verdi i området fra 7% til 10% og/eller en fastende plasmaglukose konsentrasjon på minst 7 mmol/l og/eller 2 timer postprandiale plasmaglukose på minst 11,1 mmol/l.

10. En farmasøytisk kombinasjon omfattende

- (a) desPro³⁶Exendin-4 (1-39)-Lys₆-NH₂ og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
- (b) insulin glargin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og
- (c) metformin og/eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5

11. Kombinasjonen ifølge krav 10, karakterisert ved at kombinasjonen er ment for anvendelse ved behandling av diabetes mellitus type 2.

Sekvensliste

<110> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

<120> Fremgangsmåte for behandling av diabetes type 2 omfattende add-on
terapi for insulin glargin og metformin

<130> DE2009/200

<160> 2

<170> PatentIn versjon 3.3

<210> 1

<211> 44

<212> PRT

<213> Kunstig

<220>

<223> AVE0010 (44 AS)

Posisjon 44 (Lys) er amidert

<400> 1

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Leu Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys
35 40

<210> 2

<211> 39

<212> PRT

<213> Kunstig

<220>

<223> Heloderma Suspectum

Posisjon 39 (Ser) er amidert

<400> 2

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35