

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 012**

51 Int. Cl.:

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2009** **E 09175877 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012** **EP 2329848**

54 Título: **Lixisenatide como terapia complementaria a insulina glargina y metformina para tratar diabetes de tipo 2**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2013

73 Titular/es:

**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**SILVESTRE, LOUISE;
SOUHAMI, ELISABETH y
WEI, XIAODAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 398 012 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

Lixisenatide como terapia complementaria a insulina glargina y metformina para tratar diabetes de tipo 2

El objeto de la presente invención es una combinación para usar en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, comprendiendo la combinación

- 5 (a) desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable,
 (b) insulina glargina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable, y
 (c) metformina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable.

10 La metformina es un agente hipoglicémico biguanida usado en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 que no responde a la modificación dietética. La metformina mejora el control glicérico aumentando la sensibilidad a la insulina. La metformina se administra normalmente por vía oral.

La insulina es un polipéptido que tiene 51 residuos de aminoácidos. La insulina consiste en la cadena A que tiene 21 residuos de aminoácidos y la cadena B que tiene 30 residuos de aminoácidos. Las cadenas se unen por 2 puentes disulfuro. Se han usado formulaciones de insulina durante largo tiempo para terapia de diabetes mellitus tipo 1 y 2. Recientemente se han usado derivados de insulina y análogos de insulina.

15 Sin embargo, el control de la diabetes mellitus tipo 2 por la metformina e insulina puede ser insuficiente. Así, en estos pacientes se pueden requerir medidas adicionales para controlar la diabetes mellitus tipo 2.

Un primer aspecto de la presente invención es una combinación para usar en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 que comprende

- 20 (a) desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, lixisenatide) o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable,
 (b) insulina glargina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable, y
 (c) metformina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de (a), (b) y (c) se pueden administrar a un sujeto en necesidad de ello, en una cantidad suficiente para inducir un efecto terapéutico.

25 El compuesto desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, lixisenatide) es un derivado de Exendin-4. AVE0010 se describe como la SEC. de NO. ID.: 93 en el documento WO 01/04156:

- SEC. DE NO. ID.: 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

- SEC. DE NO. ID.: 2 EXENDIN-4 (39 AS)

30 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

Las exendinas son un grupo de péptidos que pueden bajar la concentración de glucosa en sangre. El análogo de Exendin AVE0010 se caracteriza por truncamiento, en la región C-terminal, de la secuencia de Exendin-4 nativa. AVE0010 comprende seis residuos de lisina C-terminales no presentes en Exendin-4.

35 En el contexto de la presente invención, AVE0010 incluye sus sales farmacéuticamente aceptables. El profesional conoce sales de AVE0010 farmacéuticamente aceptables. Una sal preferida, farmacéuticamente aceptable, de AVE0010 usada en la presente invención es acetato.

40 AVE0010 (desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂) o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable se puede administrar por vía parenteral, por ejemplo por inyección subcutánea. Se conocen dispositivos de inyección adecuados, por ejemplo las llamadas "plumas" que comprenden un cartucho que contiene el ingrediente activo, y una aguja de inyección. AVE0010 o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable se puede administrar en una cantidad adecuada, por ejemplo en una cantidad en el intervalo de 10 a 15 µg por dosis o 15 a 20 µg por dosis una vez al día (titulación progresiva de 10 a 15 y a 20 µg/día. 20 µg es la dosis de mantenimiento eficaz).

45 En la presente invención, AVE0010 o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable se puede administrar en una dosis diaria en el intervalo de 10 a 15 µg o en el intervalo de 15 a 20 µg (titulación progresiva de 10 a 15 y a 20 µg/día. 20 µg es la dosis de mantenimiento eficaz). AVE0010 o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable se puede administrar por una inyección diaria.

La insulina glargina (Lantus) es insulina Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) humana. En el contexto de la presente invención, la insulina glargina incluye sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 La insulina glargina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable se puede administrar por inyección (por inyección subcutánea). Se conocen dispositivos de inyección adecuados, por ejemplo las llamadas "plumas" que comprenden un cartucho que contiene el ingrediente activo, y una aguja de inyección. La insulina glargina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable se puede administrar en una cantidad adecuada, por ejemplo en una cantidad de al menos 10 unidades por día (la dosis inicial es 10 unidades; 80 unidades es la máxima dosis posible con la pluma con 1 inyección).

10 En la presente invención, la insulina glargina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable se puede administrar en una dosis diaria de al menos 10 unidades. La insulina glargina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable se puede administrar por una inyección diaria.

En la presente invención, AVE0010 o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable se puede proporcionar en una composición líquida. El profesional conoce composiciones líquidas de AVE0010 adecuadas para administración subcutánea.

15 En la presente invención, la insulina glargina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable se puede proporcionar en una composición líquida. El profesional conoce composiciones líquidas de insulina glargina adecuadas para administración subcutánea.

20 Una composición líquida usada aquí puede tener un pH ácido o un pH fisiológico. Un pH ácido está preferiblemente en el intervalo de pH 1-6,8, pH 3,5-6,8, ó pH 3,5-5. Un pH fisiológico está preferiblemente en el intervalo de pH 2,5-8,5, pH 4,0 a 8,5, ó pH 6,0 a 8,5. El pH se puede ajustar con un ácido diluido farmacéuticamente aceptable (típicamente HCl) o una base diluida farmacéuticamente aceptable (típicamente NaOH).

El pH preferido está en el intervalo de pH 3,5 a 5,0.

La composición líquida puede contener un tampón, tal como un fosfato, un citrato, un acetato. Preferiblemente, puede contener un tampón acetato, en cantidades de hasta 5 µg/mL, hasta 4 µg/mL o hasta 2 µg/mL.

25 La composición líquida usada aquí puede comprender un agente de conservación adecuado. Un agente de conservación adecuado se puede seleccionar de fenol, *m*-cresol, alcohol bencílico y éster de ácido *p*-hidroxibenzoico. Un agente de conservación preferido es *m*-cresol. Sin embargo, la composición líquida preferida no contiene un agente de conservación.

30 La composición líquida usada aquí puede comprender un agente de tonicidad. Un agente de tonicidad adecuado se puede seleccionar de glicerol, lactosa, sorbitol, manitol, glucosa, NaCl, compuestos que contienen calcio o magnesio tales como CaCl₂. La concentración de glicerol, lactosa, sorbitol, manitol y glucosa puede estar en el intervalo de 100 – 250 mM. La concentración de NaCl puede ser hasta 150 mM. Un agente de tonicidad preferido es glicerol.

Además, la composición líquida puede contener L-metionina desde 0,5 µg/mL hasta 20 µg/mL, preferiblemente desde 1 µg/mL hasta 5 µg/mL. Preferiblemente contiene L-metionina.

35 Metformina es el nombre internacional no patentado de 1,1-dimetilbiguanida (CAS Número 657-24-9). En la presente invención, el término "metformina" incluye cualquier sal suya farmacéuticamente aceptable.

40 En la presente invención se puede administrar metformina oralmente. El profesional conoce formulaciones de metformina adecuadas para el tratamiento de la diabetes tipo 2 por administración oral. Se puede administrar metformina en una dosis de al menos 1,5 g/día. Para administración oral, se puede formular metformina en una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido o píldora.

En la presente invención se administra desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable en una terapia complementaria a la administración de metformina e insulina glargina.

45 En la presente invención, los términos "complementario", "tratamiento complementario" y "terapia complementaria" se refieren al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con metformina, insulina glargina y AVE0010. Se puede administrar metformina, insulina glargina y AVE0010 en un intervalo de tiempo de 24 h. La metformina, insulina glargina y AVE0010 se pueden administrar cada uno en una dosificación de una vez al día. La metformina se puede administrar por una vía de administración diferente a la de la insulina glargina y AVE0010. La metformina se puede administrar oralmente, mientras que AVE0010 y la insulina glargina se pueden administrar subcutáneamente.

50 El sujeto a ser tratado por la combinación de la presente invención puede tener una concentración de glucosa en plasma, en ayunas, de al menos 7 mmol/L o/y glucosa en plasma 2 horas posprandial de al menos 11,1 mmol/L. El sujeto puede tener un valor de HbA1c en el intervalo de 7% a 10%.

El sujeto a ser tratado por la combinación de la presente invención puede ser un sujeto adulto. El sujeto puede tener una edad en el intervalo de 18 a 50 años.

La combinación de la presente invención es preferiblemente una combinación para usar en el tratamiento de un sujeto que padece de diabetes tipo 2, donde la diabetes tipo 2 no se controla adecuadamente por tratamiento con metformina e insulina solamente, por ejemplo con una dosis de al menos 1,5 g/día de metformina y una dosis de insulina de al menos 10 unidades, preferiblemente de 15 a 80 U/día durante 3 meses.

5 Otro aspecto de la presente invención es una combinación farmacéutica que comprende:

- (a) desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable,
- (b) insulina glargina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable, y
- (c) metformina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, la combinación de la presente invención es para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2.

10 Otro aspecto de la presente invención es el uso de una combinación que comprende:

- (a) desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable,
- (b) insulina glargina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable, y
- (c) metformina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable.

para la producción de un medicamento para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2.

15 El medicamento comprende desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂, insulina glargina y metformina en formulaciones separadas, como se describe en el presente documento.

La invención se ilustra además por el ejemplo siguiente.

Ejemplo

20 Tratamiento, de 24 semanas, de diabetes tipo 2 con lixisenatide (AVE0010) como terapia complementaria a insulina glargina y metformina

El tema del ejemplo es un estudio multicéntrico aleatorio, controlado con placebo, de grupos paralelos con dos brazos, con un periodo de tratamiento doble ciego de 24 semanas para valorar la eficacia y seguridad de Lixisenatide en pacientes con diabetes tipo 2 insuficientemente controlada con insulina glargina y metformina.

Objetivos primarios de estudio

25 El objetivo primario de este estudio es evaluar los efectos en el control glicémico de lixisenatide en comparación con el placebo y como un tratamiento complementario a la insulina glargina y metformina durante un periodo de 24 semanas.

Objetivos secundarios de estudio

Los objetivos secundarios son:

- 30 • Evaluar los efectos de lixisenatide (AVE0010) sobre el porcentaje de pacientes que llegan a <7% de HbA1c y < ó = 6,5% de glucosa en plasma (en ayunas, posprandial durante una prueba de exposición alimentaria, perfiles de 7 puntos auto-monitorizados), peso corporal, dosis de insulina glargina.
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de lixisenatide como tratamiento complementario a la insulina glargina y metformina.
- 35 • Evaluar el impacto de lixisenatide en la satisfacción con el tratamiento usando el Cuestionario de Satisfacción con Tratamiento de la Diabetes (estado) (DTSQs) en los países participantes donde se valida.

<u>Enfermedad</u>	<u>Intervención</u>	<u>Fase</u>
Diabetes mellitus tipo 2	Fármaco: lixisenatide (AVE0010) Fármaco: placebo Fármaco: insulina glargina (HOE901)	Fase III

Tipo de estudio: Intervención

40 Diseño de estudio: tratamiento, aleatorio, doble ciego (sujeto, enfermero, investigador, evaluador de resultados), control con placebo, asignación paralela, estudio de eficacia.

Medidas de resultados primarios:

- Cambio de hemoglobina glicada (HbA1c) (periodo de tiempo: 24 semanas, denominado problema de seguridad: no)

Medidas de resultados secundarios:

- 5 • Porcentaje de pacientes con HbA1c < 7%, \leq 6,5% (periodo de tiempo: 24 semanas, denominado problema de seguridad: no)
- Cambio de glucosa en plasma posprandial (periodo de tiempo: 24 semanas, denominado problema de seguridad: no)
- Cambio de glucosa en plasma, en ayunas (periodo de tiempo: 24 semanas, denominado problema de seguridad: no)
- 10 • Cambio de perfiles de Glucosa en Plasma Auto-monitorizada (SMPG) de 7 puntos (periodo de tiempo: 24 semanas, denominado problema de seguridad: no)
- Cambio de peso corporal (periodo de tiempo: 24 semanas, denominado problema de seguridad: no)
- Cambio de dosis de insulina glargina (periodo de tiempo: 24 semanas, denominado problema de seguridad: no)
- 15 • Porcentaje de pacientes que requieren terapia de rescate durante el periodo doble ciego (periodo de tiempo: 24 semanas, denominado problema de seguridad: no)
- Cambio de puntuación de la satisfacción con el tratamiento (cuestionario DTSQ, periodo de tiempo: 24 semanas, denominado problema de seguridad: no)

Registro Estimado:

<u>Brazos</u>	<u>Intervenciones asignadas</u>
Lixisenatide: Tratamiento experimental de 24 semanas con lixisenatide una vez diariamente además de insulina glargina (ambos inyectados por la mañana a menos de 1 hora antes del desayuno) y metformina (al menos 1,5 g/día)	Fármaco: disolución de lixisenatide (AVE0010) para inyección subcutánea Fármaco: disolución de insulina glargina (HOE901) para inyección subcutánea
Placebo: Tratamiento de 24 semanas con Placebo Comparador una vez diariamente además de insulina glargina (ambos inyectados por la mañana a menos de 1 hora antes del desayuno) y metformina (al menos 1,5 g/día)	Fármaco: disolución de placebo para inyección subcutánea Fármaco: disolución de insulina glargina (HOE901) para inyección subcutánea

20 Descripción Detallada

El estudio comprenderá 3 periodos:

- Un periodo de selección de hasta 14 semanas, que incluye una fase de selección de hasta 2 semanas y una fase de pre-inclusión de 12 semanas con introducción y valoración de insulina glargina además de metformina +/-TZDs.
- 25 • Al final de la fase de pre-inclusión, los pacientes cuya HbA1c (ensayo centralizado) es $> \leq$ 7% y $< \leq$ 9% y cuya SMPG media en ayunas calculada a partir de auto-medidas durante los 7 días previos a la visita 12 (semana -1) es inferior o igual a 126 mg/dl (7,0 mmol/l) se incluirán en un periodo de tratamiento de 24 semanas doble ciego aleatorio para comparar lixisenatide con placebo (además de insulina glargina + metformina +/-TZDs).
- Un periodo de seguimiento, de seguridad de 3 días.

Máxima duración de 39 semanas \pm 7 días.

30 Elegibilidad

- Edades Elegibles para el Estudio: 18 años o mayores
- Géneros Elegibles para el Estudio: Ambos
- Acepta Voluntarios Sanos: No

Criterios de inclusión:

En la selección

- 5 • Pacientes con diabetes mellitus tipo 2, como se define por la WHO (glucosa en plasma en ayunas ≥ 7 mmol/L (126 mg/dL) o glucosa en plasma 2 horas posprandial $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL), diagnosticados al menos 1 año antes de la visita de selección.
- Durante al menos 3 meses: tratamiento con una dosis estable de metformina $\geq 1,5$ g/día o combinación de dosis estables de metformina $\geq 1,5$ g/día con sulfonilureas (SUs) (a suspender en la visita 1) y/o tiazolidindionas (TZDs).
- Hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 7,0$ y $< 10\%$.
- 10 Al final de la fase de pre-inclusión y antes de la aleatorización:
 - HbA1c $\geq 7,0$ y $< 9\%$.
 - El promedio de Glucosa en Plasma Auto-monitorizada (SMPG) en ayunas calculado a partir de las auto-medidas durante los 7 días antes de la visita 12 (semana -1) es inferior o igual a 126 mg/dl (7,0 mmoles/l).

Criterios de exclusión:

15 En la selección:

- Embarazo o lactancia.
- Mujeres de gestación potencial con ningún método contraceptivo eficaz.
- Diabetes mellitus tipo 1.
- 20 • Metformina no en una dosis estable de al menos 1,5 g/día durante al menos 3 meses antes de la visita de selección.
- Uso de agentes antidiabéticos o hipoglicémicos orales o inyectables distintos de metformina, sulfonilurea y tiazolidinedionas en los 3 meses anteriores al momento de seleccionar, uso de fármacos de pérdida de peso si no es a una dosis estable durante al menos 3 meses antes de la visita de selección.
- Historial de inadvertencia de hipoglicemia.
- 25 • Historial de inexplicada pancreatitis, pancreatitis crónica, pancreatectomía, cirugía de estómago/gástrica, enfermedad intestinal inflamatoria.
- Historial de acidosis metabólica, incluyendo cetoacidosis diabética a menos de 1 año antes de la selección.
- Hemoglobinopatía o anemia hemolítica, transfusión de productos sanguíneos o de plasma en los tres meses anteriores al momento de la selección.
- 30 • En los últimos 6 meses anteriores a la selección: historial de infarto de miocardio, apoplejía, o fallo cardíaco que requiere hospitalización.
- Historial conocido de abuso de drogas o alcohol en los 6 meses anteriores al momento de selección.
- Hipertensión incontrolada o controlada inadecuadamente en el momento de la selección con una presión sanguínea sistólica o diastólica en reposo > 180 mm Hg o > 110 mm Hg, respectivamente.
- 35 • Uso de glucocorticoides sistémicos (excluyendo aplicación tópica o formas inhaladas) durante una semana o más en los 3 meses anteriores al momento de selección.
- Uso de cualquier fármaco de investigación en los tres meses anteriores a la selección.
- Discapacidad renal definida con creatinina en suero $> 1,4$ mg/dL en mujeres y $> 1,5$ mg/dL en hombres.
- Historial de hipersensibilidad a la insulina glargina o a cualquier excipiente.
- 40 • Historial clínicamente relevante de enfermedad gastrointestinal asociada a náuseas y vómitos prolongados, que incluye (pero no se limita a): gastroparesis, enfermedad de reflujo gastroesofágico inestable (es decir, agravación) y no controlada (es decir, náuseas y vómitos prolongados) que requiere tratamiento médico, en los 6 meses anteriores al momento de selección.

- Cualquier tratamiento previo con lixisenatide (por ejemplo, participación en un estudio previo con lixisenatide).
- Reacción alérgica a cualquier agonista del receptor GLP-1 en el pasado (por ejemplo, exenatida, liraglutida) o a metacresol.

Criterios adicionales de exclusión durante o al final de la fase de pre-inclusión antes de la aleatorización:

- 5
- Retirada del consentimiento informado (paciente que no está dispuesto a continuar o no regresa).
 - La SMPG promedio en ayunas calculada a partir de auto-medidas durante los 7 días antes de la visita 12 (semana -1) es > 126 mg/dl (7,0 mmol/l).
 - La HbA1c medida en la visita 12 (semana -1) es < 7% ó > 9%.
 - Amilasa y/o lipasa > 3 veces el límite superior del intervalo normal de laboratorio en la visita 12 (semana -1).
- 10 La información anterior no se destina a contener todas las consideraciones relevantes a una participación potencial de pacientes en un ensayo clínico.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Sanofi-Aventis Deutschland GMBH

- 15 <120> Método de tratamiento de diabetes tipo 2 que comprende terapia complementaria a insulina glargina y metformina.

<130> DE2009/200

<160> 2

<170> Patentin versión 3.3

<210> 1

- 20 <211> 44

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> AVE0010 (44 AS)

- 25 La posición 44 (Lys) está amidada.

<400> 1

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

- 30 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 Lys
35 40

<210> 2

<211> 39

- 35 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

ES 2 398 012 T3

<223> Heloderma Suspectum

La posición 39 (Ser) está amidada.

<400> 2

5

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

10

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

REIVINDICACIONES

1. Una combinación para usar en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, comprendiendo la combinación:
 - (a) desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable,
 - (b) insulina glargina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable, y
 - (c) metformina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable.
2. La combinación para usar según la reivindicación 1, donde desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable se administra subcutáneamente.
3. La combinación para usar según la reivindicación 1 ó 2, donde la insulina glargina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable se administra subcutáneamente.
4. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la metformina se administra oralmente.
5. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable se administra en una terapia complementaria a la administración de metformina e insulina glargina.
6. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el sujeto a ser tratado es un sujeto adulto.
7. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la diabetes mellitus tipo 2 no se controla adecuadamente con metformina e insulina solamente.
8. La combinación para usar según la reivindicación 7 donde el tratamiento durante tres meses con una dosis de al menos 1,5 g/día de metformina y de al menos 10 unidades/día de insulina solamente, no controla adecuadamente la diabetes mellitus tipo 2.
9. La combinación para usar según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el sujeto a ser tratado tiene un valor de HbA1c en el intervalo de 7% a 10% o/y una concentración de glucosa en plasma, en ayunas, de al menos 7 mmol/L o/y glucosa en plasma 2 horas posprandial de al menos 11,1 mmol/L.
10. Una combinación farmacéutica que comprende
 - (a) desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable,
 - (b) insulina glargina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable, y
 - (c) metformina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable.
11. La combinación de la reivindicación 10, donde la combinación es para uso en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2.
12. Uso de una combinación de
 - (a) desPro³⁶Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable,
 - (b) insulina glargina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable, y
 - (c) metformina o/y una sal suya farmacéuticamente aceptable,
 para la producción de una composición farmacéutica para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2.