

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 803**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/57** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 15/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2008 PCT/GB2008/000397**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2008 WO08096122**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2008 E 08702057 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2117554**

54 Título: **Progesterona para la prevención de nacimiento prematuro**

30 Prioridad:

**06.02.2007 US 888480 P**  
**19.09.2007 US 973667 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.01.2017**

73 Titular/es:

**COLUMBIA LABORATORIES (BERMUDA)  
LIMITED (100.0%)  
CANON'S COURT 22 VICTORIA STREET PO BOX  
HM1179  
HAMILTON HM12, BM**

72 Inventor/es:

**CREASY, GEORGE**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 596 803 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

Progesterona para la prevención de nacimiento prematuro

5 **Campo de la invención**

La presente invención describe un método para tratar o evitar el nacimiento prematuro espontáneo en mujeres embarazadas al mismo tiempo que mejora la salud neonatal. Más en concreto, la invención describe un método de tratar o evitar el inicio de un parto prematuro que da lugar a un nacimiento prematuro administrando a una mujer embarazada una cantidad de progesterona que es suficiente para prolongar la gestación retardando el acortamiento o el borramiento de su cérvix. Además, la invención describe un método de tratar o evitar el inicio de un parto prematuro al mismo tiempo que disminuye la mortalidad y/o la morbilidad neonatales administrando a una mujer embarazada sintomática de cérvix corto una cantidad efectiva de progesterona para retardar el parto y para disminuir la mortalidad y/o la morbilidad neonatales.

15 **Antecedentes de la invención**

Es sabido en general que las mujeres embarazadas que experimentan un nacimiento prematuro espontáneo (NPE) comienzan con un parto antes de término (que también se denomina aquí de forma intercambiable "parto prematuro") y empiezan a tener contracciones regulares que hacen que su cérvix comience a abrirse o hacerse más delgado (llamado dilatación y borramiento) y ablandar antes de llegar aproximadamente a las 37 semanas de gestación. Si una mujer da a luz a un bebé antes de las 37 semanas, se llama típica y convencionalmente un nacimiento prematuro y el bebé se considera prematuro.

25 El nacimiento prematuro sigue siendo uno de los problemas más serios en obstetricia, con enorme impacto en los bebés, sus familias, y nuestra sociedad. Según un reciente estudio publicado por el Instituto de Medicina, la incidencia del nacimiento prematuro ha aumentado 33% desde 1981, y cada año aproximadamente 500.000 mujeres dan a luz prematuramente en los Estados Unidos solamente, ocasionando un costo anual de 26 miles de millones de dólares por nacimiento prematuro al sistema sanitario nacional. Se ha referido recientemente que los nacimientos prematuros tienen lugar en 15% de los embarazos en el mundo desarrollado y 12,7% de todos los nacimientos en los Estados Unidos en 2006 y 12,4% de todos los nacimientos en los Estados Unidos en 2004. Véase, por ejemplo, el uso de progesterona para reducir el nacimiento prematuro, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion N° 291, Vol. 102, N° 5, Noviembre 2003, páginas 1115-1116; Hamilton, B.E., Annal Summary of Vital Statistics: 2005, Pediatrics, Vol. 119, N° 2, febrero 2007, páginas 345-360.

35 Se considera que un nacimiento prematuro antes de las 32 semanas de gestación representa un riesgo sumamente alto de morbilidad y mortalidad. Además, se ha hallado que un nacimiento prematuro entre las 32 y 36 semanas de gestación es especialmente alarmante porque gran número de niños están en peligro. Los alumbramientos prematuros suponen 60-70% de la mortalidad infantil, y son una causa primordial de los gastos en atención sanitaria tanto en el período perinatal como durante toda la vida de los bebés supervivientes. Los recientes avances en la atención obstétrica y neonatal moderna han conducido a una mayor supervivencia infantil; sin embargo, el 55% de los recién nacidos con peso al nacer sumamente bajo (< 1000 g) o los nacidos muy prematuros (< 28 semanas) que sobreviven a la infancia media muestran evidencia de deterioro cognitivo, educacional y de comportamiento clínicamente significativo.

45 Aproximadamente el 20%-30% de los nacimientos prematuros son el resultado de una decisión del médico de provocar el parto por razones maternas o fetales. El resto de los nacimientos prematuros es espontáneo, por lo general después del inicio de parto prematuro o la rotura de las membranas. Se han identificado varios factores de riesgo de parto prematuro, que incluyen: gestación multifetal, stress materno, infección sistémica e intrauterina, raza, y estado socioeconómico. Según el Preterm Prediction Study, una historia de parto prematuro espontáneo anterior es un fuerte indicador de posterior nacimiento prematuro, originando un nacimiento antes de las 23-27 semanas un aumento del riesgo 11 veces superior. Por desgracia, sin embargo, los métodos de determinación de riesgo que sólo utilizan factores de riesgo históricos tienen una sensibilidad inaceptablemente baja y escaso valor predictivo. Completar la determinación de riesgo basada en la historia con tecnología, específicamente una determinación ultrasonográfica del cérvix, mejora la sensibilidad y la especificidad. La identificación por ultrasonido del acortamiento cervical está correlacionada con un aumento logarítmico del riesgo de nacimiento prematuro. Véase Iams y colaboradores, The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery, N. Engl. J. Med. 1996; 334: 567-572.

60 De los bebés prematuros supervivientes, muchos sufren dificultades a lo largo de toda la vida, como parálisis cerebral, retraso mental, enfermedad pulmonar crónica, déficits auditivo y de visión, y problemas de aprendizaje. Cuanto más maduro es un bebé al nacer, más probable es que sobreviva y menos probable es que tenga problemas relacionados con la salud. Los bebés prematuros nacidos entre 34 y 37 semanas son por lo general relativamente sanos. Sin embargo, si una mujer da a luz antes de las 34 semanas, aumentan los riesgos de efectos adversos para la salud y/o las complicaciones médicas.

65

Es sabido en general que la longitud del cérvix de una mujer es una buena indicación de si una mujer embarazada experimentará parto prematuro y nacimiento prematuro. Los médicos comprueban rutinariamente la longitud del cérvix de una mujer en la primera visita prenatal, de modo que puedan supervisar los cambios de la longitud cervical a medida que el embarazo siga su curso. Si el cérvix de una mujer es más corto a la mitad del embarazo, significa que el cérvix comienza a borrarse (adelgazar), y es una buena indicación de que la mujer tiene un riesgo más alto de nacimiento prematuro.

El acortamiento cervical, y, en cierto grado, características como la historia previa de nacimientos prematuros, la edad, la etnicidad, el índice de masa corporal (IMC) y la cirugía cervical, son factores de riesgo conocidos convencionalmente relacionados con el nacimiento prematuro. Los datos corroboran una relación inversa entre longitud cervical y nacimiento prematuro. En un estudio prospectivo de 2915 mujeres que investigó la relación entre longitud cervical corta y nacimiento prematuro, los investigadores hallaron que incluso una pequeña disminución de la longitud cervical entre la 24ª y 28ª semanas de gestación estaba asociada con un riesgo incrementado de nacimiento prematuro (RR 2,03; 95% CI, 1,28-3,22). Véase Iams y colaboradores, The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery, N. Engl. J. Med. 1996; 334: 567-572. A las 24 semanas, en comparación con mujeres cuya longitud cervical era superior a percentil 75 del normal, las mujeres que tenían una longitud cervical de percentil 25 (< 3,0 cm) tenían un riesgo relativo de nacimiento prematuro de 3,79 (95% CI, 2,32-6,19); las de percentil 10 (< 2,6 cm) tenían un riesgo relativo de 6,19 (95% CI, 3,84-9,97); las de percentil 5 (< 2,2 cm) tenían un riesgo relativo de 9,49 (95% CI, 5,95 a 15,15); y las de percentil 1 (< 1,3 cm) tenían un riesgo relativo de 13,99 (95% CI, 7,89 a 24,78). Id. Otros estudios han determinado que la supervisión de la longitud cervical puede contribuir a la identificación de mujeres en un riesgo incrementado de nacimiento prematuro recurrente. Véase Spong, C., Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth, American College of Obstetricians and Gynecologists, Vol. 110, Nº 2, parte 1, Agosto 2007, páginas 407-408.

No hay actualmente ninguna terapia aprobada para evitar los nacimientos prematuros en los Estados Unidos. Véase Institute of Medicine Report on Preterm Birth, 2006. La práctica médica actual para tratamientos preventivos relativos a cérvix corto en las primeras etapas de gestación implica tratamientos mecánicos/quirúrgicos. Por ejemplo, el cerclaje cervical es un procedimiento quirúrgico donde el cérvix se cose o cierra con puntos de sutura, evitando así físicamente que el cérvix se acorte o adelgace prematuramente. Los puntos de sutura se quitan después, de ordinario aproximadamente la semana 37, para permitir la dilatación normal del cérvix durante el parto. Por desgracia, los efectos adversos típicos asociados con los procedimientos de cerclaje cervical incluyen riesgo de contracciones prematuras, distocia cervical (incapacidad del cérvix de dilatar normalmente durante el parto), infecciones cervicales, y otros riesgos generalmente asociados con los procedimientos quirúrgicos. Además, hay controversia acerca de la efectividad del cerclaje en el tratamiento de cérvix corto. Varios estudios recientes indican que este tratamiento quirúrgico no es mejor que el placebo. Aunque es sabido que la longitud cervical, específicamente el acortamiento cervical, está correlacionada con el nacimiento prematuro, no se conoce actualmente ninguna intervención no quirúrgica que sea eficaz. Véase Spong, C., páginas 407-408. Es decir, actualmente no hay ningún tratamiento médico aceptado para el factor de riesgo de parto y nacimiento prematuros denominado "cérvix corto".

Se ha abogado por la administración de progesterona para la prevención de nacimiento prematuro en algunas mujeres consideradas como de alto riesgo, aunque el enfoque primario ha sido en pacientes con historia anterior de nacimiento prematuro. La eficacia de la progesterona administrada por vía vaginal para la prevención de nacimiento prematuro en mujeres en riesgo especialmente alto de parto prematuro, en particular mujeres que experimentan acortamiento cervical, dista mucho de ser concreta y es en gran parte desconocida. O'Brien y colaboradores, por ejemplo, determinaron que el tratamiento profiláctico con gel de progesterona vaginal no reduce efectivamente la frecuencia de nacimiento prematuro recurrente en mujeres de alto riesgo seleccionadas por un historial de nacimiento prematuro espontáneo. Como indica el Committee on Obstetric Practice del American College of Obstetricians and Gynecologists en la publicación "Use of Progesterone to Reduce Preterm Birth", American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion Nº 291, Vol. 102, Nº 5, Noviembre 2003, páginas 1115-1116, la formulación de progesterona ideal es, sin embargo, desconocida.

Da Fonseca y colaboradores (Am. J. Obstet. Gynecol., Vol. 188, Nº 2, 2003, páginas 419-424) describe el uso de supositorio de progesterona vaginal (100 mg) para retardar el parto en un grupo de mujeres embarazadas en riesgo de nacimiento prematuro. Las mujeres de alto riesgo en randomización en el ensayo clínico descrito por da Fonseca se caracterizaban por nacimiento prematuro previo (90,3%), malformación uterina (5,6%) o cérvix incompetente (4,1%).

O. Rust y colaboradores (Am. J. Obstet. Gynecol., Vol. 195, Nº 6, Suppl. S, 2006, página S112, Sumario 345 de 27th Annual Meeting of the Society of Maternal-Fetal Medicine) describe el uso efectivo de 17P por inyección intramuscular en mujeres embarazadas con cérvix corto (< 2,5 cm) para el retardo de parto prematuro.

El uso de progesterona para el tratamiento de todas las mujeres en riesgo de nacimiento prematuro carece de soporte no cualificado actualmente. Varios autores han expresado la necesidad de ensayos randomizados, adecuadamente diseñados, en poblaciones más grandes para identificar la formulación y la dosis de progesterona ideales, y demostrar una disminución de nacimientos prematuros antes de 37 semanas y una reducción de la

morbilidad y mortalidad perinatales. Véase, por ejemplo, Dodd y colaboradores, Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth, Cochrane Database Syst Rev 2006.

5 Aunque hay mucho debate sobre el uso de progesterona con relación al nacimiento, específicamente con relación al período de gestación, hay poca, o nula, técnica convencional que analice los efectos en poblaciones neonatales en base a tratamientos para la prevención del nacimiento prematuro. El metaanálisis de ensayos randomizados en los que participan mujeres reveló que puede haber una reducción del riesgo de nacimientos prematuros de menos de 37 semanas y 34 semanas. Dodd, J.M. y colaboradores, Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth (Review), the Cochrane collaboration, John Wiley Sons, Ltd, 2006, páginas 1-36. Es importante, sin embargo, que no había diferencia estadísticamente significativa en la aparición de muerte perinatal entre mujeres a las que se administró progesterona y a las que se administró placebo. Dodd, J.M. y colaboradores, páginas 4-5. De hecho, no se reportan diferencias relativas a resultados neonatales entre los grupos de placebo y progesterona. Dodd, J.M. y colaboradores, páginas 4-5; Mackenzie, R. y colaboradores, Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Journal of Obstetrics and Gynecology, 194, 2006, páginas 1234-42.

20 Un estudio proporcionó información acerca de la prolongación del embarazo y la morbilidad del niño. Lam, F. y colaboradores, Evaluation of pregnancy prolongation index (PPI) as a measure of success of obstetric interventions in the prevention of preterm birth and associated morbidities, Journal of Obstetrics and Gynecology, 192, 2005, 2047-54. Sin embargo, este estudio no proporcionó datos experimentales comparativos entre grupos de tratamiento y grupos de control. Además, este estudio no se refería al uso de progesterona para tratamiento o profilaxis de nacimiento prematuro. En último término, este estudio se limitaba a examinar la salud neonatal simplemente en función de la edad gestacional en el momento de parto más bien que como consecuencia de un agente de tratamiento/profiláctico.

25 Así, se necesita un método de tratar o evitar el inicio de parto prematuro y el nacimiento prematuro resultante en mujeres embarazadas que tienen cérvix corto, sin los efectos adversos para la salud que suelen estar asociados con los métodos actualmente conocidos. Además, más allá del enfoque en la salud de la madre que da a luz, tiene que haber un fuerte enfoque en, y una intervención para, mejorar el resultado neonatal. Es decir, el nacimiento prematuro está asociado con alta morbilidad y mortalidad perinatal; y la supresión del parto prematuro no ha estado asociada convencionalmente con mejorados resultados del bebé. La técnica convencional no muestra ningún beneficio directo para la salud del neonato. Por lo tanto, se necesita en la técnica un tratamiento y/o profilaxis para mejorar la salud natal, en particular neonatal, para nacimientos que tienen lugar antes de término.

### 35 **Resumen de la invención**

La presente invención se refiere a un medicamento para uso en el tratamiento o la prevención del inicio de parto prematuro y el posterior nacimiento prematuro en una mujer embarazada con cérvix corto de 1,0 cm a 3,0 cm, donde el medicamento incluye progesterona y se formula para administrar una dosis de entre 90 mg y 250 mg de progesterona con el fin de minimizar el acortamiento del cérvix, y donde el medicamento se formula para administración por vía vaginal o intravaginal.

45 La progesterona se administra preferiblemente como un gel vaginal, como un supositorio vaginal, como crema vaginal, o una forma de dosis sólida vaginal (tal como una tableta), o por medio de un dispositivo de administración insertado en la vagina, tal como un aro cervical u otros dispositivos conocidos en general en la técnica.

50 La presente invención también mejora la salud neonatal, es decir, la morbilidad y/o la mortalidad, de los nacidos de mujeres con longitud cervical corta a mitad del embarazo. Los neonatos nacidos de mujeres que reciben tratamiento y/o profilaxis de progesterona se caracterizan por menor morbilidad y mortalidad neonatales, menor número de días en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), menor probabilidad de ingreso en la UCIN, o su combinación, en comparación con bebés nacidos de madres a quienes no se les proporcionó una cantidad efectiva de progesterona durante la gestación. En realizaciones preferidas, la progesterona se administra como un gel vaginal. En otras realizaciones adicionales, la progesterona se administra a diario comenzando aproximadamente en la 18ª a la 22ª semana de gestación hasta aproximadamente la 37ª semana de gestación, preferiblemente durante aproximadamente de 14 a 19 semanas.

60 En otras realizaciones de la presente invención, la progesterona se administra a una mujer embarazada cuyo cérvix tiene una longitud superior a aproximadamente 1,0 cm y más preferiblemente superior a 1,5 cm, donde la progesterona se administra a una mujer embarazada cuyo cérvix tiene una longitud que es menor o igual a aproximadamente 3,0 cm, preferiblemente inferior a 2,8 cm e incluso más preferiblemente inferior a 2,5 cm.

65 En las realizaciones de la presente invención, la progesterona administrada puede ser de cualquier fuente, incluyendo natural o sintética. En una realización preferida, la progesterona se administra mediante un sistema de administración de medicamento que incluye progesterona, un polímero de ácido policarboxílico entrecruzado, hinchable en agua, soluble en agua, y al menos un adyuvante.

En una realización preferida, la progesterona se administra a diario por vía vaginal. Sin embargo, la administración puede ser tan infrecuente como semanal o tan frecuente como 4 veces al día, dependiendo de las características de la formulación. Preferiblemente, la progesterona se administra comenzando aproximadamente en la 18<sup>a</sup> a la 22<sup>a</sup> semana de gestación hasta aproximadamente la 37<sup>a</sup> semana de gestación, o durante aproximadamente de 14 a 19 semanas, dependiendo de la edad gestacional al inicio del tratamiento y la fecha del parto. En otra realización, la progesterona se administra comenzando aproximadamente en la 16<sup>a</sup> semana de gestación hasta aproximadamente la 37<sup>a</sup> semana de gestación, o durante aproximadamente 21 semanas. En otras realizaciones, la progesterona se administra comenzando aproximadamente al tiempo de una prueba de embarazo positiva hasta aproximadamente la 37<sup>a</sup> semana de gestación, o comenzando aproximadamente en la 2<sup>a</sup> a la 4<sup>a</sup> semana de gestación, durante aproximadamente de 33 a 35 semanas.

La progesterona se administra preferiblemente a una mujer embarazada comenzando tan pronto como el inicio de la gestación y cuyo cérvix tiene una longitud superior a aproximadamente 1,0 cm. Más preferiblemente, la progesterona se administra a una mujer embarazada comenzando tan pronto como el inicio de la gestación y cuyo cérvix tiene una longitud de al menos aproximadamente 1,0 cm y a lo sumo inferior o igual a 2,5 cm o 3,0 cm.

La composición según la presente invención proporciona una cantidad de progesterona que es suficiente para minimizar o retardar el acortamiento o el borramiento del cérvix, y posiblemente el ablandamiento y la dilatación.

## 20 Breve descripción de los dibujos

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes por la descripción que se ofrece ahora, con referencia a las figuras anexas, que muestran, a modo de ejemplo, posibles realizaciones de la invención.

25 La figura 1 es una tabla que incluye datos base relativos a participantes en un estudio que compara la eficacia de la progesterona en el tratamiento de nacimientos prematuros en grupos de placebo y de tratamiento, según una realización de la invención.

30 La figura 2 es una tabla que ilustra el perfil de las participantes en el ensayo, según una realización de la invención.

La figura 3 es una tabla de datos de participantes con un cérvix corto de menos de 2,8 cm, según una realización de la invención.

35 La figura 4 es una tabla que incluye datos de longitud cervical en la semana 28 para participantes en los grupos de placebo y de tratamiento, según una realización de la invención.

Las figuras 5a y 5b ilustran una curva de tiempo de parto para participantes en los grupos de placebo y de tratamiento con progesterona, según una realización de la invención.

40 La figura 6 es una curva de tiempo de parto para participantes con una longitud cervical base inferior o igual a 3,2 cm, según una realización de la invención.

La figura 7 es una curva de tiempo de parto para participantes con una longitud cervical base de más de 3,2 cm, según una realización de la invención.

45 La figura 8 es una curva de tiempo de parto para participantes que tienen una longitud cervical base inferior o igual a 3,0 cm, según una realización de la invención.

50 La figura 9 es una curva de supervivencia, que evalúa el parto prematuro hasta 37 semanas para participantes con una longitud cervical de inferior o igual a 3,0 cm, según una realización de la invención.

La figura 10 es una curva de tiempo de parto para participantes que tienen una longitud cervical de menos de 2,8 cm, según una realización de la invención.

55 La figura 11 es una tabla que resume los resultados de nacimiento prematuro en participantes en el estudio con una longitud cervical de menos de 2,8 cm al enrolamiento, según una realización de la invención.

La figura 12 es una tabla que resume los resultados neonatales en participantes con una longitud cervical de menos de 2,8 cm en base, según una realización de la invención.

60 Las figuras 13a-e presentan gráficos que ilustran resultados de bebés en pacientes de placebo y de tratamiento con una longitud cervical base  $\leq 3,0$  cm, según una realización de la presente invención.

65 Y las figuras 14a-e presentan gráficos que ilustran resultados de bebés en pacientes de placebo y de tratamiento con una longitud cervical base  $\leq 2,8$  cm, según una realización de la presente invención.

**Descripción detallada de las realizaciones preferidas**

La materia que no queda abarcada por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención actualmente reivindicada.

5 En general, no se conoce en el campo de la obstetricia administrar progesterona a una mujer embarazada con un  
 10 cervix corto o borrado al objeto de afectar a la dilatación y el borramiento cervicales con el fin de tratar o evitar el  
 inicio de parto prematuro y el nacimiento prematuro. En particular, y a nuestro buen saber y entender, no hay  
 literatura u otras publicaciones que describan o sugieran que se puede administrar progesterona a una mujer  
 embarazada con un cervix corto para prolongar la gestación minimizando el acortamiento o el borramiento del  
 cervix, y posiblemente el ablandamiento y la dilatación.

15 La presente invención se refiere a un medicamento para uso en el tratamiento o la prevención del inicio de parto  
 prematuro y posterior nacimiento prematuro en una mujer embarazada con un cervix corto de 1,0 cm a 3,0 cm,  
 donde el medicamento incluye progesterona y se formula para administrar una dosis de entre 90 mg y 250 mg de  
 progesterona con el fin de minimizar el acortamiento del cervix, y donde el medicamento se formula para  
 administración por vía vaginal o intravaginal.

20 La composición según presente invención se refiere a mejorar la salud neonatal cuando se administra a mujeres  
 embarazadas que tienen cervix corto o borrado. En realizaciones preferidas, el uso de progesterona disminuye la  
 morbilidad y/o la mortalidad de neonatos nacidos de mujeres embarazadas sintomáticas con una longitud cervical  
 acortada. En algunas variaciones, los neonatos, cuya madre fue tratada con progesterona, exhiben al menos una  
 25 de: 1) una disminución de días en la unidad de cuidados intensivos neonatales ("UCIN") y 2) menor proporción  
 porcentual de ingreso en la UCIN, (es decir, una reducción del porcentaje de bebés ingresados en la UCIN). Los  
 neonatos nacidos de mujeres a las que se administró progesterona durante el embarazo también exhiben menores  
 incidencias de enfermedad y trastornos neonatales, tal como síndrome de dificultad respiratoria (SDR), hemorragia  
 intraventricular, enterocolitis necrotizante, sepsis, y muerte, en comparación con neonatos a cuya madre no se  
 30 administró progesterona durante el embarazo. Esta evidencia es indicativa de la menor tasa de morbilidad e indica  
 que menos bebés enferman por tratamiento y/o profilaxis de la madre embarazada que tiene síntomas de cervix  
 corto con progesterona. Según esta invención, el tratamiento y la profilaxis de madres que exhiben síntomas de  
 cervix corto incrementa la salud clínica del neonato resultante y disminuye la frecuencia de nacimientos a o antes de  
 37 semanas de gestación.

35 Realizaciones de la presente invención sugieren que el uso de progesterona en pacientes con cervix corto produce  
 una reducción significativa de los nacimientos prematuros (NPE) de menos de o igual a 32 semanas de gestación  
 y/o una mejora significativa de los resultados infantiles seleccionados. Además, las realizaciones sugieren que las  
 mujeres que tienen una longitud cervical corta, preferiblemente de menos de 3,0 cm, y más preferiblemente de  
 menos de 2,8 cm, se benefician de la terapia con progesterona como una estrategia de intervención NPE.

40 En el sentido en que se usa aquí, el término "prematuro" describe en general la gestación humana que termina en  
 nacimiento antes de 37 semanas. Consiguientemente, "prematuro" abarca nacimientos que tienen lugar a menos de  
 35 semanas o menos o igual a 32 semanas de gestación. Además, otra definición de parto prematuro incluye la  
 dilatación y/o el borramiento del cervix, que se detecta por examen digital, asociado con contracciones uterinas  
 persistentes antes de 37 semanas de gestación. En algunas realizaciones aquí explicadas, parto prematuro se  
 45 define como 6 o más contracciones uterinas por hora acompañadas de cambio cervical documentado, dilatación  
 cervical superior a 2 cm, borramiento cervical superior a 80%, o cambio documentado de borramiento cervical  
 superior a 50%.

50 En el sentido en que se usa aquí, cervix corto indica una longitud cervical de más de 1,0 a 3,5 cm, preferiblemente  
 de más de 1,0 a 3,0 cm, más preferiblemente de más de 1,0 a 2,5 cm, e incluso más preferiblemente más de 1,0 a  
 2,0 cm. Un cervix de menos de 1,0 cm se describe de ordinario como un "cervix ultracorto" y es clínicamente  
 distinguible de "cervix corto". La identificación y el diagnóstico clínicos de mujeres embarazadas que tienen cervix  
 corto lo entenderán los expertos en la técnica, y pueden incluir métodos como examen sonográfico y examen clínico,  
 por ejemplo.

55 En el sentido en que se usa aquí, neonatal abarca niños de aproximadamente 6 meses de edad o menos,  
 preferiblemente de aproximadamente 3 meses de edad o menos, más preferiblemente de aproximadamente 2  
 meses de edad o menos, e incluso más preferiblemente aproximadamente de 1 mes de edad o menos. En algunas  
 realizaciones, neonatal se usa abarcando perinatal, preferiblemente el período después del nacimiento.

60 En el sentido en que se usa aquí, el resultado neonatal (que aquí se denomina de forma intercambiable "salud  
 neonatal") se mide por las incidencias de mortalidad y morbilidad, prevalencia, y estados clínicos. Por ejemplo, la  
 salud puede estar directamente correlacionada con el peso del bebé. La salud también puede estar inversamente  
 relacionada con la incidencia de ingreso en cuidados especiales (es decir, UCIN) al nacer, la duración de la  
 65 permanencia neonatal en hospital al nacer, la incidencia de SDR, la incidencia de hemorragia intraventricular, la  
 incidencia de enterocolitis necrotizante, la incidencia de sepsis, y la incidencia de muerte neonatal. Los expertos en

la técnica pueden usar otras medidas de morbilidad.

El término “cantidad farmacéuticamente efectiva” (también denominada aquí de forma intercambiable “una cantidad efectiva”) tiene su significado usual en la técnica, es decir, una cantidad de un producto farmacéutico que es capaz de inducir una respuesta in vivo y/o clínica que facilita la gestión, la profilaxis o la terapia. Este término puede abarcar cantidades terapéuticas o profilácticas efectivas, o ambas. En el sentido en que se usa aquí, el término “adecuado” significa idóneo para uso en mamíferos, preferiblemente humanos, y para los fines farmacéuticos aquí descritos.

El término “tratamiento” o “tratar” significa cualquier tratamiento de una enfermedad o patología en un mamífero, incluyendo: evitar o proteger contra la enfermedad o patología, es decir, hacer que las síntomas clínicos no se desarrollen; inhibir la enfermedad o patología, es decir, detener o suprimir el desarrollo de síntomas clínicos; y/o aliviar la enfermedad o patología, es decir, produciendo la regresión de síntomas clínicos. En algunas realizaciones, el término “tratamiento” o “tratar” incluye mejorar las síntomas, curar o curación, y evitar el desarrollo de una enfermedad dada.

El término “profilaxis” se entiende como un elemento de “tratamiento” para abarcar tanto “prevenir” como “suprimir”, en el sentido en que se define aquí. Los expertos en la técnica entenderán que, en medicina humana, no siempre es posible distinguir entre “prevenir” y “suprimir” dado que el último evento o eventos inductivos pueden ser desconocidos, latentes, o el paciente no es examinado hasta bien después de la aparición del evento o eventos.

Sin quedar vinculados a ninguna teoría, se considera que, de todos los nacimientos prematuros, las mujeres que tienen cérvix corto suponen aproximadamente 20-30%. La presente invención ha descubierto por sorpresa e inesperadamente que la población de mujeres que sufren cérvix corto entre mujeres susceptibles, predispuestas, o asociadas con la incidencia de nacimiento prematuro, es sensible al tratamiento, profilaxis y/u otra terapia con progesterona durante el embarazo para evitar los nacimientos prematuros, o para reducir su incidencia. Es interesante que ha habido mucho debate en la técnica con relación al uso de progesterona para reducir la incidencia de nacimiento prematuro. Las figuras 5a y 5b de esta solicitud sugieren que no hay diferencias en el período de gestación entre una población de mujeres embarazadas tratadas que reciben progesterona y una población de control que recibe placebo, donde las mujeres de ambos grupos tienen una longitud cervical base media de más de 3,2 cm. Las figuras 6 y 7 muestran que la población respondiente de pacientes con cérvix corto (véase la figura 6) se oculta en la población total de resultados (véase las figuras 5a y 5b) y que las pacientes de la población con cérvix más largo (véase la figura 7) no presentan ningún efecto de la progesterona similar a la población general (véase las figuras 5a y 5b). Es decir, la probabilidad de no dar a luz prematuramente en el término es en general similar entre los dos grupos. De hecho, estadísticamente, los resultados están tan ocultos que la técnica anterior no espera los resultados que hemos logrado.

Sin embargo, un examen de esta población de cérvix corto (por ejemplo, la longitud cervical es inferior o igual a 3,0 cm, como se representa en la figura 8, indica que las mujeres que reciben progesterona tienen una mayor probabilidad de dar a luz más tarde durante el término del embarazo que las mujeres que reciben placebo. En la figura 9, los bebés nacidos de mujeres a las que se les administró progesterona tienen una mayor posibilidad de supervivencia que los bebés nacidos de mujeres que reciben placebo debido a una reducción de los nacimientos prematuros. Véase las figuras 10, 11 y 12. Se han hallado resultados similares en mujeres que tienen longitudes cervicales de menos de 2,8 cm.

La progesterona administrada según la presente invención puede ser molécula de progesterona de cualquier fuente, incluyendo natural o sintética.

En una realización preferida, la progesterona se administra mediante un sistema de administración de medicamento que incluye progesterona, un polímero de ácido policarboxílico entrecruzado, hinchable en agua, soluble en agua, y al menos un adyuvante.

En una realización preferida, la progesterona se administra a diario, por vía vaginal. Sin embargo, la administración puede ser tan infrecuente como semanal o tan frecuente como 4 veces al día, dependiendo de las características de la formulación, incluyendo la concentración y las vías de administración. Preferiblemente, la progesterona se administra comenzando aproximadamente en la 18ª a la 22ª semana de gestación hasta aproximadamente la 37ª semana de gestación, o durante aproximadamente de 14 a 19 semanas, dependiendo de la edad gestacional al inicio del tratamiento y la fecha del parto. En otra realización, la progesterona se administra comenzando aproximadamente en la 16ª semana de gestación hasta aproximadamente la 37ª semana de gestación, o durante aproximadamente 21 semanas. En otras realizaciones, la progesterona se administra comenzando aproximadamente al tiempo de una prueba de embarazo positiva hasta aproximadamente la 3ª semana de gestación, o comenzando aproximadamente en la 2ª a 4ª semana de gestación, durante aproximadamente 33 a 35 semanas.

La progesterona se administra preferiblemente a una mujer embarazada comenzando tan pronto como el inicio de la gestación y cuyo cérvix tiene una longitud superior a aproximadamente 1,0 cm, o más preferiblemente superior a 1,5

cm. Más preferiblemente, la progesterona se administra a una mujer embarazada comenzando tan pronto como el inicio de la gestación y cuyo cérvix tiene una longitud de al menos aproximadamente 1,0 cm y a lo sumo inferior o igual a 3,0 cm o inferior o igual a 2,5 cm en realizaciones más preferibles.

5 La concentración de progesterona es de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 50%, preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 40%, más preferiblemente de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 30%, incluso más preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, y aún más preferiblemente de aproximadamente 6% a aproximadamente 15%. En las realizaciones más preferidas, la concentración de progesterona es de aproximadamente 7% a aproximadamente 9%.

10 En algunas realizaciones, la cantidad y la concentración de la progesterona tiene que ser suficiente para permanecer en el sujeto para realizar profilaxis o tratamiento, por ejemplo durante aproximadamente 1 hora o más, preferiblemente más de aproximadamente 2 horas, incluso más preferiblemente más de 6 horas, aún más preferiblemente más de aproximadamente 12 horas, aún más preferiblemente más de aproximadamente 24 horas, y muy preferiblemente más de aproximadamente 36 horas.

15 En algunas realizaciones, la progesterona se suministra en solución, tal como un aceite u otro vehículo adecuado como entenderán los expertos en la técnica. Otros métodos de administración, como cápsulas a base de aceite y supositorios, también están disponibles en algunas realizaciones. En supositorios, se puede usar cualquier ligante y/o vehículo tradicional, por ejemplo, uno o más polialcalen glicoles o triglicéridos; tales supositorios se pueden formar a partir de mezclas conteniendo el ingrediente activo preferiblemente en el rango de aproximadamente 0,5% a 10%, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 2%.

20 Realizaciones de la presente invención administran la progesterona tantas veces por día como sea necesario para que sea efectiva para evitar y/o tratar nacimientos prematuros, es decir, retardar el parto y aumentar la gestación, preferiblemente más o igual a 37 semanas. En algunas variaciones de estas realizaciones, la dosis de progesterona es de 1 a 4 veces al día. Los expertos en la técnica entenderán que la frecuencia de administración por día varía según la concentración y la cantidad de progesterona administrada. Por ejemplo, los sistemas de administración de 25 90 mg de progesterona a 8% se administran preferiblemente una vez al día. En otras realizaciones, se administran 200 mg de progesterona de 2 a 4 veces al día.

30 Algunas realizaciones de la presente invención administran la progesterona conjuntamente con o en una composición que tiene un vehículo bioadhesivo farmacéuticamente aceptable que incluye un polímero carboxílico entrecruzado. Algunas variaciones de estas realizaciones incluyen un polímero de ácido policarboxílico hinchable en agua, que, a la administración, proporciona niveles en tejido locales directos y eficacia sin niveles en sangre perjudiciales del agente de tratamiento.

35 Las composiciones de la presente invención son útiles para administración vaginal. La ruta vaginal de administración se elige debido a su potencial de mayor satisfacción de la paciente en comparación con una dosis intramuscular, y para mayor eficacia mediante la administración mejorada de medicamento a los tejidos deseados. Se ha hallado que las formulaciones bioadhesivas de la invención realizan administración vaginal local de niveles de progesterona locales útiles, evitando al mismo tiempo los niveles que originan efectos colaterales indeseables. La administración vaginal también evita problemas de metabolismo de primer paso, por ejemplo, proporciona un primer efecto de paso uterino, y la administración directa al útero permite concentraciones sistémicas inferiores del medicamento.

40 En realizaciones preferidas, la progesterona se administra en una formulación de progesterona bioadhesiva para aplicación vaginal que consta de un gel a base de policarbófilo que contiene 8% (p/p) de progesterona. En las realizaciones más preferidas, la progesterona se administra como gel de progesterona a 8% y placebo, que se puede obtener fácilmente como Prochieve® o Replens®, fabricados por Columbia Laboratories, Inc., NJ. En algunas realizaciones, la progesterona se administra en un aplicador de plástico prellenado desechable, de un solo uso, que 45 administra la dosis de 1,125 g de gel conteniendo 90 mg de progesterona. Realizaciones de la presente invención administran progesterona según la Patente de Estados Unidos número 5.543.150 a partir de la Solicitud de Patente de Estados Unidos número 08/122.371, que se incorpora aquí en su totalidad.

50 La composición descrita de la presente invención puede ser usada en unión con otros métodos de evitar y/o tratar el nacimiento prematuro y/o cérvix corto en mujeres embarazadas, tal como cerclaje quirúrgico, administración de composiciones complementarias/suplementarias tales como antibióticos, indometacina, y composiciones poliméricas, por ejemplo. Consiguientemente, la presente invención es adecuada para terapia de combinación.

## 60 Ejemplos

La presente invención se ilustra mejor con los ejemplos siguientes. Aunque los resultados del estudio muestran que la progesterona puede ser administrada efectivamente a mujeres embarazadas que tienen longitudes de cérvix base de entre aproximadamente 1,0 cm y 8,0 cm para tratar o evitar la disminución de la longitud cervical durante la gestación, y así tratar o evitar el inicio de parto prematuro y el nacimiento prematuro, los ejemplos siguientes muestran una eficacia incrementada en subgrupos concretos de mujeres con un cérvix corto como el definido en las



reivindicaciones.

Ejemplo 1a. Ensayo randomizado, a doble ciego, controlado con placebo de los efectos de la progesterona en el nacimiento prematuro

A la luz de la técnica actual, se realizó un estudio para examinar los efectos de la progesterona en el parto prematuro y el nacimiento prematuro en mujeres con historia de un nacimiento prematuro previo. Los datos base para el estudio se exponen en la figura 1. Los participantes en el estudio fueron 611 mujeres embarazadas evaluables, de las que se seleccionaron 308 para un grupo de tratamiento y otras 302 para un grupo de placebo. La selección, categorización y descomposición de los dos grupos se esboza en el diagrama de flujo de la figura 2. El estudio era un ensayo prospectivo, randomizado, controlado con placebo, a doble ciego, multicentro, en embarazadas con alto riesgo de nacimiento prematuro espontáneo. Las participantes en el estudio se clasificaron de 16 0/7 y 22 6/7 semanas de edad gestacional. Las participantes se randomizaron a medicamento o placebo de 18 0/7 a 22 6/7 semanas.

Las participantes que cumplían los criterios del estudio fueron seleccionados por el investigador entre 18 0/7 y 22 6/7 semanas y recibieron gel vaginal de progesterona o placebo envasado de forma idéntica, numerado secuencialmente en una relación de 1:1. Para el tamaño de bloque variable se usó un procedimiento SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, Estados Unidos de América) para generar un programa de randomización estratificado por lugar de estudio y por criterios de inclusión (nacimiento prematuro anterior o cérvix corto). Quintiles, Inc. (Kansas City, MO, Estados Unidos de América) generó las secuencias de randomización, que se le suministraron confidencialmente a la compañía envasadora. La asignación de tratamiento se ocultó mediante un proceso de envasado y etiquetado idéntico realizado por Aptuit, Inc. (Mount Laurel, NJ, Estados Unidos de América). Las pacientes del estudio, los proveedores de cuidados obstétricos, los investigadores del estudio, los coordinadores del estudio y los supervisores del estudio no conocían el estado de exposición (progesterona o placebo) de las pacientes de estudio.

Una vez randomizadas, las participantes iniciaron el tratamiento con el medicamento de estudio asignado y administrado a diario hasta 37 semanas de edad gestacional, desarrollo de rotura prematura de membranas, o parto. Las participantes fueron randomizadas a una relación de 1:1 para recibir PROCHIEVE® 8% (gel de progesterona natural 90 mg administrado vaginalmente) o gel vaginal placebo. Todas las mujeres realizaron autosoficación a diario de su medicación de estudio asignada, PROCHIEVE® (progesterona) o placebo.

Ejemplo 1b. Seguimiento relativo al ensayo randomizado, a doble ciego, controlado con placebo de los efectos de progesterona en nacimiento prematuro

Los datos presentados en este ejemplo proporcionan un examen adicional de los datos presentados en el ejemplo 1a. El objetivo de este ensayo era determinar si la administración profiláctica de progesterona vaginal reduce el riesgo de nacimiento prematuro en mujeres con una historia de nacimiento prematuro espontáneo.

Este ensayo era un ensayo randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, multinacional en el que participaron y se randomizaron 659 mujeres embarazadas con historia de nacimiento prematuro espontáneo solo. Entre 18 0/7 y 22 6/7 semanas de gestación, las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a tratamiento una vez al día con gel vaginal de progesterona a 8% o placebo hasta el parto, 37 semanas de edad gestacional, o desarrollo de rotura prematura de membranas (PROM). El resultado primario era nacimiento prematuro a  $\leq 32$  semanas de gestación. El análisis estadístico se hizo en base al principio de intento de tratamiento.

Las mujeres embarazadas eran elegibles para participar en el ensayo si tenían entre 18 y 45 años de edad con una edad gestacional estimada de entre 16 0/7 y 22 6/7 semanas, y tenían una historia de nacimiento prematuro espontáneo único entre 20 0/7 y 35 0/7 semanas de gestación en la paridad inmediatamente precedente confirmada por revisión de registros médicos del nacimiento prematuro cualificante. Las pacientes también tenían que entender inglés o un idioma local común, firmar voluntariamente un impreso de consentimiento informado, demostrar que entendían la finalidad del estudio, y estar de acuerdo en su participación en el protocolo de estudio.

Las pacientes eran excluidas del ensayo si tenían una historia de reacción adversa a la progesterona o cualquier componente presente en el medicamento de tratamiento; habían recibido tratamiento con progesterona dentro de 4 semanas anteriores a la participación; o estaban siendo tratadas actualmente por un trastorno epiléptico, trastorno psiquiátrico, o hipertensión crónica en enrolamiento. También fueron excluidas del ensayo las pacientes que tenían una historia de fallo cardíaco congestivo agudo o crónico, fallo renal, o diabetes mellitus no controlada; una trastorno hepático activo; infección por VIH con un recuento CD4  $< 350$  células/mm<sup>3</sup> y que precisaban múltiples agentes antivirales; una placenta previa o placenta baja que requiriese precauciones vaginales; una historia o sospecha de malignidad de mama o tracto genital; una historia o sospecha de enfermedad tromboembólica; o una enfermedad de Müller. Tampoco se incluyeron en el ensayo de investigación pacientes que estaban enroladas o lo habían estado previamente en otro estudio de investigación dentro de 1 mes anterior a la selección para este estudio. También se limitó la participación en el ensayo a pacientes si el embarazo presente era complicado por una anomalía fetal principal o un trastorno cromosómico conocido, o se trataba de una gestación multifetal. Las pacientes con cerclaje

cervical colocado, o las que intentaban que se les colocase uno durante el embarazo actual, quedaron excluidas de la participación en el estudio, así como las que tenían signos de rotura prematura de membranas, sangrado vaginal, amnionitis, o parto prematuro al enrolarse. Finalmente, no se incluyeron en el estudio las pacientes que no podían o no querían seguir los procedimientos del estudio o tenían un alumbramiento prematuro cualificante producido sin parto prematuro.

El medicamento de estudio se envasó y etiquetó según el esquema de randomización 1:1 proporcionado por Quintiles, Inc (Kansas City, MO, Estados Unidos de América). Se usó un procedimiento SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, Estados Unidos de América) para tamaño de bloque variable para generar el programa de randomización estratificado por lugar de estudio. Treinta y tres de los 53 centros completaron al menos 1 bloque randomizado que suponía el 92% de las pacientes enroladas. El medicamento de estudio (gel de progesterona a 8% Prochieve®) y placebo (Replens®) fueron suministrados por Columbia Laboratories, Inc. (Livingston, NJ, Estados Unidos de América). A las pacientes se les pidió que se autoadministrasen el aplicador de gel vaginal completo aproximadamente a la misma hora cada día, preferiblemente por la mañana. Las pacientes recibieron un suministro para 2 semanas del tratamiento asignado al tiempo de la randomización, y en cada visita de estudio a las dos semanas siguientes. En cada visita tenían que llevar todos los suministros de medicamento en todos los centros de estudio, y observancia de la medicación del estudio se determinó a partir de los envases vacíos devueltos y los no usados. La observancia porcentual se evaluó como duración total del tratamiento: (aplicadores totales usados/días de dosis totales) x 100. Los días de dosis totales se definieron como el intervalo desde el enrolamiento hasta la fecha de rotura de membranas de parto prematuro, la fecha de nacimiento prematuro sin rotura de membranas, o la gestación de 37 0/7 semanas.

La aparición de eventos adversos se indagó en la visita de cada 2 semanas en todos los centros preguntando si el paciente tenía quejas o problemas. Las participantes recibieron un suministro de medicamento adicional para 1 semana al iniciarse el tratamiento para el caso de que no pudiesen acudir a la cita siguiente programada regularmente. El medicamento preparado del estudio es una formulación de progesterona bioadhesiva para aplicación vaginal que consta de un gel a base de policarbófilo que contiene 8% (p/p) de progesterona. Un aplicador de plástico prellenado desechable, de un solo uso, administra la dosis de 1,125 g de gel conteniendo 90 mg de progesterona. El placebo era Replens®, el sistema de administración bioadhesiva sin la progesterona.

El investigador o el coordinador del estudio seleccionó a participantes con una historia documentada de nacimiento prematuro espontáneo de entre 16 0/7 y 22 6/7 semanas de gestación. La edad gestacional se basó en el último período menstrual de la paciente y se correlacionó con un algoritmo de biometría por ultrasonido. Cada paciente se sometió al menos a un examen por ultrasonido antes de la randomización para confirmar la edad gestacional y excluir anomalías importantes del feto, y una exploración transvaginal para determinar la longitud del cérvix. Las participantes que cumplían los criterios del estudio fueron seleccionadas por el investigador entre 18 0/7 y 22 6/7 semanas para recibir medicación de estudio a ciego. Después de la randomización, la paciente inició el tratamiento diario y lo continuó hasta la edad gestacional de 37 0/7 semanas, la aparición de rotura prematura de las membranas, o el nacimiento prematuro. Cada paciente fue evaluada a intervalos de 2 semanas. A las 28 semanas de gestación todas las participantes se sometieron a otra exploración transvaginal por ultrasonido para determinar la longitud cervical.

Las características base eran similares en los dos grupos de tratamiento. La progesterona no disminuyó la frecuencia de nacimiento prematuro en  $\leq 32$  semanas. No hubo diferencia en la edad gestacional media en el parto, la morbilidad o mortalidad del bebé, u otra medición del resultado maternal o neonatal. Los eventos adversos debidos al tratamiento eran similares en los dos grupos.

En base a estos resultados, el tratamiento profiláctico con gel de progesterona vaginal no reduce efectivamente la frecuencia de nacimientos prematuros recurrentes en mujeres de alto riesgo seleccionadas por una historia de nacimiento prematuro espontáneo. Hay que estudiar otros métodos de determinación de riesgo.

Una determinación del número exacto de pacientes preexaminadas en los 53 centros de estudio, incluyendo las oficinas de referencia a estos lugares, no se consideró factible. Se obtuvo una estimación de 1500 participantes preexaminadas consultando los centros de estudio. Se definió un total de 711 mujeres como formalmente seleccionadas (se obtuvo consentimiento informado, pero no se randomizó), y 42 fueron excluidas posteriormente. Las razones más comunes de la exclusión después del consentimiento eran cerclaje planificado, condiciones comórbidas, y no documentar el nacimiento prematuro espontáneo previo en una edad gestacional cualificante. Un total de 669 pacientes se consideraron elegibles para enrolamiento en el estudio, siendo randomizadas 659 en los dos grupos de tratamiento indicado por historia maternal sola (figura 2). Nueve pacientes enroladas en la investigación secundaria planificada de cérvix corto solo y una paciente cualificada fuera de seguimiento antes de la randomización quedaron excluidas del análisis. Las pacientes que tomaron al menos una dosis de medicación de estudio e indicaron una fecha de parto quedaron incluidas en la población de intento de tratamiento. Las pacientes sin fecha de parto se consideraron fuera del seguimiento.

La población ITT de pacientes de nacimiento prematuro previo incluía 309 pacientes en el grupo de progesterona y 302 pacientes en el grupo de placebo. La randomización proporcionó grupos de tratamiento bien adaptados por

edad, etnicidad, y índice de masa corporal (IMC). La paridad, el número de nacimientos prematuros anteriores, y los abortos espontáneos también eran similares. La edad gestacional media ( $\pm$  SD) en randomización era 19,9 ( $\pm$  2,1) y 20,1 ( $\pm$  3,3) semanas para los grupos de progesterona y placebo, respectivamente. Con respecto a la historia de embarazos anteriores, 76,4% de las pacientes de progesterona y 74,5% de las pacientes de placebo tuvieron un nacimiento prematuro espontáneo previo, y 23,6% y 25,5% de las participantes de cada grupo tuvieron dos o más nacimientos prematuros previos, respectivamente.

La tasa de nacimientos prematuros a  $\leq$  32 0/7 semanas de gestación, el resultado primario, no era significativamente diferente; 10,0% (n = 31) en el grupo de progesterona y 11,3% (n = 34) en el grupo de placebo. En el análisis del resultado primario por país/región, no había diferencia significativa entre el país o la región observados. La edad gestacional media al parto era 36,6 semanas para ambos grupos de progesterona y placebo. Las tasas de cumplimiento de la medicación de estudio también eran similares: 96,2% de mujeres en el grupo de progesterona y 96,4% de mujeres en el grupo de placebo.

Otros resultados del estudio tampoco diferían entre los grupos de progesterona y placebo. La tasa de nacimientos prematuros fue 41,7% (n = 129) frente a 40,7% (n = 123), respectivamente, a  $<$  37 0/7 semanas; 22,7% (n = 70) frente a 26,5% (n = 80), respectivamente, a  $\leq$  35 0/7 semanas; y 3,2% (n = 10) frente a 3,0% (n = 9), respectivamente, a  $\leq$  28 0/7 semanas. Las curvas de supervivencia para tiempo de parto se exponen en la figura 5a. Los ingresos por parto prematuro (25,6% con respecto a progesterona frente a 24,8% para placebo), administración de medicaciones tocolíticas, y la administración de terapia corticosteroide antes del parto fueron similares entre los dos grupos. En pacientes ingresadas para tratamiento de parto prematuro, el número de días desde el ingreso hasta el parto fue de 30 para progesterona y 19,6 para placebo (95% CI, -23-2,3). Además, no hubo diferencias en la tasa de rotura prematura de membranas (12,0% frente a 12,6%) o parto con producto muerto/muerte fetal intrauterina (1,6% frente a 1,3%) en los grupos de progesterona y placebo, respectivamente.

El peso medio de los neonatos al nacer en los grupos de progesterona y placebo era similar (2680  $\pm$  710 frente a 2661  $\pm$  738 gm, respectivamente), así como la circunferencia de la cabeza (32,3  $\pm$  3,34 frente a 32,5  $\pm$  3,75 cm, respectivamente). No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento y placebo para los scores APGAR de 1-minuto (score media = 8 para cada) y 5-minuto (score media = 9 para cada), o la tasa de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (17,5% frente a 21,5%). Los casos de síndrome de dificultad respiratoria de neonato (11,0% frente a 11,9%), hemorragia intraventricular de grado 3 o 4 (0,3% frente a 0,3%), y enterocolitis necrotizante (1,0% frente a 1,7%) también eran similares para los grupos de progesterona y placebo. Se observaron anomalías congénitas potencialmente adquiridas en los trimestres segundo o tercero en 2 recién nacidos: 1 caso de subluxación de cadera y estenosis pulmonica en cada grupo. No se incluyeron las anomalías de desarrollo relacionadas con organogénesis de primer trimestre, como hipospadias, dedos extra, y tetralogía de Fallot. Todavía se están recogiendo datos de seguimiento de bebés para 6, 12, y 24 meses de edad y no están disponibles al tiempo de reportar estos resultados.

#### Ejemplo 2. Ensayo randomizado que investiga la eficacia de progesterona vaginal para la prevención de nacimiento prematuro precoz en mujeres con cérvix acortado en la mitad del trimestre

El estudio también incluía a mujeres sin historia de nacimiento prematuro y con cérvix corto al tiempo del enrolamiento. Aunque la población de cérvix corto solamente incluía 9 pacientes, los resultados sugerían un posible efecto de la progesterona con 40% (2/5) de los partos  $\leq$  32 semanas de gestación en placebo y 0 (0/4) partos  $\leq$  32 semanas de gestación en progesterona. Dado que algunas participantes con historia de nacimiento prematuro anterior también tenían cérvix corto, la población de nacimiento prematuro del estudio se dividió en cuartiles en base a la longitud cervical. El cuartil más bajo ( $\leq$  3,2 cm) se combinó con las pacientes de cérvix corto solamente y subdividió secuencialmente y se analizaron los resultados primario y secundario para mujeres con longitudes cervicales de  $\leq$  3,0 cm y  $<$  2,8 cm al tiempo del enrolamiento. Había un número insuficiente de pacientes con longitudes cervicales aún más cortas disponibles para análisis adicional. A efectos del estudio, los criterios relativos a cérvix corto se establecieron en menos de 2,8 cm. Un total de 46 participantes caía dentro de esta categoría, y su demografía y características se exponen en la figura 3.

En general, se identificó una longitud cervical  $<$  2,8 cm en 46 mujeres randomizadas: 19 de 313 recibieron progesterona y 27 de 307 recibieron placebo. Las características base de los dos grupos eran similares. La tasa de nacimiento prematuro a  $\leq$  32 semanas era significativamente inferior para progesterona que para placebo (0% frente a 29,6%,  $P = 0,014$ ). Con progesterona, hubo menos ingresos en la UCIN (15,8% frente a 51,9%,  $P = 0,016$ ) y estancias en UCIN más cortas (1,1 frente a 16,5 días,  $P = 0,013$ ). También hubo una tendencia hacia una menor tasa de síndrome de dificultad respiratoria neonatal (5,3% frente a 29,6%,  $P = 0,060$ ). Se determinó que el gel de progesterona vaginal reduce la tasa de nacimiento prematuro precoz y mejora el resultado neonatal en mujeres con acortamiento cervical a medio trimestre.

El estudio incluía mujeres con historia documentada de nacimiento prematuro espontáneo ( $<$  35 semanas) en un embarazo único en la paridad inmediata precedente independientemente de la longitud cervical, y a mujeres sin historia de nacimiento prematuro pero con acortamiento cervical a medio trimestre ( $\leq$  2,5 cm) en el embarazo actual se les ofreció enrolarse en el estudio a 18 0/7 -22 6/7 semanas de gestación. El reclutamiento se inició en Abril de

2004 y la última paciente dio a luz el 8 de Enero de 2007.

Se excluyó del estudio a mujeres que, antes de la selección, tenían una condición o complicación de embarazo que incrementaba el riesgo maternal o fetal de un resultado adverso, aumentaba significativamente el riesgo de un nacimiento prematuro por indicación médica (no espontáneo), o probablemente daría lugar a falta de observancia o interrupción precoz del estudio. Por lo tanto, se excluyó a mujeres que tenían alguna de las condiciones siguientes: edad < 18 o > 45 años; gestación multifetal; historia de reacción adversa a progesterona o cualquier componente presente en la medicación de tratamiento; tratamiento con progesterona dentro de 4 semanas antes del enrolamiento; o tratamiento actual de un trastorno epiléptico, trastorno psiquiátrico, o hipertensión crónica. También se excluyó del ensayo a pacientes que tenían una historia de fallo cardíaco congestivo agudo o crónico, fallo renal, o diabetes mellitus no controlada; un trastorno hepático activo; una infección por VIH con un recuento CD4 < 350 células/mm<sup>3</sup> y que precisaban múltiples agentes antivirales; una placenta previa o placenta baja y sometidas a precauciones vaginales; una historia de malignidad de mama o del tracto genital; un tromboembolismo; o una enfermedad de Müller. No se incluyeron pacientes que actual o previamente habían participado en otro estudio de investigación en el plazo de un mes antes de la randomización.

También se limitó la participación de pacientes en el ensayo si el embarazo presente era complicado por una anomalía fetal principal o una anomalía cromosómica conocida. Las pacientes con cerclaje cervical, o las que deseaban que se les colocase uno durante el embarazo actual, quedaron excluidas del estudio, así como las que tenían signos de rotura prematura de membranas, sangrado vaginal, amnionitis, o parto prematuro al enrolarse.

Mujeres con una historia de nacimiento prematuro espontáneo en el embarazo anterior independientemente de la longitud cervical o mujeres sin historia de nacimiento prematuro pero con acortamiento cervical a medio trimestre en el embarazo actual fueron seleccionadas por el investigador o el coordinador del estudio entre 16 0/7 y 22 6/7 semanas de gestación. La historia anterior de nacimiento prematuro espontáneo se confirmó por evaluación de los registros médicos de la paciente antes del enrolamiento. La edad gestacional se basó en el último período menstrual de la paciente y se correlacionó con un algoritmo de biometría por ultrasonido. Cada paciente se sometió al menos a un examen por ultrasonido antes de la randomización para confirmar la edad gestacional y excluir anomalías fetales principales, y una exploración transvaginal para determinar la longitud del cérvix. Las participantes que cumplían los criterios del estudio fueron enroladas por el investigador entre 18 0/7 y 22 6/7 semanas y recibieron gel vaginal de progesterona o placebo envasados de forma idéntica, numerados secuencialmente en una relación de 1:1. Se usó un procedimiento SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, Estados Unidos de América) para tamaño de bloque variable para generar un programa de randomización estratificado por lugar de estudio y por criterios de inclusión (nacimiento prematuro anterior o cérvix corto). Quintiles, Inc. (Kansas City, MO, Estados Unidos de América) generó las secuencias de randomización, que se suministraron confidencialmente a la compañía envasadora. La asignación de tratamiento quedó oculta por un proceso de envasado y etiquetado idéntico realizado por Aptuit, Inc. (Mount Laurel, NJ, Estados Unidos de América). Las pacientes de estudio, los proveedores de cuidados obstétricos, los investigadores del estudio, los coordinadores del estudio, y los supervisores de estudio eran ciegos al estado de exposición (progesterona o placebo) de todas las pacientes de estudio.

Después de la randomización, la paciente inició el tratamiento diario y lo continuó hasta la edad gestacional de 37 0/7 semanas, la aparición de rotura prematura de membranas, o parto. Cada paciente fue evaluada a intervalos de 2 semanas. Todas las participantes se sometieron a otra exploración transvaginal por ultrasonido para determinar la longitud cervical a las 28 semanas de gestación.

Antes de iniciar el estudio, se tomaron mediciones base de la longitud cervical de cada participante y se exponen en la figura 1. Durante el estudio, se realizaron mediciones de la longitud cervical por ultrasonido tanto en base como más tarde a las 28 semanas después de un período de 6-10 semanas de dosis. La longitud cervical media de 3,7 cm era la misma para ambos grupos de tratamiento y placebo, y el rango de longitud cervical para todas las participantes era entre 1,1 cm y 7,9 cm. A las 28 semanas gestación, se volvió a medir el cérvix de cada participante y los datos se compararon con los datos base, y se llegó a una conclusión inesperada y sorprendente. Como se representa en la figura 4, la disminución media de la longitud cervical después de 28 semanas para participantes en el grupo de placebo era 0,61 cm, mientras que la disminución media de la longitud cervical en el mismo período de tiempo para los participantes en el grupo de tratamiento (es decir, en el régimen de progesterona) era solamente 0,44 cm. Dado que el valor para el ensayo general era 0,038, los resultados indican que hubo una disminución estadísticamente significativa de la cantidad de acortamiento o el borramiento de la longitud cervical para mujeres en el régimen de progesterona en comparación con mujeres que tomaron placebo.

Los resultados del estudio se ilustran usando curvas Kaplan-Meier como se representa en las figuras 5b-10, examinando el punto final de nacimiento prematuro en el estudio. La figura 5b es una curva del tiempo hasta el parto para todas las pacientes randomizadas. Aunque las curvas para cada grupo en la figura 5b parecen tener un solapamiento sustancial, cuando se descomponen más los resultados para análisis por longitud cervical de la paciente en base, la diferencia del resultado entre los grupos de tratamiento y placebo es claramente visible. Para pacientes que tienen una longitud cervical base inferior o igual a 3,2 cm, (figura 6), inferior o igual a 3,0 cm (figuras 8 y 9), y menos de 2,8 cm (figura 10), las participantes en el grupo de tratamiento mostraron claramente una probabilidad de no parto en un período de gestación más largo en comparación con las participantes del grupo de

placebo. Como se muestra en la figura 7, no se reflejó ninguna diferencia estadísticamente significativa en el resultado entre los grupos de tratamiento y placebo en pacientes con una longitud cervical base superior a 3,2 cm en línea base.

5 Con referencia a la figura 10, que muestra la probabilidad de que pacientes con longitud cervical base inferior a 2,8 cm que sigan sin dar a luz, el grupo de participantes que tenía una longitud cervical de menos de 2,8 cm experimentó una reducción significativa de la frecuencia de nacimiento prematuro. Como se muestra en la figura 10, entre 46 participantes (19 tratadas con progesterona, por ejemplo, progesterona marca Prochieve®, y 27 placebo) la frecuencia de nacimiento prematuro en el grupo de tratamiento era 0%, frente a 29,6% en el grupo de placebo (P = 10 0,014). A los efectos de este estudio, el parámetro de nacimiento prematuro se puso inferior o igual a 32 semanas. La figura 11 incluye una descomposición más detallada del parto en varios puntos de gestación para los grupos de progesterona y placebo, a saber para menos o igual a 37, 35, 32 y 28 semanas. El resultado era marcadamente mejor en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de placebo en cada punto del tiempo. Específicamente, para menos o igual a 37 y menos de 35 semanas, el tratamiento redujo el número de nacimientos prematuros aproximadamente a la mitad, y para menos o igual a 32 e inferior o igual a 28 semanas, no hubo 15 nacimientos prematuros en el grupo de tratamiento, aunque hubo 8 y 3 nacimientos prematuros, respectivamente, en el grupo de placebo.

Los resultados del estudio también revelaron un resultado mejorado de los neonatos nacidos de participantes en el grupo de progesterona, que se muestra en la figura 12. Cuando se administró a mujeres con una longitud cervical < 2,8 cm, la terapia de progesterona redujo el número de ingresos en la UCIN (15,8% frente a 51,9%, P = 0,016) y disminuyó la longitud de la estancia en la UCIN (1,1 frente a 16,5 días, P = 0,013). Hubo tendencia a la reducción del número total de días en hospital de los neonatos (5,8 frente a 18,2 días, P = 0,055) y disminuyó la aparición del síndrome de dificultad respiratoria neonatal (5,3% frente a 29,6%, P = 0,060) con terapia de progesterona.

En el subgrupo de mujeres enroladas con una longitud cervical de < 2,8 cm, se produjeron 2 muertes del feto/bebé en el grupo de placebo ([1] término, murió a los 11 meses de edad, SIDS; [2] 35 semanas de gestación, neumonía de aspiración) y ninguno en el grupo de progesterona vaginal.

En base a los resultados de este estudio, es evidente que la administración progesterona a mujeres embarazadas disminuye efectivamente la cantidad de acortamiento o el borramiento de su cérvix, muy notablemente en mujeres con cérvix corto.

Ejemplo 3. Población con una longitud cervical base de ≤ 2,8 cm

Los datos para un subgrupo de participantes que tienen una longitud cervical base inferior o igual a 2,8 cm se exponen en la tabla 1 siguiente. Los resultados muestran que 8 de las 27 participantes que recibieron el régimen de placebo dieron a luz antes de 32 semanas, mientras que ninguna de las 19 participantes que recibieron el régimen de progesterona dio a luz antes de 32 semanas. Como indica el valor p de dos lados de 0,014 y el 95% CI -0,469, - 40 0,124, los resultados indican el efecto estadísticamente significativo en la reducción de nacimientos antes de 32 semanas por administración de progesterona en comparación con placebo entre una población de mujeres embarazadas con una longitud cervical base de ≤ 2,8 cm. Véanse también las figuras 12 y 14a-e, que proporcionan una comparación entre tratamientos de resultados de pacientes que usaron placebo en función de las pacientes que usaron progesterona Prochieve®.

Tabla 1

		Nacimientos > 32 semanas	Nacimientos ≤ 32 semanas	Total
Grupo de placebo	Número	19	8	27
Grupo de tratamiento	Número	19	0	19
	Total	38	8	46
			Valor p de la prueba exacta de Fisher	0,014
			95% CI	-0,469, -0,124

Ejemplo 4. Población que tiene una longitud cervical base de ≤ 3,0 cm

Los datos para un subgrupo de participantes con una longitud cervical base inferior o igual a 3,0 cm se exponen en la tabla 2 siguiente. Los resultados muestran que 11 de las 58 participantes que recibieron el régimen de placebo dieron a luz a las 32 semanas o antes, mientras que solamente 5 de las 58 participantes que recibieron el régimen de progesterona dieron a luz a las 32 semanas o antes. Estos resultados son significativos según 95% CI y el valor p de dos lados indica una tendencia a la reducción de nacimientos antes de 32 semanas por administración de progesterona en comparación con placebo entre la población de mujeres embarazadas con una longitud cervical base de ≤ 3,0 cm. Véanse también las figuras 13a-e, que proporcionan una comparación entre tratamientos para

## ES 2 596 803 T3

resultados de bebés de pacientes que usaron placebo en función de las pacientes que usaron progesterona Prochieve®.

Tabla 2

5

		Nacimientos > 32 Semanas	Nacimientos ≤ 32 Semanas	Total
Grupo de placebo	Número	47	11	58
Grupo de tratamiento	Número	54	4	58
Total	Total	101	15	116
			Pr ≤ P dos lados	0,094
			95% CI	-0,214, -0,001

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un medicamento para uso en el tratamiento o la prevención del inicio de parto prematuro y el posterior nacimiento prematuro en una mujer embarazada con un cérvix corto de 1,0 cm a 3,0 cm, donde el medicamento incluye progesterona y se ha formulado para administrar una dosis de entre 90 mg y 250 mg de progesterona con el fin de minimizar el acortamiento del cérvix, y donde el medicamento se ha formulado para administración por vía vaginal o intravaginal.
- 10 2. Un medicamento para uso según la reivindicación 1 que tiene forma de un gel vaginal, un supositorio vaginal, un crema vaginal o una forma de dosis sólida vaginal.
3. Un medicamento para uso según alguna de las reivindicaciones precedentes, para administración diaria.
- 15 4. Un medicamento para uso según alguna de las reivindicaciones precedentes, para administración (a) de la 18ª a la 22ª semana de gestación hasta la 37ª semana de gestación; o (b) durante un período de 14 a 19 semanas; o (c) de la 16ª semana de gestación hasta la 37ª semana de gestación; o (d) durante un período de 21 semanas; o (e) desde el tiempo de una prueba de embarazo positiva hasta la 37ª semana de gestación; o (f) desde la 2ª a la 4ª semana de gestación; o (g) durante 33 a 35 semanas.
- 20 5. Un medicamento para uso según la reivindicación 3, para administración dependiendo de la edad gestacional al inicio del tratamiento y la fecha del parto.
- 25 6. Un medicamento para uso según alguna de las reivindicaciones precedentes, que tiene forma de, o se contiene en, un sistema de administración de medicamento incluyendo la progesterona, un polímero de ácido policarboxílico entrecruzado, hinchable en agua, soluble en agua, y al menos un adyuvante.
- 30 7. Un medicamento para uso según alguna de las reivindicaciones precedentes, que se formula para administrar una dosis de 90 mg de progesterona.
- 35 8. Un medicamento para uso según alguna de las reivindicaciones precedentes, que mejora más la morbilidad y mortalidad neonatales en un neonato prematuro esperado por, o posteriormente nacido de, la mujer embarazada con el cérvix corto.
9. Un medicamento para uso según alguna de las reivindicaciones precedentes, destinado a administración en combinación con uno o más compuestos para el tratamiento o la profilaxis del nacimiento prematuro, o con un procedimiento clínico para el tratamiento o la profilaxis del nacimiento prematuro.

ES 2 596 803 T3

Demografía y características de sujetos de pretratamiento					
	Estadística descriptiva	Placebo (N = 302)	Prochieve (N = 309)	Total (N = 611)	
Edad (años)	n	302	308	610	
	Media	27,3	27,1	27,2	
	Desv. est.	5,60	5,82	5,71	
	Media	26,5	25,9	26,2	
	Min-Max	17,9-40,8	16,1-44,2	16,1-44,2	
Raza					
	Caucásica	n(%)	99 (32,8%)	111 (35,9%)	210 (34,4%)
	Afro-americana	n(%)	85 (28,1%)	76 (24,6%)	161 (26,4%)
	Hispánica	n(%)	14 (4,6%)	22 (7,1%)	36 (5,9%)
	Asiática/Islands del Pacífico	n(%)	60 (19,9%)	55 (17,8%)	115 (18,8%)
	Nativa americana	n(%)	1 (0,3%)	0	1 (0,2%)
Otra	n(%)	43 (14,2%)	45 (14,6%)	88 (14,4%)	
Longitud cervical (cm)	n	295	305	600	
	Media	3,7	3,7	3,7	
	Desv. est.	0,90	0,72	0,81	
	Media	3,6	3,7	3,6	
	Min-Max	1,1-7,9	2,0-6,4	1,1-7,9	
Edad gestacional Primera dosis (1)					
	< 18 0/7 semanas	n(%)	21 (7,0%)	25 (8,1%)	46 (7,9%)
	18 0/7 semanas <= 18 6/7 semanas	n(%)	85 (28,1%)	85 (27,5%)	170 (27,8%)
	19 0/7 semanas <= 19 6/7 semanas	n(%)	66 (21,9%)	56 (18,1%)	122 (20,0%)
	20 0/7 semanas <= 20 6/7 semanas	n(%)	39 (12,9%)	53 (17,2%)	92 (15,1%)
	21 0/7 semanas <= 21 6/7 semanas	n(%)	34 (11,3%)	41 (13,3%)	75 (12,3%)
>= 22 0/7 semanas	n(%)	57 (18,9%)	49 (15,9%)	106 (17,3%)	

(1) La edad gestacional a la primera dosis se calcula en base a datos estimados aceptados de confinamiento

Fig. 1



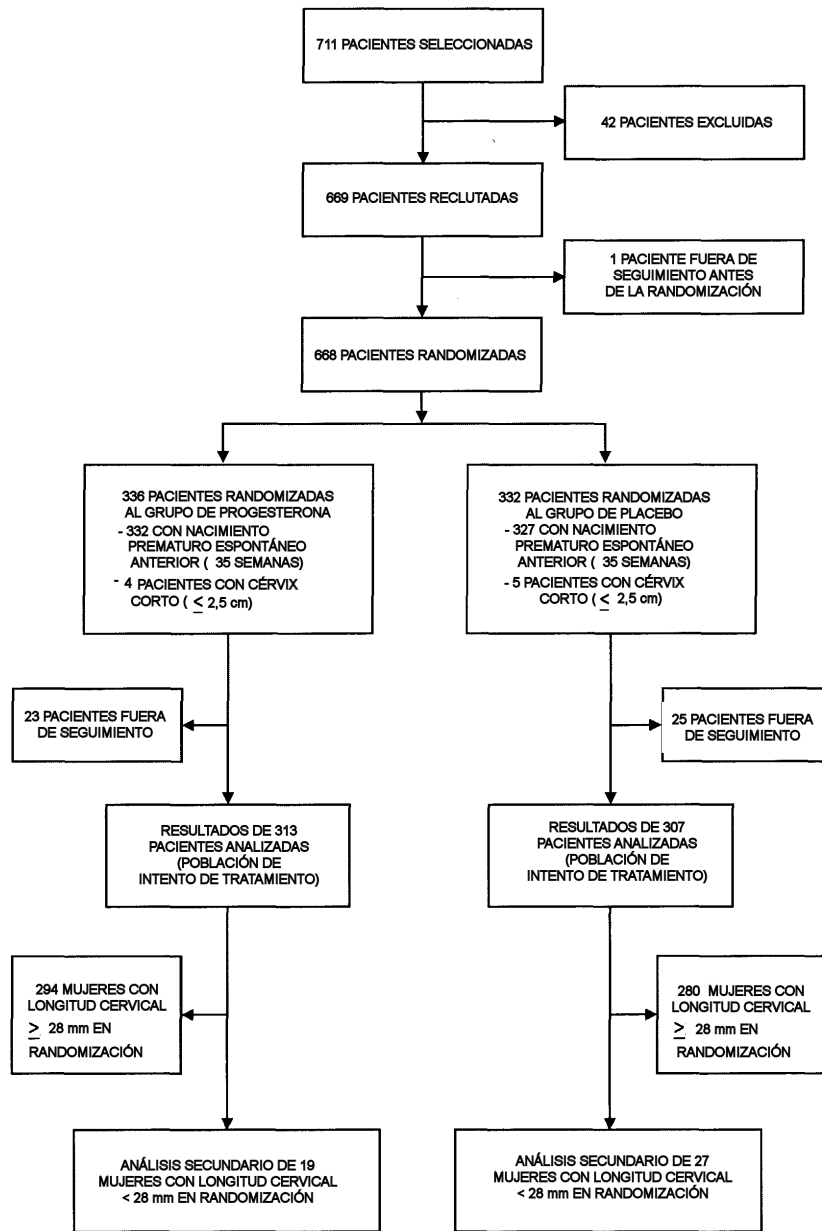


Fig. 2

Características demográficas y obstétricas base de mujeres con cérvix corto (< 28 mm)

	Progesterona (n = 19)	Placebo (n = 27)	Total (n = 46)	Valor P
Edad madre (años) media (DE)	27,4 (4,9)	25,4 (4,8)	26,2 (4,9)	0,18
Raza/Etnicidad, n (%)				
Caucásica	9 (47,4)	10 (37)	19 (41,3)	0,55
Afro-americana	3 (15,8)	11 (40,7)	14 (30,4)	0,10
Hispanica	1 (5,3)	0	1 (2,2)	0,40
Asiática/Islas del Pacífico	0	4 (14,8)	4 (8,7)	0,13
Otra	6 (31,6)	2 (7,4)	8 (17,4)	0,05
Índice de masa corporal (IMC) media (DE)	28,5 (8,3)	26,9 (6,7)	27,6 (7,3)	0,52
Número de partos, media (DE)	1,1 (0,8)	1,6 (1,1)	1,3 (1,0)	0,09
Número de nacimientos prematuros anteriores, media (DE)	1,2 (0,5)	1,4 (0,8)	1,3 (0,7)	0,26
>1 nacimiento prematuro anterior, n (%)	7 (37)	5 (19)	12 (26)	0,80
Cirugía cervical previa, n (%)	3 (16)	6 (22)	9 (20)	0,70
Número de abortos espontáneos anteriores, media (DE)	0,8 (1,4)	0,4 (0,7)	0,6 (1,1)	0,22
Edad gestacional a randomización (semanas) media (DE)	19,9 (2,1)	20,1 (3,3)	20,0 (2,8)	0,98

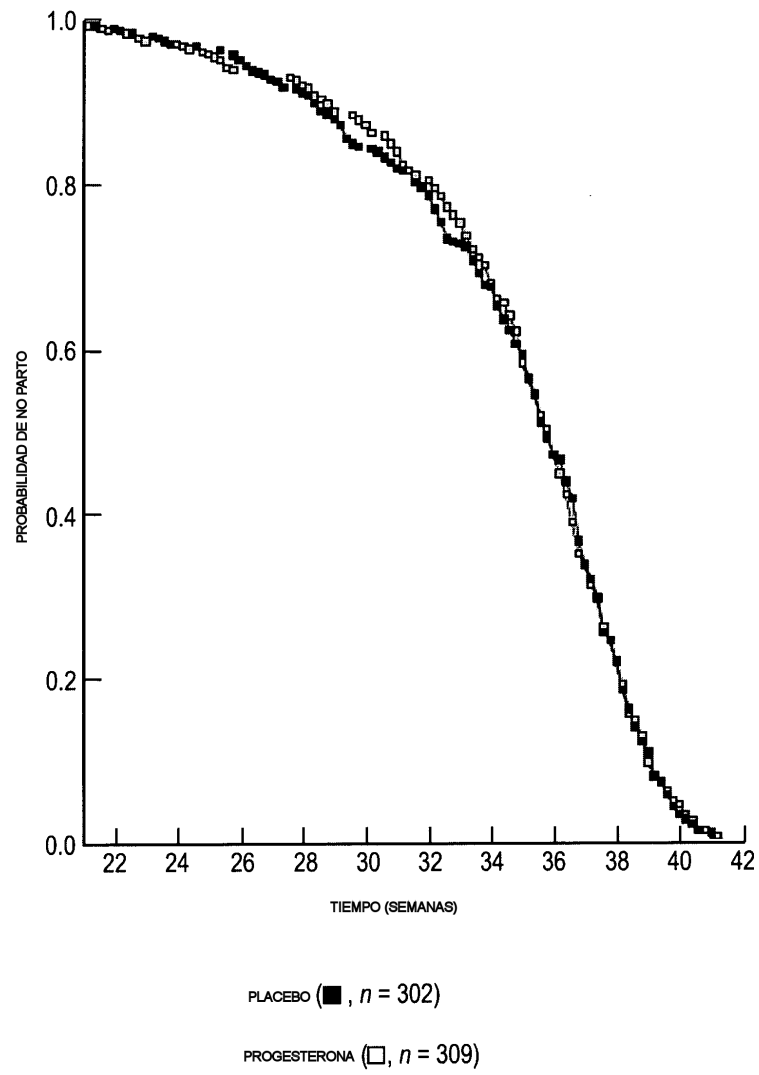
Fig. 3

ES 2 596 803 T3

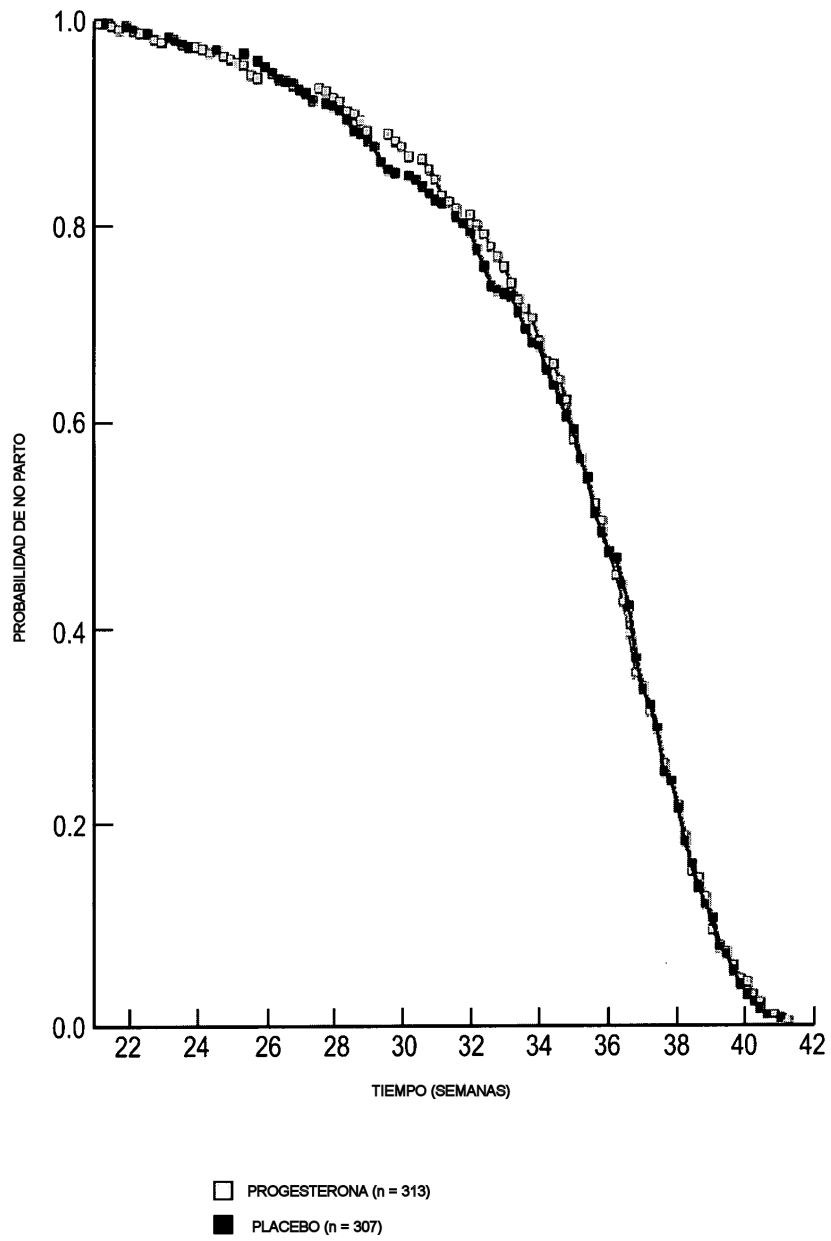
Longitud cervical a semana 28						
Cambio de selección						
Longitud cervical (cm)	Placebo (n=3-2)	Prochieve (N=309)	Placebo	Prochieve	Diferencia	Intervalo de confianza 95%
Semana 28	n	280	274	273		
	Media	3,1	-0,6	-0,5	-0,16	(-0,31, - 0,01)
	D. Est.	0,93	0,90	0,87		
	Media	3,1	-0,5	-0,3		
	Min-Max	0,5-5,9	-3,6-1,9	-3,9-1,7		
Análisis de covarianza (ANCOVA)			Df	Valor p		
Fuente			5	0,349		
Efecto de investigador			1	0,344		
Edad gest. de parto prem. ant. (semanas)			1	0,832		
Edad del sujeto (años)			1	0,015		
Longitud cervical a selección (cm)			1	<0,001		
Índice de masa corporal (kg/m**2)			1	0,960		
Raza			3	0,123		
Grupo de tratamiento			1	0,020		
Semana 28 Cambio de medias de selección ajustadas (LSmeans)		Placebo = -0,61		Prochieve = -0,44		(-0,30, - 0,03)
Vapor P para prueba general de medias brutas		0,038				

NOTA: Valor P de prueba general de medias brutas basado en prueba de t

Fig. 4



**Fig. 5a**



**Fig. 5b**

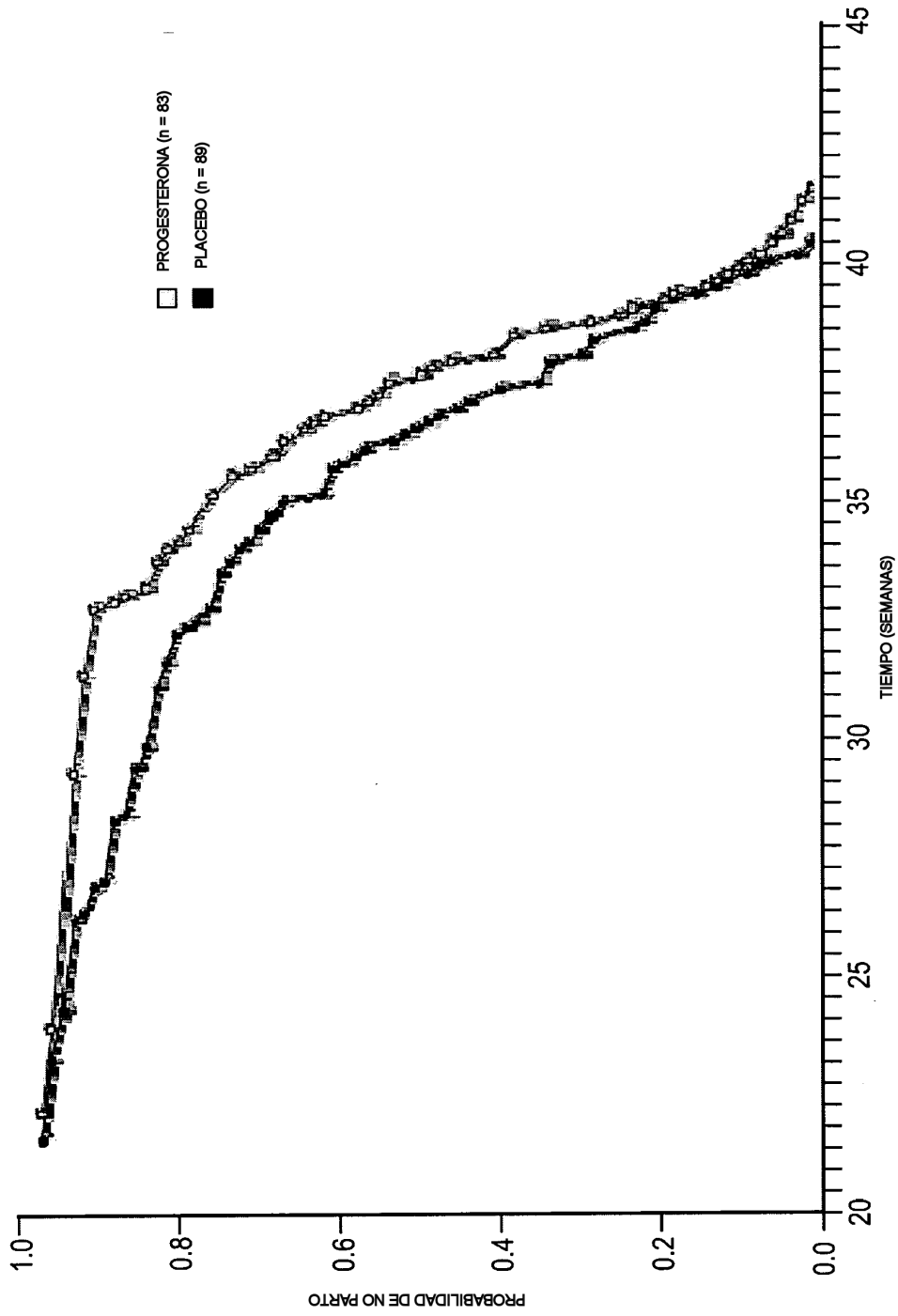


Fig. 6

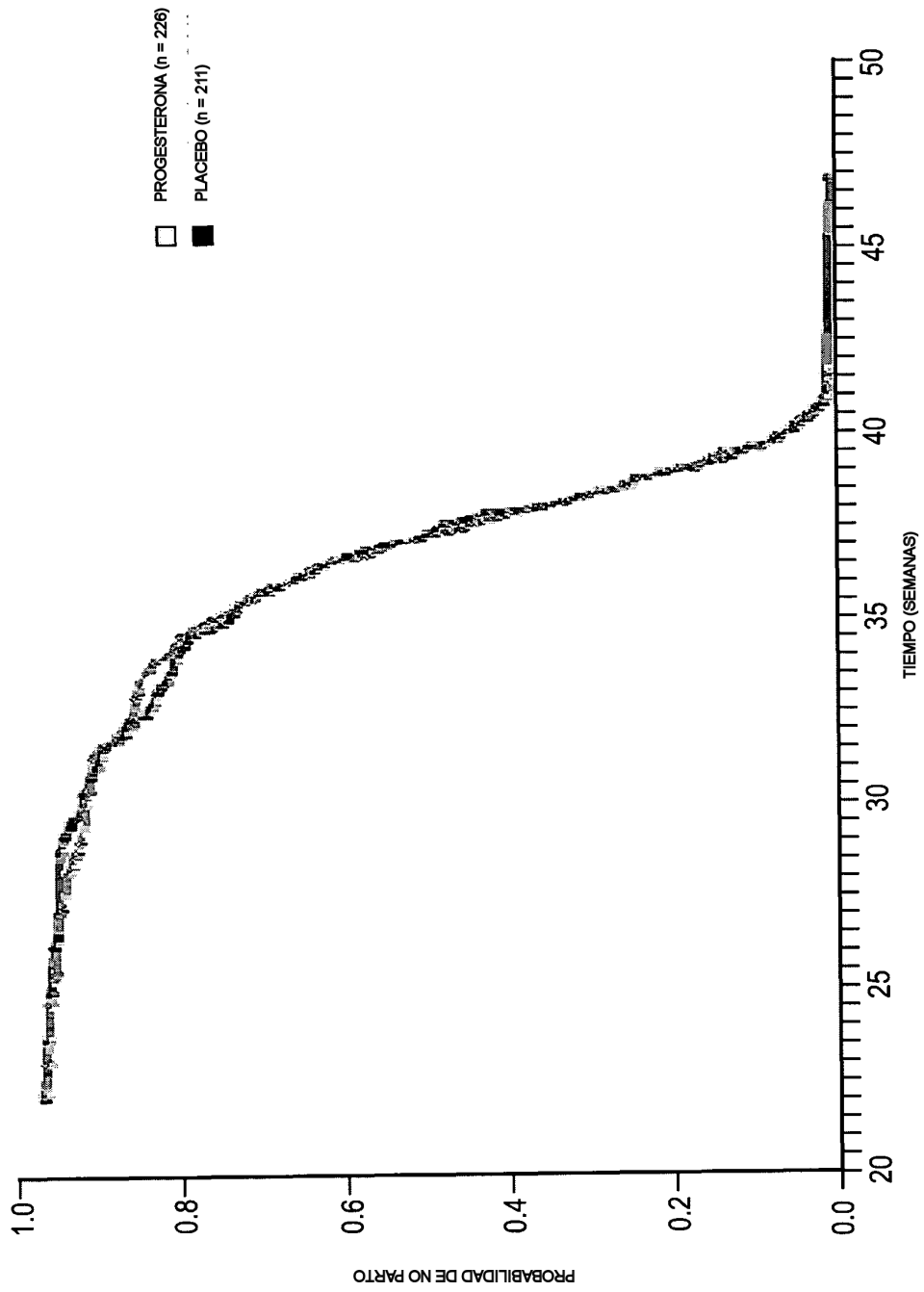


Fig. 7

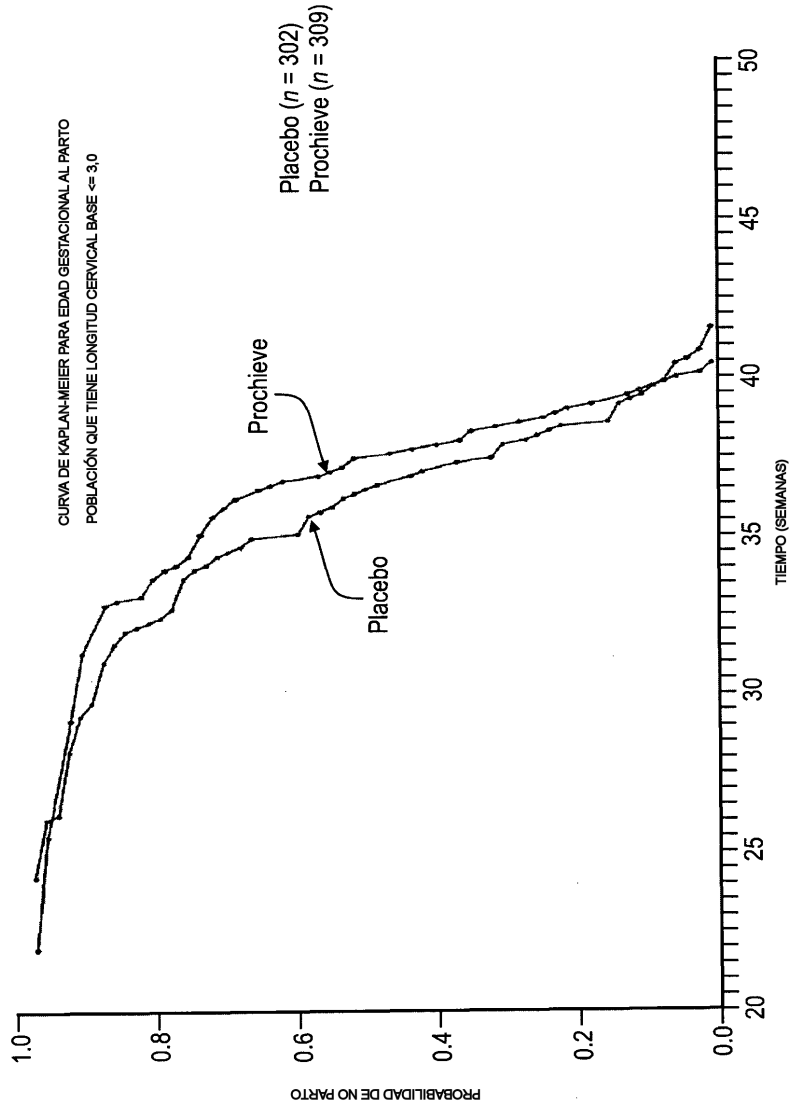
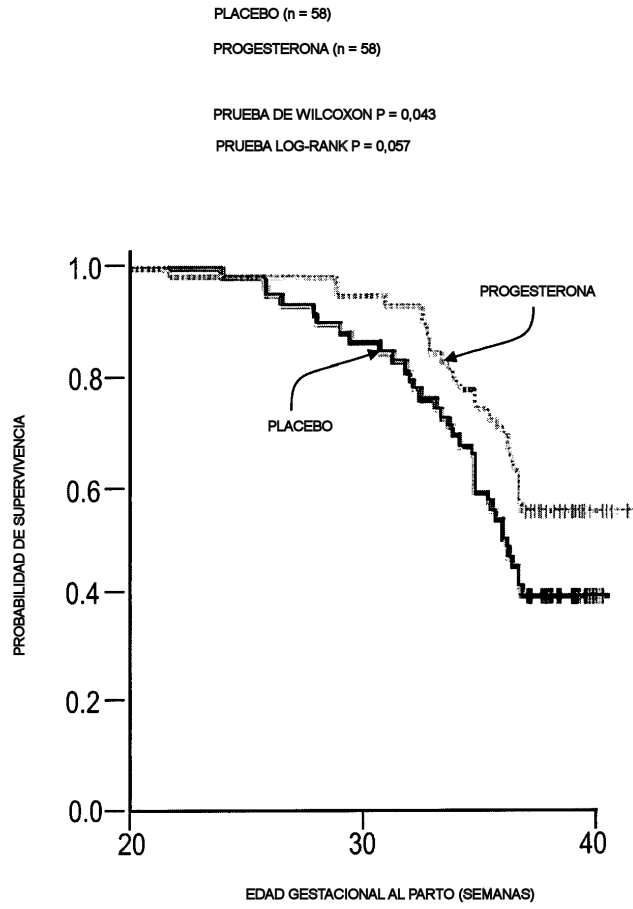


Fig. 8





**Fig. 9**

22 INVESTIGADORES  
N = 46 (19 PROCHIEVE, 27 PLACEBO)  
PRUEBA EXACTA DE FISHER A 32 SEMANAS  
0% PROCHIEVE FRENTE A 29,6% PLACEBO;  
p = 0,014

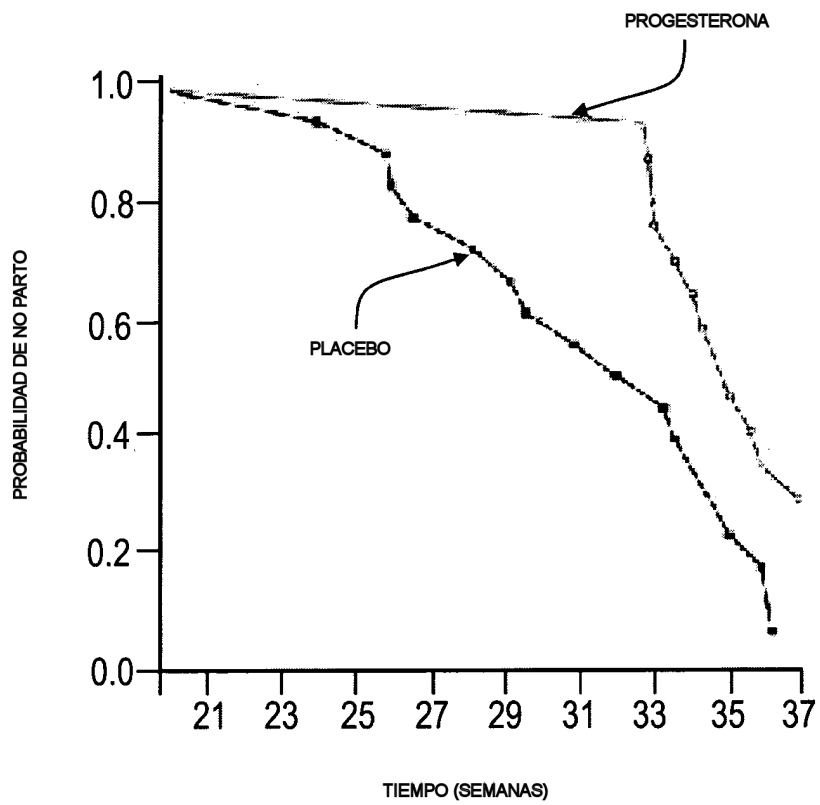


Fig. 10

Resultados de nacimiento prematuro en mujeres con longitud cervical < 28 cm a enrolamiento

	Progesterona (n = 19)	Placebo (n = 27)	Valor P
Edad gestacional a nacimiento (semanas) media (DE)	36,3 (2,4)	34,6 (4,6)	0,160
Nacimiento prematuro, n (%)			
< 37 semanas	8 (42,1)	16 (59,3)	0,370
≤ 35 semanas	7 (36,8)	13 (48,1)	0,551
≤ 32 semanas	0	8 (29,6) <sup>†</sup>	0,014 <sup>‡</sup>
≤ 28 semanas	0	3 (11,1)	0,257
Longitud cervical a enrolamiento (mm)			
Media (DE)	24 (0,2)	22 (0,5)	0,07
Media (rango)	25 (19-27)	25 (11-27)	
Longitud cervical a 28 semanas (mm), media (DE)	25 (0,8)	22 (0,8)	0,27
Cambio de longitud cervical (mm), media (DE)	2 (0,9)	0 (0,9)	0,70
Ingreso por parto prematuro, n (%)	6 (31,6)	7 (25,9)	1,0
Período de latencia a parto después de tocólisis para parto prematuro (días), media (DE)	42,7 (52,3)	10,0 (18,0)	0,287
Observancia, % (DE)	93,9 (9,77)	94,7 (13,03)	

Fig. 11

Resultados neonatales en mujeres con longitud cervical < 28 cm a enrolamiento			
	Progesterona (n =19)	Placebo (n = 27)	Valor P
Peso al nacer (g), media (DE)	2726 (645)	2290 (937)	0,1
Número de días en hospital, media (DE)	5,8 (9)	18,2 (25,5)	0,055
Ingreso en UCIN, n (%)	3 (15,8)	14 (51,9)	0,016
Número de días en UCIN por ingresos, media (DE)	1,1 (2,7)	16,5 (24,9)	0,013
Síndrome de dificultad respiratoria, n (%)	1 (5,3)	8 (29,6)	0,060
Hemorragia intraventricular, n (%)			
Grado 1	0	2 (7,4)	0,5
Grado 2	0	0	
Grado 3	0	0	
Grado 4	0	0	
Enterocolitis necrotizante, n (%)			
Quirúrgica	0	0	
Clínica	0	1 (3,7)	1,0
Sepsis probada, n (%)	1 (5,3)	3 (11,1)	1,0
Muerte neonatal, n (%)	0	1 (3,7)	1,0

Fig. 12

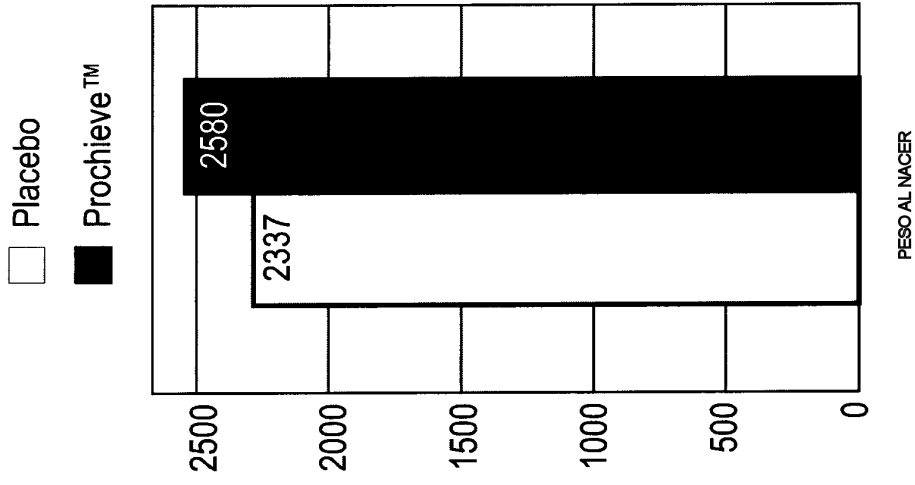


Fig. 13b

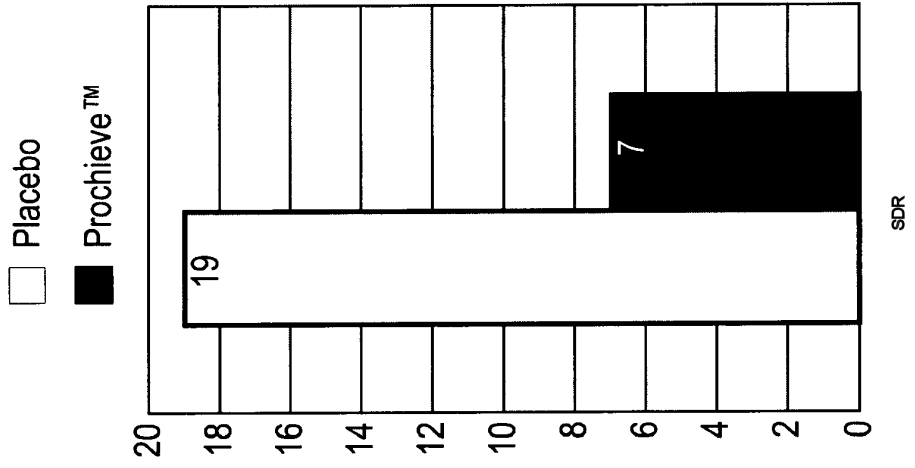


Fig. 13a

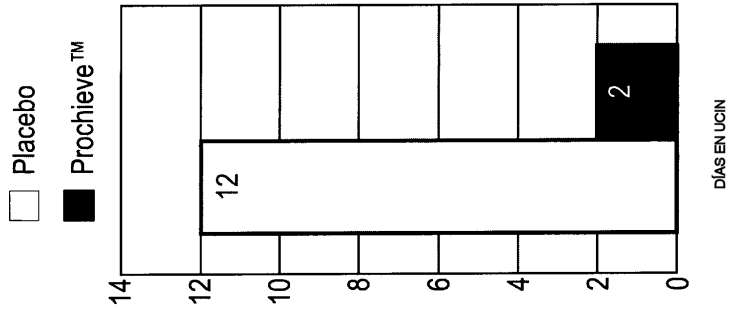


Fig. 13e

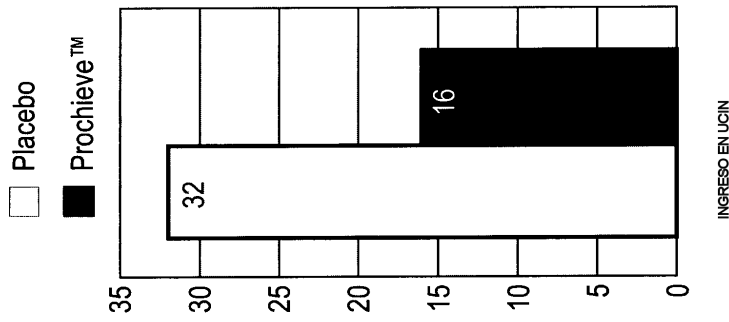


Fig. 13d

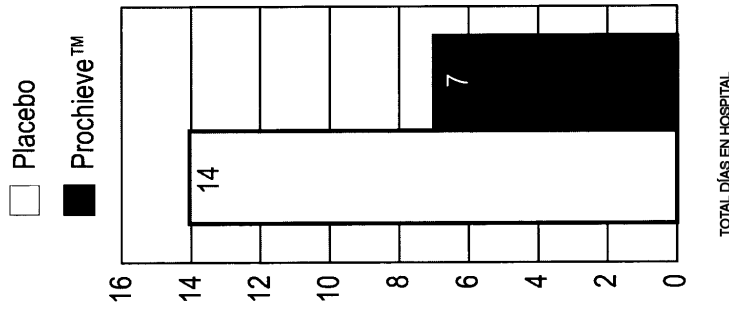


Fig. 13c

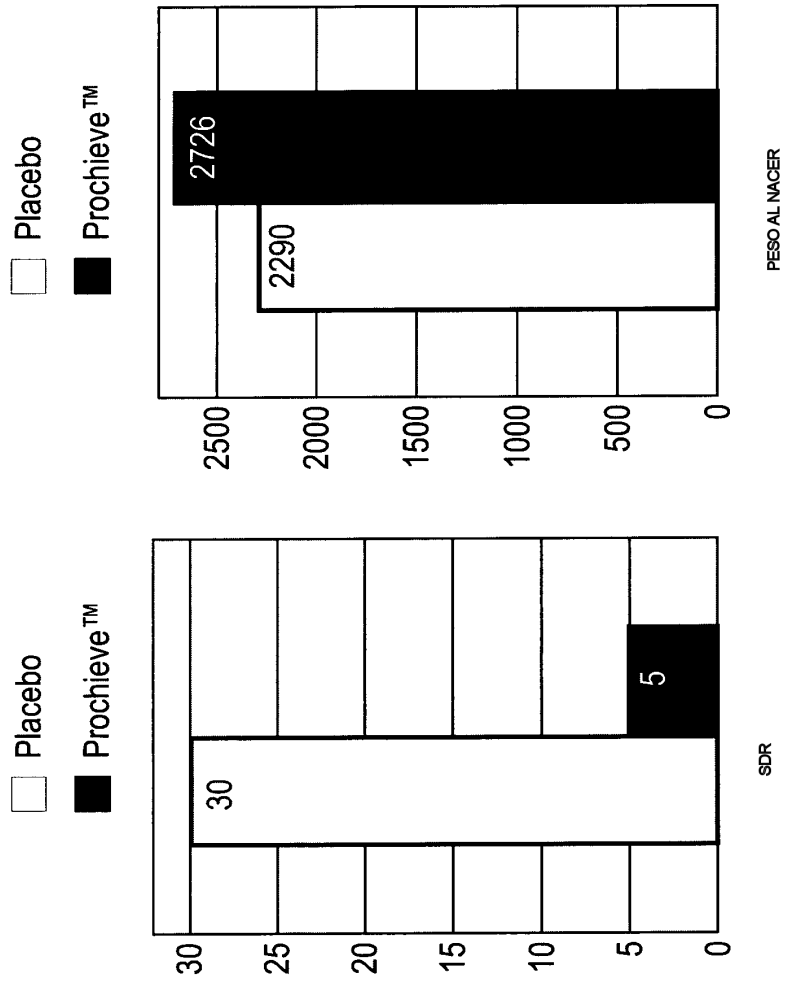


Fig. 14a

Fig. 14b

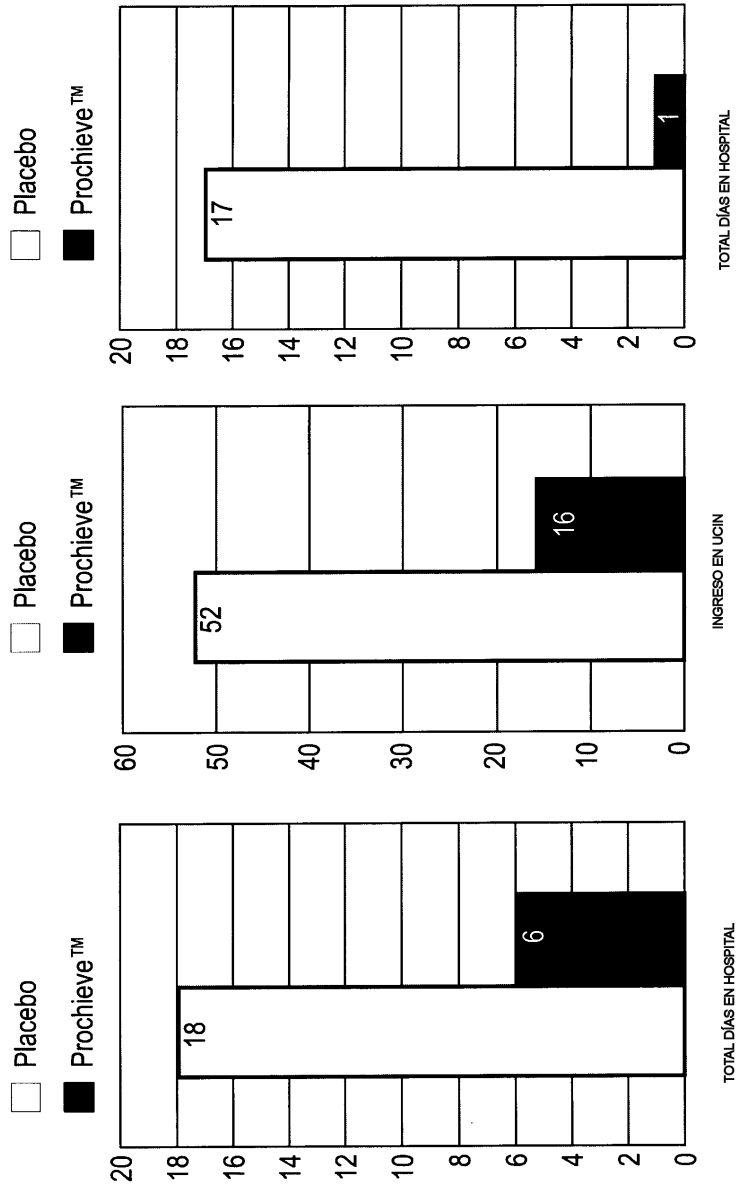


Fig. 14e

Fig. 14d

Fig. 14c