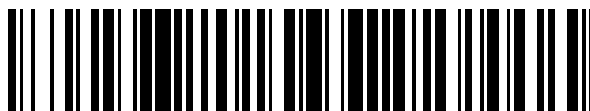


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 955**

51 Int. Cl.:

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 31/64 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2012** **E 12712106 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015** **EP 2691109**

54 Título: **Prevención de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2**

30 Prioridad:

29.03.2011 EP 11160270

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BOKA, GABOR;
SILVESTRE, LOUISE y
MIOSEC, PATRICK**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 549 955 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

Prevención de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2

- 5 Es objeto de la presente invención una combinación farmacéutica para el uso en la prevención de hipoglucemia en diabetes mellitus de tipo 2, comprendiendo dicha combinación (a) lixisenatida (desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂, AVE0010) y (b) una sulfonilurea.
- 10 La metformina es un agente hipoglucémico de biguanida usado en el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 que no responde a modificación dietética. La metformina mejora el control glucémico, mejorando la sensibilidad a la insulina. La metformina se administra normalmente por vía oral. Sin embargo, el control de la diabetes mellitus de tipo 2 en pacientes obesos por metformina puede ser insuficiente. Así, en estos pacientes, pueden requerirse medidas adicionales para controlar la diabetes mellitus de tipo 2.
- 15 La hipoglucemia es el factor limitante crítico en el tratamiento glucémico de la diabetes en tanto a corto como a largo plazo. A pesar de las mejoras continuas en el tratamiento glucémico de la diabetes, los datos basados en la población indican que la hipoglucemia continua siendo un problema importante para personas con tanto diabetes de tipo 1 como de tipo 2 (American Diabetes Association, workgroup on hypoglycemia: Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 28(5), 2005, 1245-1249).
- 20 Kendall (Diabetes Care, 2005, 28(5):1083-1091) describe en un estudio controlado por placebo de doble ciego de 30 semanas los efectos de la exendina-4 sobre el control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con metformina y una sulfonilurea. La exendina-4 redujo significativamente HbA1c en pacientes con diabetes de tipo 2 incapaces de lograr un control glucémico adecuado con dosis máximas eficaces de terapia combinada de metformina-sulfonilurea.
- 25 Campas (Drugs of the Future, 2008, 33(10):838-840) y Christensen (Jdrugs 2009, 12(8):503-513) revisaron estudios preclínicos y clínicos de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂, AVE0010, lixisenatida).
- 30 Ratner (Diabet. Med. 2010, 27:1024-1032) desvela efectos dependientes de la dosis de lixisenatida una vez al día y dos veces al día en pacientes con diabetes de tipo 2 inadecuadamente controlados con metformina en un estudio de 13 semanas de grupos paralelos controlados por placebo de doble ciego aleatorizados.
- 35 Un primer aspecto de la presente invención es una combinación farmacéutica para su uso en la prevención de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, que comprende
- (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
- (b) una sulfonilurea o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40 El experto conoce sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de sulfonilureas.
- En particular, la combinación farmacéutica es para su uso en la prevención de hipoglucemia sintomática o hipoglucemia sintomática grave en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2.
- 45 Más particular, la combinación farmacéutica de la presente invención es para su uso en la prevención de hipoglucemia en un paciente con diabetes de tipo 2 que tiene un elevado riesgo de hipoglucemia, en particular un paciente con diabetes de tipo 2 que ha sufrido al menos un acontecimiento hipoglucémico. El acontecimiento hipoglucémico puede ser un acontecimiento hipoglucémico sintomático o un acontecimiento hipoglucémico sintomático grave.
- 50 En la presente invención, la hipoglucemia es una afección en la que un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 experimenta una concentración de glucosa en plasma inferior a 60 mg/dl (o inferior a 3,3 mmol/l), inferior a 50 mg/dl, inferior a 40 mg/dl, o inferior a 36 mg/dl.
- 55 En la presente invención, "hipoglucemia sintomática" o "acontecimiento hipoglucémico sintomático" es una afección asociada a un síntoma clínico que resulta de la hipoglucemia, en la que la concentración de glucosa en plasma es inferior a 60 mg/dl (o inferior a 3,3 mmol/l), inferior a 50 mg/dl, o inferior a 40 mg/dl.
- 60 Un síntoma clínico pueden ser, por ejemplo, sudoración, palpitaciones, hambre, inquietud, ansiedad, fatiga, irritabilidad, cefalea, pérdida de concentración, somnolencia, trastornos psiquiátricos, trastornos visuales, defectos sensoriales transitorios, defectos motores transitorios, confusión, convulsiones y coma. En los usos médicos de la presente invención, pueden seleccionarse uno o más síntomas clínicos de hipoglucemia sintomática, como se indica en el presente documento. La hipoglucemia sintomática puede asociarse a la rápida recuperación después de la administración oral de hidratos de carbono.
- 65

En la presente invención, “hipoglucemia sintomática grave” o “acontecimiento hipoglucémico sintomático grave” es una afección con un síntoma clínico, como se indica en el presente documento, que resulta de hipoglucemia, en la que la concentración de glucosa en plasma es inferior a 36 mg/dl (o inferior a 2,0 mmol/l). La hipoglucemia sintomática grave puede asociarse al deterioro neurológico agudo resultante del acontecimiento hipoglucémico. En una hipoglucemia sintomática grave, el paciente puede requerir la asistencia de otra persona, si, por ejemplo, el paciente no pudiera tratarse o ayudarse a sí mismo debido al deterioro neurológico agudo. La definición de hipoglucemia sintomática grave puede incluir todos los episodios en los que el deterioro neurológico es suficientemente grave como para prevenir el auto-tratamiento y como para pensar que los pacientes puedan llegar al riesgo de lesionarse a sí mismos u otros. El deterioro neurológico agudo puede ser al menos uno seleccionado de somnolencia, trastornos psiquiátricos, trastornos visuales, defectos sensoriales transitorios, defectos motores transitorios, confusión, convulsiones y coma.

La hipoglucemia sintomática grave puede asociarse a la rápida recuperación después de la administración oral de hidratos de carbono, intravenosa de glucosa o/y de glucagón.

La normoglucemia puede referirse a una concentración de glucosa en plasma sanguíneo de 60 mg/dl a 140 mg/dl (correspondiente a 3,3 mmol/l a 7,8 mmol/l).

Se ha descubierto de manera sorprendente en un ensayo clínico que durante el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 con lixisenatida combinada con una sulfonilurea con o sin metformina, el número de acontecimientos hipoglucémicos en pacientes individuales podría reducirse. Ciento veintisiete (22,1 %) pacientes tratados con lixisenatida en combinación con una sulfonilurea con o sin metformina tuvieron 389 acontecimientos de hipoglucemia sintomática por definición de protocolo durante el periodo en tratamiento durante el estudio completo, mientras que 51 (17,9 %) pacientes tratados con placebo (es decir, tratados con una sulfonilurea con o sin metformina) informaron 230 acontecimientos de hipoglucemia sintomática durante el mismo periodo (Tabla 24), que indica que el número de acontecimientos de hipoglucemia se reducen en los pacientes tratados con lixisenatida (en promedio 3,06 acontecimientos en aquellos pacientes que informaron acontecimientos hipoglucémicos) en comparación con los pacientes tratados con placebo (en promedio 4,51 acontecimientos en aquellos pacientes que informaron acontecimientos hipoglucémicos).

Dos (0,3 %) pacientes tratados con lixisenatida en combinación con una sulfonilurea con o sin metformina tuvieron acontecimientos de hipoglucemia sintomática grave durante el periodo en tratamiento durante el estudio completo, mientras que 1 (0,4 %) paciente tratado con placebo (es decir, tratado con una sulfonilurea con o sin metformina) informó una hipoglucemia sintomática grave durante el mismo periodo (Tabla 25).

Estos resultados indican que la combinación de lixisenatida y una sulfonilurea con o sin metformina puede usarse para la prevención de hipoglucemia.

Los compuestos de (a) y (b) pueden administrarse a un sujeto en necesidad de los mismos, en una cantidad suficiente para inducir un efecto terapéutico.

El compuesto desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, lixisenatida) es un derivado de exendina-4. AVE0010 se desvela como SEC ID N°: 93 en el documento WO 01/04156:

SEC ID N°: 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 ID N°: 2 Exendina-4 (39 AS)

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

Las exendinas son un grupo de péptidos que pueden reducir la concentración de glucosa en sangre. El análogo de exendina AVE0010 se caracteriza por truncación del extremo C de la secuencia de exendina-4 nativa. AVE0010 comprende seis residuos de lisina del extremo C no presentes en la exendina-4.

En el contexto de la presente invención, AVE0010 incluye sales farmacéuticamente aceptables de la misma. El experto en la materia conoce sales farmacéuticamente aceptables de AVE0010. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida de AVE0010 empleada en la presente invención es acetato.

AVE0010 (desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂) o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede administrarse por inyección subcutánea. Se conocen dispositivos de inyección adecuados, por ejemplo, las llamadas

“plumas” que comprenden un cartucho que comprende el principio activo, y una aguja de inyección. AVE0010 o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden administrarse 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 (ajuste de dosis progresivo de 10 a 15 y a 20 µg/día. 20 µg es la dosis de mantenimiento eficaz).

En la presente invención, AVE0010 o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden administrarse en una dosis diaria en el intervalo de 10 a 15 µg o en el intervalo de 15 a 20 µg una vez al día (ajuste de dosis progresiva de 10 a 15 y a 20 µg/día. 20 µg es la dosis de mantenimiento eficaz). AVE0010 o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden administrarse por una inyección por día.

En la presente invención puede emplearse una composición líquida que comprende desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. El experto conoce composiciones líquidas de AVE0010 adecuadas para administración parenteral. Una composición líquida de la presente invención puede tener un pH ácido o fisiológico. Un pH ácido está preferentemente en el intervalo de pH 1 - 6,8, pH 3,5 - 6,8, o pH 3,5 - 5. Un pH fisiológico está preferentemente en el intervalo de pH 2,5 - 8,5, pH 4,0 a 8,5, o pH 6,0 a 8,5. El pH puede ajustarse por un ácido diluido farmacéuticamente aceptable (normalmente HCl) o base diluida farmacéuticamente aceptable (normalmente 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. Preferentemente, puede contener un tampón acetato, en cantidades de hasta 5 µg/ml, hasta 4 µg/ml o hasta 2 µg/ml.

La composición líquida de la presente invención puede comprender un conservante adecuado. Un conservante adecuado puede seleccionarse de fenol, m-cresol, alcohol bencílico y éster de ácido p-hidroxibenzoico. Un conservante preferido es m-cresol.

La composición líquida de la presente invención puede comprender un agente de tonicidad. Puede seleccionarse un agente de tonicidad adecuado de glicerol, lactosa, sorbitol, manitol, glucosa, NaCl, calcio o magnesio que contiene compuestos 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 de 0,5 µg/ml a 20 µg/ml, preferentemente de 1 µg/ml a 5 µg/ml. Preferentemente, contiene L-metionina.

En la presente invención, la sulfonilurea puede administrarse por vía oral. El experto conoce formulaciones de una sulfonilurea adecuadas para el tratamiento de diabetes de tipo 2 por administración por vía oral. Para administración por vía oral, la sulfonilurea puede formularse en una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido o píldora.

En la presente invención, desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable puede administrarse en una terapia adyuvante a la administración de una sulfonilurea.

En la presente invención, los términos “adyuvante”, “tratamiento adyuvante” y “terapia adyuvante” incluyen un tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 con una sulfonilurea y AVE0010. La sulfonilurea y AVE0010 pueden administrarse dentro de un intervalo de tiempo de 24 h. La sulfonilurea y AVE0010 pueden administrarse cada una en una dosificación de una vez al día. La sulfonilurea y AVE0010 pueden administrarse por diferentes vías de administración. La sulfonilurea puede administrarse por vía oral, y AVE0010 puede administrarse subcutáneamente.

En la presente invención, la sulfonilurea puede seleccionarse de glibenclamida, glibenclamida MR, gliclazida, gliclazida LM, glimepirida, glipizida, glipizida XL, gliquidona y tolbutamida.

En la presente invención, la sulfonilurea puede ser glibenclamida, glibenclamida MR, gliclazida, gliclazida LM, glimepirida, glipizida, glipizida XL, gliquidona o tolbutamida.

Una dosis preferida de glibenclamida es ≤ 10 mg/día, 10 - 20 mg/día, o ≥ 20 mg/día.

Una dosis preferida de glibenclamida MR es ≤ 6 mg/día, 6 - 12 mg/día, o ≥ 12 mg/día.

Una dosis preferida de gliclazida es ≤ 160 mg/día, 160 - 320 mg/día, o ≥ 320 mg/día.

Una dosis preferida de gliclazida LM es ≤ 60 mg/día, 60 - 120 mg/día, o ≥ 120 mg/día.

Una dosis preferida de glimepirida es ≤ 4 mg/día, 4 - 8 mg/día, o ≥ 8 mg/día.

Una dosis preferida de glipizida es ≤ 20 mg/día, 20 - 40 mg/día, o ≥ 40 mg/día.

Una dosis preferida de glipizida XL es ≤ 10 mg/día, 10 - 20 mg/día, o ≥ 20 mg/día.

Una dosis preferida de gliquidona es ≤ 60 mg/día, 60 - 90 mg/día, o ≥ 90 mg/día.

5 Una dosis preferida de tolbutamida es ≤ 1500 mg/día, o ≥ 1500 mg/día.

La combinación farmacéutica para su uso de la presente invención es preferentemente para el tratamiento de un sujeto que padece diabetes de tipo 2, en la que la diabetes de tipo 2 no se controla adecuadamente mediante tratamiento con sulfonilurea sola, por ejemplo, mediante tratamiento durante al menos 3 meses.

10 Por ejemplo, un tratamiento con glibenclamida sola con una dosis de ≤ 10 mg/día, 10 - 20 mg/día, o ≥ 20 mg/día puede ser insuficiente para el control adecuado de la diabetes de tipo 2.

15 Por ejemplo, un tratamiento con glibenclamida MR sola con una dosis de ≤ 6 mg/día, 6 - 12 mg/día, o ≥ 12 mg/día puede ser insuficiente para el control adecuado de la diabetes de tipo 2.

Por ejemplo, un tratamiento con gliclazida sola con una dosis de ≤ 160 mg/día, 160 - 320 mg/día, o ≥ 320 mg/día puede ser insuficiente para el control adecuado de la diabetes de tipo 2.

20 Por ejemplo, un tratamiento con gliclazida LM sola con una dosis de ≤ 60 mg/día, 60 - 120 mg/día, o ≥ 120 mg/día puede ser insuficiente para el control adecuado de la diabetes de tipo 2.

Por ejemplo, un tratamiento con glimepirida sola con una dosis de ≤ 4 mg/día, 4 - 8 mg/día, o ≥ 8 mg/día puede ser insuficiente para el control adecuado de la diabetes de tipo 2.

25 Por ejemplo, un tratamiento con glipizida sola con una dosis de ≤ 20 mg/día, 20 - 40 mg/día, o ≥ 40 mg/día puede ser insuficiente para el control adecuado de la diabetes de tipo 2.

30 Por ejemplo, un tratamiento con glipizida XL sola con una dosis de ≤ 10 mg/día, 10 - 20 mg/día, o ≥ 20 mg/día puede ser insuficiente para el control adecuado de la diabetes de tipo 2.

Por ejemplo, un tratamiento con gliquidona sola con una dosis de ≤ 60 mg/día, 60 - 90 mg/día, o ≥ 90 mg/día puede ser insuficiente para el control adecuado de la diabetes de tipo 2.

35 Por ejemplo, un tratamiento con tolbutamida sola con una dosis de ≤ 1500 mg/día o ≥ 1500 mg/día puede ser insuficiente para el control adecuado de la diabetes de tipo 2.

La combinación farmacéutica para su uso de la presente invención puede comprender además (c) metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

40 La metformina es la denominación común internacional de 1,1-dimetilbiguanida (número CAS 657-24-9). En la presente invención, el término "metformina" incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

45 En la presente invención, metformina o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden administrarse por vía oral. El experto conoce formulaciones de metformina adecuadas para el tratamiento de diabetes de tipo 2 por administración por vía oral. La metformina puede administrarse en una dosis de al menos 1,0 g/día o al menos 1,5 g/día. Para administración por vía oral, la metformina puede formularse en una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido o píldora.

50 En la presente invención, los términos "adyuvante", "tratamiento adyuvante" y "terapia adyuvante" incluyen el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 con una sulfonilurea, AVE0010 y metformina. La sulfonilurea, metformina y AVE0010 pueden administrarse dentro de un intervalo de tiempo de 24 h. La sulfonilurea, metformina y AVE0010 pueden administrarse cada una en una dosificación una vez al día. La sulfonilurea, metformina y AVE0010 pueden administrarse por diferentes vías de administración. La sulfonilurea y metformina pueden administrarse por vía oral, y AVE0010 puede administrarse subcutáneamente.

La combinación farmacéutica para su uso de la presente invención es preferentemente para el tratamiento de un sujeto que padece diabetes de tipo 2, en la que la diabetes de tipo 2 no se controla adecuadamente mediante el tratamiento con una combinación de una sulfonilurea y metformina sola, por ejemplo, con una dosis de ≤ 1500 mg/día de metformina, $\geq 1500 - \leq 2500$ mg/día de metformina, $\geq 2500 - \leq 3000$ mg/día de metformina, o ≥ 3000 mg/día de metformina durante al menos 3 meses. La sulfonilurea puede seleccionarse de sulfonilurea como se describe en el presente documento. La dosis de la sulfonilurea puede ser una dosis como se indica en el presente documento.

65 El sujeto que padece diabetes de tipo 2 que va a tratarse por la combinación farmacéutica de la presente invención puede ser un sujeto obeso. En la presente invención, un sujeto obeso puede tener un índice de masa corporal de al

menos 30.

El sujeto que va a tratarse por la combinación farmacéutica de la presente invención puede tener un valor de HbA1c de al menos el 8 %. En particular, el sujeto que va a tratarse por la combinación farmacéutica de la presente invención puede tener un valor de HbA1c en el intervalo del 8 % al 10 %.

5 En la presente invención, un sujeto cuya diabetes de tipo 2 no se controla adecuadamente puede tener un valor de HbA1c en el intervalo del 8 % al 10 %.

10 Después del tratamiento con la combinación de la presente invención, el valor de HbA1c puede alcanzar un valor inferior al 8 %, inferior al 7 % o inferior al 6,5 %. Estos valores de HbA1c pueden alcanzarse mediante tratamiento durante al menos 3 meses.

15 El sujeto que va a tratarse por la combinación farmacéutica de la presente invención puede ser un sujeto adulto. El sujeto puede tener una edad en el intervalo de 18 a 50 años.

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

- (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
- (b) una sulfonilurea o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 Preferentemente, la combinación farmacéutica de la presente invención es para su uso en el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2.

25 Preferentemente, la combinación de la presente invención es para su uso en la prevención de hipoglucemia, como se describe en el presente documento, en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

30 Más preferentemente, la combinación de la presente invención es para su uso en la prevención de hipoglucemia en un paciente con diabetes de tipo 2 que tiene un elevado riesgo de hipoglucemia, en particular un paciente con diabetes de tipo 2 que ha sufrido al menos un acontecimiento hipoglucémico. El acontecimiento hipoglucémico puede ser un acontecimiento hipoglucémico sintomático o un acontecimiento hipoglucémico sintomático grave.

35 La combinación farmacéutica de la presente invención puede administrarse como se describe en el presente documento en el contexto de los usos médicos de la presente invención. Los compuestos (a) y (b) de la combinación de la presente invención pueden formularse como se describen en el presente documento en el contexto de los usos médicos de la presente invención.

En la combinación farmacéutica de la presente invención desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden prepararse para administración subcutánea.

40 En la combinación farmacéutica de la presente invención, la sulfonilurea o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden prepararse para administración por vía oral.

45 La combinación farmacéutica puede comprender además (c) metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En la combinación farmacéutica, la metformina puede prepararse para administración por vía oral, como se describe en el presente documento.

En la combinación farmacéutica, la sulfonilurea puede seleccionarse de glibenclamida, glibenclamida MR, gliclazida, gliclazida LM, glimepirida, glipizida, glipizida XL, gliquidona y tolbutamida.

50 Una combinación específica de la presente invención comprende AVE0010 y glibenclamida.

Otra combinación específica de la presente invención comprende AVE0010 y glibenclamida MR.

55 Otra combinación específica de la presente invención comprende AVE0010 y gliclazida.

Otra combinación específica de la presente invención comprende AVE0010 y gliclazida LM.

Otra combinación específica de la presente invención comprende AVE0010 y glimepirida.

60 Otra combinación específica de la presente invención comprende AVE0010 y glipizida.

Otra combinación específica de la presente invención comprende AVE0010 y glipizida XL.

Otra combinación específica de la presente invención comprende AVE0010 y gliquidona.

65 Otra combinación específica de la presente invención comprende AVE0010 y tolbutamida.

Una combinación específica de la presente invención comprende AVE0010, glibenclamida y metformina.

Otra combinación específica de la presente invención comprende AVE0010 glibenclamida MR y metformina.

Otra combinación específica de la presente invención comprende AVE0010, gliclazida y metformina.

Otra combinación específica de la presente invención comprende AVE0010, gliclazida LM y metformina.

Otra combinación específica de la presente invención comprende AVE0010, glimepirida y metformina.

Otra combinación específica de la presente invención comprende AVE0010, glipizida y metformina.

Otra combinación específica de la presente invención comprende AVE0010, glipizida XL y metformina.

Otra combinación específica de la presente invención comprende AVE0010, gliquidona y metformina.

Otra combinación específica de la presente invención comprende AVE0010, tolbutamida y metformina.

Dosificaciones de los compuestos en las combinaciones específicas de la presente invención pueden seleccionarse como se describe en el presente documento.

La combinación farmacéutica de la presente invención puede usarse en el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. En el presente ejemplo, la Tabla 11 resume los resultados del parámetro de eficacia primario, cambio desde el nivel inicial hasta la semana 24 (LOCF) en HbA_{1c} usando un análisis de ANCOVA. El análisis primario previamente especificado mostró que el tratamiento con lixisenatida combinada con una sulfonilurea con o sin metformina (también llamado en el presente documento “grupo tratado con lixisenatida”, “grupo de lixisenatida” o “pacientes tratados con lixisenatida”) produjo una disminución estadísticamente significativa en HbA_{1c} desde el nivel inicial hasta la semana 24, en comparación con el grupo de placebo (diferencia media por LS frente al grupo de placebo = -0,74 %; valor de p <0,0001). El grupo de placebo recibió una sulfonilurea con o sin metformina. La Tabla 12 resume la proporción de pacientes con respuesta al tratamiento (HbA_{1c} ≤ 6,5 % o < 7 % en la semana 24, respectivamente). El análisis de pacientes que responden a HbA_{1c} usando el método de CMH mostró una diferencia significativa del tratamiento frente al placebo para el grupo tratado con lixisenatida (valor de p <0,0001). En la semana 24, el 19,3 % de los pacientes tratados con lixisenatida y el 4,7 % de los pacientes tratados con placebo habían alcanzado valores de HbA_{1c} ≤ 6,5 %; el 36,4 % de los pacientes en el grupo de lixisenatida y el 13,5 % de los pacientes en el grupo de placebo habían alcanzado valores de HbA_{1c} < 7 %.

En particular, la combinación farmacéutica de la presente invención puede usarse en la reducción de la concentración de glucosa en plasma postprandial o/y en la reducción de la concentración de glucosa en plasma en ayunas. Más particular, la combinación farmacéutica de la presente invención puede usarse en la reducción de la concentración de glucosa en plasma postprandial y en la reducción de la concentración de glucosa en plasma en ayunas. Las Tablas 13, 14 y 17 resumen los análisis de ANCOVA de la concentración de glucosa en plasma postprandial a las 2 horas, concentración de glucosa en plasma en ayunas (GPA) y HOMA-β, respectivamente. La Figura 4 ilustra el cambio medio (± EE) desde el nivel inicial en GPA y peso corporal con el tiempo durante el periodo de tratamiento de doble ciego principal de 24 semanas. Las Figuras 7, 8 y 10 en el apéndice ilustran el cambio medio (± EE) desde el nivel inicial con el tiempo en la glucosa en plasma postprandial a las 2 horas, GPA y HOMA-β durante el periodo de tratamiento de doble ciego completo.

Los resultados de la evaluación de la glucosa en plasma postprandial a las 2 horas mostraron una mejora estadísticamente significativa desde el nivel inicial hasta la semana 24 en el grupo de lixisenatida (lixisenatida combinada con una sulfonilurea con o sin metformina) en comparación con el grupo de placebo (sulfonilurea con o sin metformina) (diferencia media por LS frente a placebo = 5,98 mmol/l; valor de p <0,0001, Tabla 13). Para GPA, se observó una disminución estadísticamente significativa desde el nivel inicial hasta la semana 24 en el grupo de lixisenatida en comparación con el grupo de placebo (diferencia media por LS frente a placebo = 0,63 mmol/l; valor de p <0,0001, Tabla 14). El tratamiento con lixisenatida disminuyó sustancialmente la fluctuación de glucosa desde el nivel inicial hasta la semana 24 en comparación con el grupo de placebo (diferencia media por LS = -5,57 mmol/l, IC del 95 % = -6,397 a -4,744) como se muestra en la Tabla 19.

La combinación farmacéutica de la presente invención puede usarse en la inducción de pérdida de peso en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 o/y en la prevención del aumento de peso en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. La Tabla 15 resume los análisis de ANCOVA del peso corporal. La Figura 5 ilustra el cambio medio (±EE) desde el nivel inicial en GPA y el peso corporal con el tiempo durante el periodo de tratamiento de doble ciego principal de 24 semanas. La Figura 9 ilustra el peso corporal durante el periodo de tratamiento de doble ciego completo.

El cambio del peso corporal medio por LS desde el nivel inicial en la semana 24 fue -1,76 kg para los pacientes

tratados con lixisenatida (lixisenatida combinada con una sulfonilurea con o sin metformina) y -0,93 kg para los pacientes tratados con placebo (sulfonilurea con o sin metformina) (diferencia media por LS frente a placebo = -0,84 kg) con diferencia estadísticamente significativa observada entre grupos de tratamiento (valor de $p < 0,0001$). El peso corporal continuó reduciéndose después del periodo de tratamiento principal de 24 semanas en ambos tratamientos (Figura 9). Aproximadamente el 14,4 % de los pacientes tratados con lixisenatida y el 7,2 % de los pacientes tratados con placebo tuvo ≥ 5 % de pérdida de peso desde el nivel inicial hasta la semana 24 (Tabla 16).

La invención se ilustra adicionalmente por las siguientes figuras y ejemplo.

10 Leyendas de las figuras

Figura 1: Diseño del estudio. SU: sulfonilurea. Met: metformina.

Figura 2: Representación de Kaplan-Meier del tiempo hasta la interrupción del tratamiento debido a cualquier motivo - Población aleatorizada.

15 **Figura 3:** Representación del cambio medio en HbA_{1c} (%) desde el nivel inicial por visita hasta la semana 24 y en el punto final - Población mITT. LOCF = Última observación considerada. Nota: La representación incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible.

20 **Figura 4:** Representación del cambio medio en la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) desde el nivel inicial por visita hasta la semana 24 y en el punto final - Población mITT. LOCF = Última observación considerada. Nota: La representación incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o el día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible.

25 **Figura 5:** Representación del cambio medio en el peso corporal (kg) desde el nivel inicial por visita hasta la semana 24 y en el punto final - Población mITT. LOCF = Última observación considerada. Nota: La representación incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible.

30 **Figura 6:** Representación del cambio medio en HbA_{1c} (%) desde el nivel inicial por visita y en el punto final - Población mITT. LOCF = Última observación considerada, EOT= Último valor en tratamiento. Nota: El análisis excluyó mediciones obtenidas después de la introducción de medicación de rescate y/o después del cese del tratamiento más 3 días.

35 Para la semana 24 (LOCF), el análisis incluyó mediciones obtenidas hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o el día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible.

40 **Figura 7:** Representación del cambio medio en la glucosa en plasma postprandial a las 2 horas (mmol/l) desde el nivel inicial por visita y en el punto final en sitios seleccionados - Población mITT. LOCF = Última observación considerada, EOT= Último valor en tratamiento. Nota: El análisis excluyó mediciones obtenidas después de la introducción de medicación de rescate y/o después del cese del tratamiento. Para la semana 24 (LOCF), el análisis incluyó mediciones obtenidas hasta la fecha de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o el día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible.

45 **Figura 8:** Representación del cambio medio en glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) desde el nivel inicial por visita y en el punto final - Población mITT. LOCF = Última observación considerada, EOT= Último valor en tratamiento. Nota: El análisis excluyó mediciones obtenidas después de la introducción de medicación de rescate y/o después del cese del tratamiento más 1 día. Para la semana 24 (LOCF), el análisis incluyó mediciones obtenidas hasta 1 día después de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o el día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible.

50 **Figura 9:** Representación del cambio medio en el peso corporal (kg) desde el nivel inicial por visita y en el punto final - Población mITT. LOCF = Última observación considerada, EOT= Último valor en tratamiento. Nota: El análisis excluyó mediciones obtenidas después de la introducción de medicación de rescate y/o después del cese del tratamiento más 3 días. Para la semana 24 (LOCF), el análisis incluyó mediciones obtenidas hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o el día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible.

55 **Figura 10:** Representación del cambio medio en HOMA- β desde el nivel inicial por visita y en el punto final en sitios seleccionados - Población mITT. LOCF = Última observación considerada, EOT= Último valor en tratamiento. Nota: El análisis excluyó mediciones obtenidas después de la introducción de medicación de rescate y/o después del cese del tratamiento. Para la semana 24 (LOCF), el análisis incluyó mediciones obtenidas hasta la fecha de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o el día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible.

Ejemplo

65 **Un estudio multinacional, de grupos paralelos, de 2 brazos, controlado por placebo, de doble ciego, aleatorizado, que evalúa la eficacia y seguridad de la lixisenatida en comparación con placebo como tratamiento adyuvante a sulfonilurea en combinación con o sin metformina en pacientes con diabetes de**

tipo 2

Resumen

Este ejemplo describe un estudio multinacional, de grupos paralelos, de 2 brazos, controlado por placebo, de doble ciego, aleatorizado, que evalúa la eficacia y seguridad de la lixisenatida en comparación con placebo como tratamiento adyuvante a sulfonilurea en combinación con o sin metformina en pacientes con diabetes de tipo 2. La duración mínima aproximada del estudio por paciente fue 79 semanas (hasta 3 semanas de cribado + 24 semanas de tratamiento principal + extensión variable + 3 días de seguimiento). El estudio se realizó en 136 centros en 16 países. El objetivo primario del estudio fue evaluar la eficacia de la lixisenatida sobre el control glucémico en comparación con placebo en términos de reducción de HbA_{1c} (cambio absoluto) durante un periodo de 24 semanas.

Se aleatorizaron un total de 859 pacientes a uno de los dos grupos de tratamiento (573 en el grupo de lixisenatida y 286 en el grupo de placebo). Todos los pacientes aleatorizados se expusieron al tratamiento del estudio. Las características demográficas y del nivel inicial fueron generalmente similares a través de los grupos de tratamiento. Once pacientes (9 pacientes en lixisenatida y 2 pacientes en placebo) se excluyeron de la población mITT para el análisis de eficacia debido a la falta de datos de eficacia después del nivel inicial. Durante el periodo de tratamiento del estudio global, 259 (30,2 %) pacientes interrumpieron prematuramente el tratamiento del estudio. Los porcentajes de pacientes que interrumpieron el tratamiento fueron similares entre grupos de tratamiento (30,9 % para lixisenatida y 28,7 % para placebo). Para el grupo de lixisenatida, el motivo principal para la interrupción del tratamiento fue "acontecimientos adversos" (12,4 % frente al 8,0 % para placebo) seguido de "otros motivos" (11,7 % frente al 9,1 % para placebo).

Los cambios medios por mínimos cuadrados (LS) desde el nivel inicial hasta la semana 24 en HbA_{1c} fueron -0,85 % para el grupo de lixisenatida y -0,10 % para el grupo de placebo (diferencia media por LS frente a placebo = -0,74 %; valor de p <0,0001). Un total de 198 pacientes (36,4 %) en el grupo de lixisenatida tuvo HbA_{1c} < 7 % en la semana 24 en comparación con 37 pacientes (13,5 %) en el grupo de placebo, y 105 (19,3 %) de pacientes tratados con lixisenatida tuvieron HbA_{1c} ≤ 6,5 % en comparación con 13 (4,7 %) de pacientes tratados con placebo. El análisis de pacientes que respondieron a HbA_{1c} (HbA_{1c} ≤ 6,5 o < 7 % en la semana 24) usando el método de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) también mostró una diferencia significativa del tratamiento frente al placebo para el grupo de lixisenatida en la semana 24 (valor de p <0,0001).

El tratamiento con lixisenatida también mejoró el control glucémico postprandial como se muestra por los resultados para la evaluación de glucosa en plasma postprandial (GPP) a las 2 horas y para la fluctuación de glucosa. Se demostró una mejora estadísticamente significativa en GPP en el grupo de lixisenatida en comparación con el grupo de placebo con una diferencia media por LS de -5,98 mmol/l (valor de p <0,0001). Además, el tratamiento con lixisenatida demostró una disminución estadísticamente significativa en glucosa en plasma en ayunas (diferencia media por LS de -0,63 mmol/l; valor de p <0,0001) y peso corporal (diferencia media por LS de -0,84 kg; valor de p <0,0001) en comparación con el grupo de placebo. Para la función de linfocitos β evaluada por HOMA-β, no se observó diferencia significativa entre grupos de tratamiento por un análisis paramétrico previamente especificado. Como se infringió la suposición de normalidad para el modelo paramétrico, se realizó un análisis de sensibilidad usando un modelo no paramétrico y mostró una diferencia estadísticamente significativa (valor de p=0,0011). El porcentaje de pacientes que requirieron terapia de rescate fue estadísticamente significativamente menor para el grupo de lixisenatida en comparación con placebo (20 pacientes [3,5 %] en el grupo de lixisenatida y 34 pacientes [12,0 %] en el grupo de placebo) sin un ajuste para multiplicidad.

La lixisenatida fue bien tolerada. La incidencia de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (AAET) fue mayor en el grupo de lixisenatida en comparación con el grupo de placebo (81,5 % en el grupo de lixisenatida en comparación con el 75,8 % en el grupo de placebo), que principalmente fue atribuible a una diferencia en AAET procedente de la clase por órganos y sistemas primaria "Trastornos gastrointestinales", principalmente náuseas (28,0 % en el grupo de lixisenatida en comparación con el 8,8 % en el grupo de placebo) y vómitos (10,6 % en el grupo de lixisenatida en comparación con el 5,3 % en el grupo de placebo). Dos pacientes en el grupo de lixisenatida tuvieron AAET que condujeron a muerte. Se produjeron noventa y tres AAET graves durante el periodo en tratamiento durante el estudio completo con una tasa de incidencia ligeramente menor en el grupo de lixisenatida (10,1 %) en comparación con el grupo de placebo (12,3 %). El AAET más comúnmente informado para pacientes tratados con lixisenatida fue náuseas (28,0 % frente al 8,8 % para pacientes tratados con placebo), seguido de hipoglucemia (24,6 % frente al 19,3 % para pacientes tratados con placebo). Ciento veintisiete (22,1 %) pacientes tratados con lixisenatida tuvieron acontecimientos de hipoglucemia sintomática como se define en el protocolo durante el periodo en tratamiento mientras que 51 (17,9 %) pacientes en el grupo de placebo informaron hipoglucemia sintomática durante el mismo periodo. Tres de los acontecimientos de hipoglucemia sintomática fueron graves (2 pacientes [0,3 %] en el grupo de lixisenatida y 1 paciente [0,4 %] en el grupo de placebo). Un total de 12 pacientes (11 [1,9 %] pacientes tratados con lixisenatida y 1 [0,4 %] paciente tratado con placebo) informaron acontecimientos adjudicados como reacción alérgica por el Comité de Evaluación de Reacciones Alérgicas (ARAC), pero solo uno (paciente tratado con lixisenatida) de estos (reacción local) se adjudicó como posiblemente relacionado con el producto en investigación.

1. Objetivos

1.1 Objetivo primario

- 5 El objetivo primario de este estudio era evaluar la eficacia de lixisenatida sobre el control glucémico en comparación con placebo como tratamiento adyuvante a la sulfonilurea, con o sin metformina, en términos de reducción absoluta de HbA_{1c} durante un periodo de 24 semanas en pacientes con diabetes de tipo 2.

1.2 Objetivo(s) secundario(s)

- 10 Los objetivos secundarios de este estudio fueron:
- Evaluar los efectos de lixisenatida sobre:
 - El porcentaje de pacientes que alcanzan HbA_{1c} < 7 % o HbA_{1c} ≤ 6,5 %,
 - 15 - Peso corporal,
 - Glucosa en plasma en ayunas (GPA),
 - Función de linfocitos β evaluada por HOMA-β,
 - Glucosa en plasma postprandial (GPP) a las 2 horas, glucagón, insulina, proinsulina y péptido C después de una prueba de exposición a comida normalizada en un subestudio en todos los pacientes en centros seleccionados (aproximadamente el 30 % de todos los pacientes aleatorizados),
 - 20
 - Evaluar la seguridad y tolerabilidad de la lixisenatida
 - Evaluar la farmacocinética de la lixisenatida y el desarrollo de anticuerpos anti-lixisenatida

2. Diseño del ensayo

25 Este fue un estudio multinacional, de grupos paralelos, de 2 brazos, controlado por placebo, aleatorizado, de doble ciego, con una relación de aleatorización 2:1 desequilibrada (es decir, 570 pacientes tratados con lixisenatida y 285 con placebo). El estudio fue de doble ciego con respecto a los tratamientos con activo y placebo. El volumen del fármaco en estudio (es decir, la dosis de fármaco activo o placebo de correspondencia) no se cegó.

30 Los pacientes se estratificaron por valores de cribado de hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}) (<8 %, ≥8 %) y el uso de metformina en el cribado (Sí, No). Después de un periodo de cribado, los pacientes se aleatorizaron centralmente mediante sistema de respuesta de voz interactiva (IVRS) en una relación 2:1 con respecto a tanto lixisenatida como a placebo.

35 Por la modificación del protocolo 4, la duración mínima aproximada del estudio por paciente fue 79 semanas (hasta 3 semanas de cribado + 24 semanas de tratamiento de doble ciego principal + extensión variable + 3 días de seguimiento). Los pacientes que completaron el periodo de tratamiento de doble ciego principal de 24 semanas se sometieron a periodo de extensión del tratamiento de doble ciego variable, que terminó para todos los pacientes aproximadamente en la fecha programada de la visita de la semana 76 (V25) para el último paciente aleatorizado.

40 Por la modificación del protocolo 3, los pacientes que interrumpieron prematuramente el tratamiento del estudio continuaron en el estudio hasta la fecha programada de completitud del estudio. Fueron seguidos según los procedimientos del estudio como se ha especificado en el protocolo (excepto el seguimiento después del tratamiento de seguridad de 3 días, evaluación farmacocinética y prueba de exposición a comida).

45 La prueba de exposición a comida normalizada se realizó en todos los pacientes en centros seleccionados (para obtener aproximadamente el 30 % de todos los pacientes aleatorizados).

3. Criterios primarios y secundarios clave de valoración

3.1 Criterio primario de valoración

55 La variable de eficacia primaria fue el cambio absoluto en HbA_{1c} desde el nivel inicial hasta la semana 24, que se definió como: HbA_{1c} en la semana 24 - HbA_{1c} en el nivel inicial.

60 Si un paciente interrumpió el tratamiento prematuramente o recibió terapia de rescate durante el periodo de tratamiento de doble ciego principal de 24 semanas o no tuvo valor de HbA_{1c} en la visita de la semana 24, la última medición de HbA_{1c} después del nivel inicial durante el periodo en tratamiento de doble ciego principal de 24 semanas se usó como valor de HbA_{1c} en la semana 24 (procedimiento de última observación considerada [LOCF]).

3.2 Criterios secundarios de valoración

3.2.1 Criterios de valoración de la eficacia

65

Para las variables secundarias de eficacia, el mismo procedimiento para manipular la falta de evaluación/interrupción temprana se aplicó en cuanto a la variable primaria.

Variables continuas

- 5
- Cambio en la glucosa en plasma postprandial a las 2 horas (mmol/l) después de una comida normalizada desde el nivel inicial hasta la semana 24
 - Cambio en GPA (mmol/l) desde el nivel inicial hasta la semana 24
 - Cambio en el peso corporal (kg) desde el nivel inicial hasta la semana 24
- 10
- Cambio en la función de linfocitos β evaluado por HOMA- β desde el nivel inicial hasta la semana 24
 - Cambio en la fluctuación de glucosa (glucosa en plasma postprandial a las 2 horas - glucosa en plasma 30 minutos antes de la prueba de la comida antes de la administración del fármaco en estudio) (mmol/l) durante una prueba de exposición a comida normalizada desde el nivel inicial hasta la semana 24
 - Cambio en las siguientes variables en ayunas (30 minutos antes de la prueba de la comida antes de la administración del fármaco en estudio) y condiciones postprandiales a las 2 horas recogidas durante una prueba de comida normalizada: glucagón (ng/l), insulina en plasma (pmol/l), proinsulina (pmol/l), relación de proinsulina con respecto a insulina y péptido C (nmol/l) desde el nivel inicial hasta la semana 24
- 15

Variables categóricas

- 20
- Porcentaje de pacientes con HbA_{1c} <7 % en la semana 24
 - Porcentaje de pacientes con HbA_{1c} ≤6,5 % en la semana 24
 - Porcentaje de pacientes que requieren terapia de rescate durante el periodo de tratamiento de doble ciego principal de 24 semanas
- 25
- Porcentaje de pacientes con ≥5 % de pérdida de peso (kg) desde el nivel inicial hasta la semana 24

3.2.2 Criterios de valoración de seguridad

30 El análisis de seguridad se basó en los AAET informados y otra información de seguridad que incluye hipoglucemia sintomática e hipoglucemia sintomática grave, tolerabilidad local en el sitio de inyección, acontecimientos alérgicos (como se adjudica por ARAC), sospecha de pancreatitis, calcitonina elevada, constantes vitales, ECG de 12 vías y pruebas analíticas.

35 También se recogieron los principales acontecimientos cardiovasculares y se adjudicaron por un Comité de Adjudicación Cardiovascular (CAC). Los acontecimientos adjudicados y confirmados por CAC de este estudio y otros estudios de fase 2-3 de lixisenatida se reunirán para análisis y se resumirán en un informe separado basándose en el plan de análisis estadístico para la evaluación cardiovascular global de la lixisenatida.

4. Suposiciones del cálculo del tamaño de muestra

40 El cálculo del tamaño de muestra se basó en la variable de eficacia primaria, cambio desde el nivel inicial hasta la semana 24 en HbA_{1c}. Este cálculo supuso una desviación estándar común del 1,3 % con una prueba bilateral al 5 % de nivel de significancia y se basó en la prueba de la t de 2 muestras, y se realizó usando nQuery Advisor® 5.0.

45 Un tamaño de muestra de 855 pacientes (570 para lixisenatida y 285 para placebo) se consideró suficiente para detectar una diferencia del 0,5 % (o 0,4 %) en el cambio absoluto desde el nivel inicial en HbA_{1c} hasta la semana 24 entre lixisenatida y placebo, con una potencia del 99 % (o 98 %).

5. Métodos estadísticos

5.1 Poblaciones de análisis

55 La población modificada por intención de tratar (mITT) consistió en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del producto en investigación (IP) de doble ciego, y tuvo tanto una evaluación del nivel inicial como al menos una evaluación después del nivel inicial de variables de eficacia.

La población de seguridad se definió como todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis del IP de doble ciego.

5.2 Análisis de eficacia primaria

La variable de eficacia primaria (cambio en HbA_{1c} desde el nivel inicial hasta la semana 24) se analizó usando un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con tratamiento, estratos de aleatorización de cribado de HbA_{1c} (<8,0, ≥8,0 %), estratos de aleatorización del uso de metformina en el cribado (Sí, No) y país como efectos fijos y

usando el valor del nivel inicial como covariable. La diferencia entre la lixisenatida y el placebo y el intervalo de confianza del 95 % bilateral, además del valor de p, se estimaron dentro del marco de ANCOVA.

El análisis primario de la variable de eficacia primaria se realizó basándose en la población mITT y las mediciones obtenidas durante el periodo en tratamiento de doble ciego principal de 24 semanas para variables de eficacia. El periodo en tratamiento de doble ciego principal de 24 semanas para las variables de eficacia, excepto aquellas de la prueba de exposición a comida, se definió como el tiempo desde la primera dosis del IP de doble ciego hasta 3 días (excepto para GPA por el laboratorio central, que fue hasta 1 día) después de la última dosis de la inyección del IP de doble ciego en o antes de la v12/visita de la semana 24a (o D169 si faltó la V12/visita de la semana 24a), o hasta la introducción de la terapia de rescate, sea cual fuera la primera. El periodo en tratamiento de doble ciego principal de 24 semanas para las variables de eficacia de la prueba de exposición a comida que incluye GPP, glucagón, insulina en plasma, proinsulina, péptido C, fluctuación de glucosa, HOMA- β y relación de proinsulina con respecto a insulina se definió como el tiempo desde la primera dosis del IP de doble ciego hasta la fecha de la última dosis de la inyección del IP de doble ciego en o antes de la v12/visita de la semana 24a (o D169 si falta la V12/visita de la semana 24a), o hasta la introducción de la terapia de rescate, sea cual fuera la primera. Se usó el procedimiento de LOCF tomando esta última medición de HbA_{1c} en el tratamiento después del nivel inicial disponible (antes de la introducción de terapia de rescate) como el valor de HbA_{1c} en la semana 24.

5.3 Análisis secundario de la eficacia

Se aplicó un procedimiento de prueba escalonado con el fin de garantizar el control del error de tipo 1. Una vez la variable primaria fue estadísticamente significativa a $\alpha=0,05$, se realizó el procedimiento de prueba para probar las siguientes variables secundarias de eficacia por el siguiente orden priorizado. Las pruebas se detuvieron tan pronto como se encontró un criterio de valoración no estadísticamente significativo a $\alpha=0,05$.

1. Cambio en la glucosa en plasma postprandial a las 2 horas (mmol/l) después de una prueba de comida normalizada desde el nivel inicial hasta la semana 24,
2. Cambio en GPA (mmol/l) desde el nivel inicial hasta la semana 24,
3. Cambio en el peso corporal (kg) desde el nivel inicial hasta la semana 24,
4. Cambio en la función de linfocitos β evaluado por HOMA- β desde el nivel inicial hasta la semana 24,
5. Porcentaje de pacientes que requieren terapia de rescate durante el periodo de tratamiento de doble ciego principal de 24 semanas.

Similar a los análisis de HbA_{1c}, todas las variables secundarias de eficacia continuas como se describen en la Sección 3.2.1 se analizaron por ANCOVA como ya se ha descrito. Se proporcionaron cálculos estimados ajustados de la diferencia media del tratamiento entre lixisenatida y placebo e intervalos de confianza del 95 % bilaterales.

Las siguientes variables secundarias categóricas de eficacia se analizaron usando un método de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado en estratos aleatorizados (HbA_{1c} en el cribado [$<8,0$, ≥ 8 %] y metformina, uso en el cribado [Sí, No]):

- Porcentaje de pacientes con HbA_{1c} $< 7,0$ % en la semana 24,
- Porcentaje de pacientes con HbA_{1c} $\leq 6,5$ % en la semana 24,
- Porcentaje de pacientes que requieren terapia de rescate durante el periodo de tratamiento de doble ciego principal de 24 semanas.

El número y porcentaje de pacientes con ≥ 5 % de pérdida de peso desde el nivel inicial en la semana 24 se presentaron por grupos de tratamiento.

Todos los criterios secundarios de valoración al final del tratamiento solo se evaluaron por estadística descriptiva (media, desviación estándar, mediana e intervalos).

5.4 Análisis de seguridad

Los análisis de seguridad se basaron principalmente en el periodo en tratamiento durante el estudio completo. El periodo **en tratamiento durante el estudio completo** se definió como el tiempo desde la primera dosis de IP de doble ciego hasta 3 días después de la última dosis de administración de IP durante el periodo del estudio completo independientemente del estado de rescate. Se eligió el intervalo de 3 días basándose en la semivida del IP (aproximadamente 5 veces la semivida).

El resumen de los resultados de seguridad (estadística descriptiva o tablas de frecuencia) se presenta mediante grupos de tratamiento.

6. Resultados

6.1 Pacientes del estudio

6.1.1 Responsabilidad del paciente

El estudio se realizó en 136 centros en 16 países (Bulgaria, República Checa, Egipto, Alemania, India, Israel, Japón, Corea, Los Países Bajos, Rumania, Federación Rusa, Taiwán, Tailandia, Túnez, Turquía y Estados Unidos). Se cribaron un total de 1438 pacientes y se aleatorizaron 859 a uno de los dos grupos de tratamiento. El motivo principal para el fallo del cribado fue el valor de HbA_{1c} en la visita de cribado fuera de los intervalos definidos del protocolo (306 [21,3 %] de los 1438 pacientes cribados).

Los 859 pacientes aleatorizados se expusieron al tratamiento del estudio. Se excluyeron once pacientes (9 pacientes en el grupo de lixisenatida y 2 pacientes en el grupo de placebo) de la población mITT para el análisis de eficacia debido a la falta de datos de eficacia después del nivel inicial. La Tabla 1 proporciona el número de pacientes incluidos en cada población de análisis. Un paciente (n° 158503006) que se aleatorizó a placebo por IVRS recibió los kits de lixisenatida la mayoría del tiempo durante el estudio (543 de los 561 días) debido a un error de dispensación del sitio y, por consiguiente, un error en IVRS. Por tanto, se consideró un paciente de placebo en la población mITT (para el análisis de eficacia), pero un paciente tratado con lixisenatida en la población de seguridad (para el análisis de seguridad) por el convenio de tratamiento de datos para tratamientos mixtos.

Tabla 1 Poblaciones de análisis - Población aleatorizada

	Placebo (N=286)	Lixisenatida (N=573)	Todos (N=859)
Población aleatorizada	286 (100 %)	573 (100 %)	859 (100 %)
Población de eficacia	284 (99,3 %)	564 (98,4 %)	848 (98,7 %)
Intención de tratar modificada (mITT)			
Población de seguridad	285	574	859

Nota: Los pacientes de la población de seguridad se tabulan según el tratamiento que en realidad recibieron (como se trataron).

Para la población de eficacia, los pacientes se tabulan según su tratamiento aleatorizado (como se aleatorizaron).

Los 468 pacientes aleatorizados (155 en el grupo de placebo y 313 en el grupo de lixisenatida) en Israel, Japón, Corea, Federación Rusa y Estados Unidos participaron en la prueba de exposición a comida. De los 468 pacientes, 463 (154 en el grupo de placebo y 309 en el grupo de lixisenatida) están en la población mITT.

6.1.2 Disposición del estudio

La Tabla 2 proporciona el resumen de la disposición de pacientes para cada grupo de tratamiento. Durante el periodo de tratamiento global, 259 (30,2 %) pacientes interrumpieron prematuramente el tratamiento del estudio. Los porcentajes de pacientes que interrumpieron el tratamiento fueron similares entre grupos de tratamiento (30,9 % para lixisenatida y 28,7 % para placebo). Para el grupo de lixisenatida, el motivo principal para la interrupción del tratamiento fue "acontecimientos adversos" (12,4 % frente al 8,0 % para placebo) seguido de "otros motivos" (11,7 % frente al 9,1 % para placebo). Se observaron resultados similares para el periodo de tratamiento principal de 24 semanas, en el que un total de 105 (12,2 %) pacientes interrumpieron prematuramente el tratamiento del estudio siendo también el motivo principal los acontecimientos adversos (8,4 % para lixisenatida y 3,8 % para placebo). El tiempo hasta la aparición de la interrupción del tratamiento debido a cualquier motivo durante el periodo de tratamiento global se representa en la Figura 2. Se observó una tendencia de interrupción ligeramente mayor para el grupo de placebo entre 6 meses y 18 meses, pero después de 18 meses el grupo de lixisenatida mostró una tasa ligeramente mayor.

De los 23 pacientes tratados con placebo que interrumpieron el tratamiento debido a un AA (Tabla 2), uno interrumpió el tratamiento debido a un AA (dolor en el sitio de inyección) que empezó antes de la primera dosificación (es decir, AA antes del tratamiento), mientras que 22 tuvieron AAET que condujeron a interrupción del tratamiento (Tabla 20).

Tabla 2 Disposición de pacientes - Población aleatorizada

	Placebo (N=286)	Lixisenatida (N=573)
Aleatorizados y tratados	286 (100 %)	573 (100 %)
No completaron el tratamiento del estudio de doble ciego de 24 semanas	31 (10,8 %)	74 (12,9 %)
Solicitud del sujeto de interrupción del tratamiento de 24 semanas	25 (8,7 %)	66 (11,5 %)
Motivo de interrupción del tratamiento del estudio de 24 semanas	31 (10,8 %)	74 (12,9 %)
Acontecimiento adverso	11 (3,8 %)	48 (8,4 %)
Ausencia de eficacia	7 (2,4 %)	3 (0,5 %)

	Placebo (N=286)	Lixisenatida (N=573)
Mal cumplimiento del protocolo	1 (0,3 %)	5 (0,9 %)
Pérdida para el seguimiento	2 (0,7 %)	3 (0,5 %)
Otros motivos	10 (3,5 %)	15 (2,6 %)
No completaron el tratamiento del estudio de doble ciego	82 (28,7 %)	177 (30,9 %)
Solicitud del sujeto de interrupción del tratamiento	64 (22,4 %)	148 (25,8 %)
Motivo de interrupción del tratamiento del estudio	82 (28,7 %)	177 (30,9 %)
Acontecimiento adverso	23 (8,0 %)	71 (12,4 %)
Ausencia de eficacia	24 (8,4 %)	16 (2,8 %)
Mal cumplimiento del protocolo	7 (2,4 %)	14 (2,4 %)
Pérdida para el seguimiento	2 (0,7 %)	9 (1,6 %)
Otros motivos	26 (9,1 %)	67 (11,7 %)
Estado en el último contacto del estudio	286 (100 %)	573 (100 %)
Vivo	283 (99,0 %)	559 (97,6 %)
Muerto	1 (0,3 %)	3 (0,5 %)
Pérdida para el seguimiento	2 (0,7 %)	11 (1,9 %)

Nota: Los porcentajes se calculan usando el número de pacientes aleatorizados como denominador.

6.1.3 Características demográficas y del nivel inicial

5 Las características demográficas y del nivel inicial del paciente fueron generalmente similares entre los dos grupos de tratamiento para la población de seguridad (Tabla 3). La mediana de la edad de la población del estudio fue 58,0 años. La mayoría de los pacientes fueron caucásicos (52,2 %) y asiáticos (44,8 %).

Tabla 3 Características demográficas y del paciente en el cribado o nivel inicial - Población de seguridad

	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)	Todos (N=859)
Edad (años)			
Número	285	574	859
Media (DE)	57,8 (10,1)	57,0 (9,8)	57,2 (9,9)
Mediana	58,0	58,0	58,0
Mín : Máx	20 : 78	25: 79	20:79
Grupo de edad (años) [n (%)]			
Número	285	574	859
< 50	60 (21,1 %)	129 (22,5 %)	189 (22,0 %)
≥ 50 a < 65	151 (53,0 %)	314 (54,7 %)	465 (54,1 %)
≥ 65 a < 75	65 (22,8 %)	116 (20,2 %)	181 (21,1 %)
≥ 75	9 (3,2 %)	15 (2,6 %)	24 (2,8 %)
Sexo [n (%)]			
Número	285	574	859
Masculino	150 (52,6 %)	284 (49,5 %)	434 (50,5 %)
Femenino	135 (47,4 %)	290 (50,5 %)	425 (49,5 %)
Raza [n (%)]			
Número	285	574	859
Caucásicos/blancos	151 (53,0 %)	297 (51,7 %)	448 (52,2 %)
Negros	9 (3,2 %)	17 (3,0 %)	26 (3,0 %)
Asiáticos/orientales	125 (43,9 %)	260 (45,3 %)	385 (44,8 %)
Otros	0	0	0
Etnicidad [n (%)]			
Número	285	574	859
Hispanos	5 (1,8 %)	18 (3,1 %)	23 (2,7 %)
No hispano	280 (98,2 %)	556 (96,9 %)	836 (97,3 %)
Cribado de HbA _{1c} (%)			
Número	285	574	859
Media (DE)	8,32 (0,81)	8,37 (0,82)	8,36 (0,82)
Mediana	8,30	8,30	8,30

	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)	Todos (N=859)
Mín : Máx	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0
Estratos de aleatorización del cribado de HbA _{1c} (%) [n (%)]			
Número	285	574	859
<8	101 (35,4 %)	202 (35,2 %)	303 (35,3 %)
≥8	184 (64,6 %)	372 (64,8 %)	556 (64,7 %)
Estratos de aleatorización del uso de metformina en el cribado [n (%)]			
Número	285	574	859
Sí	240 (84,2 %)	483 (84,1 %)	723 (84,2 %)
No	45 (15,8 %)	91 (15,9 %)	136 (15,8 %)
IMC del nivel inicial (kg/m ²)			
Número	285	574	859
Media (DE)	30,42 (6,64)	30,13 (6,62)	30,22 (6,62)
Mediana	29,29	28,66	28,93
Mín : Máx	19,5 : 59,3	19,0 : 60,8	19,0 : 60,8
Categorías de IMC del nivel inicial (kg/m ²) [n (%)]			
Número	285	574	859
<30	152 (53,3 %)	325 (56,6 %)	477 (55,5 %)
≥30	133 (46,7 %)	249 (43,4 %)	382 (44,5 %)

IMC = Índice de masa corporal.

Las características de la enfermedad que incluyen historia diabética fueron generalmente comparables entre los dos grupos de tratamiento (Tabla 4). La mediana de la duración del tratamiento con sulfonilurea para la población del estudio fue 4,23 años (Tabla 5). Los pacientes estuvieron principalmente con glimepirida (42,1 %), glibenclamida (24,9 %) y gliclazida LM (12,7 %). De los 859 pacientes, 134 (15,6 %) estuvieron con sulfonilurea solo y 725 (84,4 %) tuvieron tanto sulfonilurea como metformina en la visita de cribado (Tabla 6). Hubo una discrepancia en el número de pacientes entre “estratos de aleatorización del uso de metformina en el cribado” y el “uso de metformina en el cribado” real debido a errores de estratos de aleatorización.

10 **Tabla 4 Características de enfermedad en el cribado o aleatorización - Población de seguridad**

	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)	Todos (N=859)
Duración de la diabetes (años)			
Número	285	574	859
Media (DE)	9,81 (6,20)	9,14(5,96)	9,36 (6,04)
Mediana	8,53	7,99	8,13
Mín : Máx	1,1 : 40,0	1,0: 35,3	1,0 : 40,0
Edad en la aparición de la diabetes de tipo 2 (años)			
Número	285	574	859
Media (DE)	48,0 (9,6)	47,8 (9,4)	47,9 (9,5)
Mediana	49,0	48,0	49,0
Mín : Máx	14:71	13 : 73	13:73
Historia de diabetes gestacional [n (%)]			
Número (Femenino)	135	290	425
Sí (Femenino)	5 (3,7 %)	9 (3,1 %)	14 (3,3 %)
No (Femenino)	130 (96,3 %)	281 (96,9 %)	411 (96,7 %)
Uso previo de agonista de receptores de GLP-1 [n (%)]			
Número	285	574	859
Sí	16 (5,6 %)	17 (3,0 %)	33 (3,8 %)
No	269 (94,4 %)	557 (97,0 %)	826 (96,2 %)
Retinopatía diabética [n (%)]			
Número	285	573	858
Sí	42 (14,7 %)	90 (15,7 %)	132 (15,4 %)
No	236 (82,8 %)	474 (82,7 %)	710 (82,8 %)
Desconocido	7 (2,5 %)	9 (1,6 %)	16 (1,9 %)

	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)	Todos (N=859)
Neuropatía sensorial o motora diabética [n (%)]			
Número	285	573	858
Sí	82 (28,8 %)	168 (29,3 %)	250 (29,1 %)
No	201 (70,5 %)	399 (69,6 %)	600 (69,9 %)
Desconocido	2 (0,7 %)	6 (1,0 %)	8 (0,9 %)
Neuropatía autonómica diabética [n (%)]			
Número	285	573	858
Sí	10 (3,5 %)	15 (2,6 %)	25 (2,9 %)
No	269 (94,4 %)	546 (95,3 %)	815 (95,0 %)
Desconocido	6(2,1 %)	12 (2,1 %)	18 (2,1 %)
Nefropatía diabética [n (%)]			
Número	285	573	858
Sí	29 (10,2 %)	48 (8,4 %)	77 (9,0 %)
Microalbuminuria	17 (6,0 %)	31 (5,4 %)	48 (5,6 %)
Proteinuria abierta	10 (3,5 %)	14 (2,4 %)	24 (2,8 %)
Función renal alterada	0	1 (0,2 %)	1 (0,1 %)
Díálisis o trasplante	0	0	0
No	253 (88,8 %)	519 (90,6 %)	772 (90,0 %)
Desconocido	3 (1,1 %)	6 (1,0 %)	9(1,0 %)
Albuminuria categorizada en la aleatorización [n (%)]			
Número	17	39	56
<3 mg/l (no informable)	1 (5,9 %)	7 (17,9 %)	8 (14,3 %)
≥3 mg/l (informable)	16 (94,1 %)	32 (82,1 %)	48 (85,7 %)
<20 mg/l	7 (41,2 %)	20 (51,3 %)	27 (48,2 %)
≥20 - <200 mg/l	9 (52,9 %)	11 (28,2 %)	20 (35,7 %)
≥200 mg/l	0	1 (2,6 %)	1 (1,8 %)
Eliminación de creatinina en el cribado (ml/min)			
Número	285	573	858
Media (DE)	112,62 (41,63)	113,80 (43,69)	113,41 (43,00)
Mediana	104,77	103,55	103,75
Mín : Máx	39,9 : 288,4	39,9 : 350,4	39,9 : 350,4
Categorías de eliminación de creatinina en el cribado [n (%)]			
Número	285	573	858
<30 ml/min (insuficiencia renal grave)	0	0	0
≥30 - <50 ml/min (insuficiencia renal moderada)	4 (1,4 %)	7 (1,2 %)	11 (1,3 %)
≥50 - ≤80 ml/min (insuficiencia renal leve)	66 (23,2 %)	113 (19,7 %)	179 (20,9 %)
>80 ml/min (sin insuficiencia renal)	215 (75,4 %)	453 (79,1 %)	668 (77,9 %)

GLP-1 = péptido 1 tipo glucagón.

El valor de eliminación de creatinina se deriva usando la ecuación de Cockcroft y Gault.

Tabla 5 Características de la enfermedad - Sulfonilurea en el cribado o aleatorización - Población de seguridad

	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)	Todos (N=859)
Duración del tratamiento con sulfonilurea (años)			
Número	284	572	856
Media (DE)	5,30(4,20)	5,24 (4,38)	5,26(4,32)
Mediana	4,44	4,21	4,23
Mín : Máx	0,3: 21,0	0,2:27,7	0,2: 27,7
Sulfonilurea en la aleatorización por INN y formulación [n (%)]			
Número	285	574	859
Glibenclamida	69 (24,2 %)	145 (25,3 %)	214 (24,9 %)
Glibenclamida MR	23 (8,1 %)	44 (7,7 %)	67 (7,8 %)
Gliclazida	10 (3,5 %)	24 (4,2 %)	34 (4,0 %)
Gliclazida LM	27 (9,5 %)	82 (14,3 %)	109 (12,7 %)
Glimepirida	129 (45,3 %)	233 (40,6 %)	362(42,1 %)
Glipizida	15 (5,3 %)	21 (3,7 %)	36 (4,2 %)

	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)	Todos (N=859)
Glipizida XL	10 (3,5 %)	24 (4,2 %)	34 (4,0 %)
Gliquidona	0	1 (0,2 %)	1 (0,1 %)
Tolbutamida	2 (0,7 %)	1 (0,2 %)	3 (0,3 %)
Dosis diaria de sulfonilurea en la aleatorización por INN y formulación (mg/día)			
Glibenclamida			
Número	69	145	214
Media (DE)	12,7(4,4)	13,0(4,4)	12,9(4,4)
Mediana	10,5	10,5	10,5
Mín : Máx	5 : 20	5:30	5 : 30
Glibenclamida MR			
Número	23	44	67
Media (DE)	16,8(14,4)	14,0 (4,7)	15,0(9,2)
Mediana	14,0	14,0	14,0
Mín : Máx	10 : 80	5:20	5 : 80
Gliclazida			
Número	10	24	34
Media (DE)	220,0 (57,3)	226,7 (59,8)	224,7 (58,3)
Mediana	240,0	240,0	240,0
Mín : Máx	120 : 320	120: 320	120: 320
Gliclazida LM			
Número	27	82	109
Media (DE)	84,4 (22,1)	88,9 (26,4)	87,8 (25,4)
Mediana	90,0	90,0	90,0
Mín : Máx	60: 120	30 : 120	30: 120
Glimepirida			
Número	129	233	362
Media (DE)	4,9 (1,3)	5,1 (1,6)	5,1 (1,5)
Mediana	4,0	4,0	4,0
Mín : Máx	2 : 8	2:12	2: 12
Glipizida			
Número	15	21	36
Media (DE)	23,7 (7,7)	22,6 (9,2)	23,1 (8,5)
Mediana	20,0	20,0	20,0
Mín : Máx	15:40	10:40	10:40
Glipizida XL			
Número	10	24	34
Media (DE)	13,5 (4,7)	15,8 (5,0)	15,1 (5,0)
Mediana	10,0	20,0	17,5
Mín : Máx	10:20	10:20	10:20
Gliquidona			
Número	0	1	1
Media (DE)		90,0 (NC)	90,0 (NC)
Mediana		90,0	90,0
Mín : Máx		90 : 90	90 : 90
Tolbutamida			
Número	2	1	3
Media (DE)	1500,0 (0,0)	1500,0 (NC)	1500,0 (0,0)
Mediana	1500,0	1500,0	1500,0
Mín : Máx	1500 : 1500	1500:1500	1500: 1500
Dosis diaria definida de sulfonilurea en la aleatorización por INN [n (%)]			
Glibenclamida (Gd) y glibenclamida MR (GdMR)			
Número	92	189	281

	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)	Todos (N=859)
<10 mg/día (Gd) o <6 mg/día (GdMR)	10 (10,9 %)	12 (6,3 %)	22 (7,8 %)
≥10 - <20 mg/día (Gd) o ≥6 - <12 mg/día (GdMR)	57 (62,0 %)	128 (67,7 %)	185 (65,8 %)
≥20 mg/día (Gd) o ≥12 mg/día (GdMR)	25 (27,2 %)	49 (25,9 %)	74 (26,3 %)
Gliclazida (Gz) y gliclazida LM (GzLM)			
Número	37	106	143
<160 mg/día (Gz) o <60 mg/día (GzLM)	1 (2,7 %)	3 (2,8 %)	4 (2,8 %)
≥160 - <320 mg/día (Gz) o ≥60 - <120 mg/día (GzLM)	30 (81,1 %)	70 (66,0 %)	100 (69,9 %)
≥320 mg/día (Gz) o ≥120 mg/día (GzLM)	6 (16,2 %)	33 (31,1 %)	39 (27,3 %)
Glimepirida			
Número	129	233	362
<4 mg/día	1 (0,8 %)	2 (0,9 %)	3 (0,8 %)
≥4 - <8 mg/día	118 (91,5 %)	195 (83,7 %)	313 (86,5 %)
≥8 mg/día	10 (7,8 %)	36 (15,5 %)	46 (12,7 %)
Glipizida (Gp) y glipizida XL (GpXL)			
Número	25	45	70
<20 mg/día (Gp) o <10 mg/día (GpXL)	1 (4,0 %)	3 (6,7 %)	4 (5,7 %)
≥20 - <40 mg/día (Gp) o ≥10 - <20 mg/día (GpXL)	19 (76,0 %)	24 (53,3 %)	43 (61,4 %)
≥40 mg/día (Gp) o ≥20 mg/día (GpXL)	5 (20,0 %)	18 (40,0 %)	23 (32,9 %)
Gliquidona			
Número	0	1	1
<60 mg/día	0	0	0
≥60 - <90 mg/día	0	0	0
≥90 mg/día	0	1 (100 %)	1 (100 %)
Tolbutamida			
Número	2	1	3
<1500 mg/día	0	0	0
≥1500 mg/día	2 (100 %)	1 (100 %)	3 (100 %)

NC = No computable

INN = Denominación común internacional

Tabla 6 Características de la enfermedad - Metformina en el cribado o nivel inicial - Población de seguridad

	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)	Todos (N=859)
Uso de metformina en el cribado [n (%)]			
Número	285	574	859
Sí	239 (83,9 %)	486 (84,7 %)	725 (84,4 %)
No	46 (16,1 %)	88 (15,3 %)	134 (15,6 %)
Duración del tratamiento con metformina (años)			
Número	238	484	722
Media (DE)	5,60 (4,12)	5,02 (4,25)	5,21 (4,21)
Mediana	5,16	4,10	4,36
Mín : Máx	0,3 : 24,7	0,3 : 35,1	0,3 : 35,1
Dosis diaria de metformina en el nivel inicial (mg)			
Número	239	486	725
Media (DE)	1778,9 (566,8)	1850,9 (541,8)	1827,2 (550,8)
Mediana	2000,0	2000,0	2000,0
Mín : Máx	750 : 3400	750 : 4050	750 : 4050
Dosis diaria definida de metformina en el nivel inicial (mg) [n (%)]			
Número	239	486	725
<1500	37 (15,5 %)	57 (11,7 %)	94 (13,0 %)
≥1500 - < 2500	167 (69,9 %)	345 (71,0 %)	512 (70,6 %)
≥2500 - < 3000	26 (10,9 %)	65 (13,4 %)	91 (12,6 %)
≥3000	9 (3,8 %)	19 (3,9 %)	28 (3,9 %)

HbA_{1c} y GPA en el nivel inicial fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento para la población de seguridad (Tabla 7). Se observó un mayor peso corporal medio en el nivel inicial en el grupo de placebo (84,42 kg) en comparación con el grupo de lixisenatida (82,30 kg), pero el IMC medio del nivel inicial fue similar entre los dos grupos de tratamiento (30,13 kg/m² para lixisenatida frente a 30,42 kg/m² para placebo) como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 7 Variables de eficacia del nivel inicial - Población de seguridad

	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)	Todos (N=859)
HbA _{1c} (%)			
Número	285	574	859
Media (DE)	8,21 (0,84)	8,28 (0,86)	8,25 (0,85)
Mediana	8,20	8,20	8,20
Mín : Máx	6,4 : 10,8	6,5 : 12,5	6,4 : 12,5
Peso (kg)			
Número	285	574	859
Media (DE)	84,42 (22,83)	82,30 (21,76)	83,00 (22,13)
Mediana	80,80	78,00	79,00
Mín : Máx	45,3 : 166,8	45,7 : 200,4	45,3 : 200,4
GPA (mmol/l)			
Número	285	574	859
Media (DE)	9,29 (2,37)	9,67 (2,24)	9,55 (2,29)
Mediana	9,20	9,40	9,30
Mín : Máx	4,4 : 19,6	4,6:19,8	4,4 : 19,8
Glucosa en plasma postprandial a las 2 horas (mmol/l)			
Número	154	309	463
Media (DE)	16,44 (3,74)	16,69 (4,02)	16,60 (3,92)
Mediana	16,30	16,60	16,50
Mín : Máx	7,3 : 25,0	5,0: 31,0	5,0 : 31,0
Fluctuación de glucosa* (mmol/l)			
Número	154	309	463
Media (DE)	6,84 (3,78)	6,99 (3,71)	6,94 (3,73)
Mediana	6,70	6,70	6,70
Mín : Máx	-12,2 : 15,2	-10,7: 17,9	-12,2 : 17,9
HOMA-β*			
Número	152	306	458
Media (DE)	36,43 (39,43)	34,28 (69,82)	34,99 (61,39)
Mediana	25,21	23,60	24,25
Mín : Máx	2,3 : 282,6	2,4: 1036,0	2,3 : 1036,0

GPA = Glucosa en plasma en ayunas.

* Para pacientes en sitios seleccionados en los que la prueba de exposición a comida se realizó.

Fluctuación de glucosa = glucosa en plasma postprandial a las 2 horas - glucosa en plasma 30 minutos antes de la prueba de la comida antes de la administración del fármaco en estudio.

6.1.4 Dosificación y duración

La exposición al tratamiento promedio fue similar entre los dos grupos de tratamiento: 531,7 días (76,0 semanas) para el grupo de lixisenatida y 528,4 días (75,5 semanas) para el grupo de placebo [Tabla 8]. De los 859 pacientes, 739 (85,2 % en el grupo de lixisenatida y 87,7 % en el grupo de placebo) tuvieron al menos 169 días (24 semanas) de tratamiento y 571 (66,0 % en el grupo de lixisenatida y 67,4 % en el grupo de placebo) tuvieron al menos 547 días (18 meses) de tratamiento. Para dieciséis pacientes (13 para lixisenatida y 3 para placebo) faltó la última fecha de administración en el CRF "Fin del tratamiento", principalmente debido a pérdida para el seguimiento (9 para lixisenatida y 2 para placebo) y, por tanto, sus duraciones de tratamiento se establecieron como omitidas siguiendo la convención de tratamiento de datos de SAP.

Para el grupo de lixisenatida, 509 (88,7 %) pacientes y 515 (89,7 %) pacientes estuvieron en la dosis diaria total diana de 20 µg al final del periodo de tratamiento de doble ciego de 24 semanas y al final del tratamiento de doble ciego, respectivamente (Tablas 9 y 10). Para el grupo de placebo, 277 (97,2 %) pacientes y 276 (96,8 %) pacientes estuvieron en la dosis diaria total diana de 20 µg al final del periodo de tratamiento de doble ciego de 24 semanas y al final del tratamiento de doble ciego, respectivamente (Tablas 9 y 10).

Tabla 8 Exposición - Población de seguridad

	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
Duración acumulada de la exposición a tratamiento (años del paciente)	407,9	816,7
Duración del tratamiento del estudio (días)		
Número	282	561
Media (DE)	528,4 (220,6)	531,7 (219,5)
Mediana	617,0	610,0
Mín : Máx	5 : 840	1 : 839
Duración del tratamiento del estudio por categoría [n (%)]		
Falta la duración	3 (1,1 %)	13 (2,3 %)
1-14 días	7 (2,5 %)	9 (1,6 %)
15-28 días	3 (1,1 %)	10 (1,7 %)
29-56 días	5 (1,8 %)	15 (2,6 %)
57-84 días	3 (1,1 %)	12 (2,1 %)
85-168 días	14 (4,9 %)	26 (4,5 %)
169-364 días	32 (11,2 %)	38 (6,6 %)
365-546 días	26 (9,1 %)	72 (12,5 %)
547-728 días	150 (52,6 %)	293 (51,0 %)
>728 días	42 (14,7 %)	86 (15,0 %)
Duración acumulada del tratamiento del estudio por categoría [n (%)]		
Falta la duración	3 (1,1 %)	13 (2,3 %)
≥ 1 día	282 (98,9 %)	561 (97,7 %)
≥ 15 días	275 (96,5 %)	552 (96,2 %)
≥ 29 días	272 (95,4 %)	542 (94,4 %)
≥ 57 días	267 (93,7 %)	527 (91,8 %)
≥ 85 días	264 (92,6 %)	515 (89,7 %)
≥ 169 días	250 (87,7 %)	489 (85,2 %)
≥ 365 días	218 (76,5 %)	451 (78,6 %)
≥ 547 días	192 (67,4 %)	379 (66,0 %)
≥ 729 días	42 (14,7 %)	86 (15,0 %)

Duración de la exposición = (fecha de la última inyección del producto en investigación de doble ciego – fecha de la primera inyección del producto en investigación de doble ciego) + 1.

Tabla 9 Número (%) de pacientes por dosis diaria total final al final del tratamiento de doble ciego de 24 semanas - Población de seguridad

Dosis al final de las 24 semanas	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
10 µg	4 (1,4 %)	30 (5,2 %)
15 µg	4 (1,4 %)	35 (6,1 %)
20 µg	277 (97,2 %)	509 (88,7 %)

Dosis = Dosis de fármaco activo o placebo del mismo volumen.

Nota: Los porcentajes se calculan usando el número de pacientes de seguridad como denominador.

5

Tabla 10 Número (%) de pacientes por dosis diaria total final al final del tratamiento de doble ciego - Población de seguridad

Dosis final	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
10 µg	5 (1,8 %)	32 (5,6 %)
15 µg	4 (1,4 %)	27 (4,7 %)
20 µg	276 (96,8 %)	515 (89,7 %)

Dosis = Dosis de fármaco activo o placebo del mismo volumen.

Nota: Los porcentajes se calculan usando el número de pacientes de seguridad como denominador.

6.2 Eficacia

6.2.1 Criterio primario de valoración de la eficacia

5 Análisis principal

La Tabla 11 resume los resultados del parámetro primario de eficacia, cambio desde el nivel inicial hasta la semana 24 (LOCF) en HbA_{1c} usando un análisis de ANCOVA.

- 10 El análisis primario previamente especificado mostró que el tratamiento con lixisenatida produjo una disminución estadísticamente significativa en HbA_{1c} desde el nivel inicial hasta la semana 24, en comparación con el grupo de placebo (diferencia media por LS frente al grupo de placebo = -0,74 %; valor de p <0,0001)

Tabla 11 Cambio medio en HbA_{1c} (%) desde el nivel inicial hasta la semana 24 - Población mITT

HbA _{1c} (%)	Placebo (N=284)	Lixisenatida (N=564)
Nivel inicial		
Número	274	544
Media (DE)	8,22 (0,83)	8,28 (0,86)
Mediana	8,20	8,20
Mín : Máx	6,4 : 10,8	6,5 : 12,5
Semana 24 (LOCF)		
Número	274	544
Media (DE)	8,10 (1,11)	7,40 (1,00)
Mediana	7,90	7,30
Mín : Máx	6,0 : 12,2	5,1 : 12,4
Cambio desde el nivel inicial hasta la semana 24 (LOCF)		
Número	274	544
Media (DE)	-0,12 (0,82)	-0,88 (0,93)
Mediana	-0,10	-0,90
Mín : Máx	-2,4 : 3,1	-3,3 : 3,4
Media por LS (EE) ^a	-0,10 (0,071)	-0,85 (0,061)
Diferencia media por LS (EE) frente a placebo ^a	-	-0,74 (0,063)
IC del 95 %	-	(-0,867 a -0,621)
Valor de p		<0,0001

LOCF = Última observación considerada.

^a Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de cribado de HbA_{1c} (<8,0, ≥8,0 %), estratos de aleatorización del uso de metformina en el cribado, y país como efectos fijos y valor de HbA_{1c} del nivel inicial como covariable.

Nota: El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o el día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible. Se incluyen mediciones de pacientes con tanto mediciones del nivel inicial como de la semana 24 (LOCF).

- 15 La Figura 3 ilustra el cambio medio (±EE) desde el nivel inicial en HbA_{1c} con el tiempo durante el periodo de tratamiento de doble ciego principal de 24 semanas. La Figura 6 en el apéndice ilustra el cambio medio (±EE) desde el nivel inicial en HbA_{1c} con el tiempo hasta la semana 92. La reducción de HbA_{1c} se mantuvo relativamente con el tiempo más allá de 24 semanas.

20 Análisis secundario

- La Tabla 12 resume la proporción de pacientes con respuesta al tratamiento (HbA_{1c} ≤6,5 % o <7 % en la semana 24, respectivamente). El análisis de pacientes que responden a HbA_{1c} usando el método de CMH mostró una diferencia significativa del tratamiento frente al placebo para el grupo tratado con lixisenatida (valor de p <0,0001). En la semana 24, el 19,3 % de los pacientes tratados con lixisenatida y el 4,7 % de los pacientes tratados con placebo habían alcanzado valores de HbA_{1c} ≤6,5 %; el 36,4 % de los pacientes en el grupo de lixisenatida y el 13,5 % de los pacientes en el grupo de placebo habían alcanzado valores de HbA_{1c} <7 %.

30

Tabla 12 Número (%) de pacientes con valor de HbA_{1c} ≤6,5 % o <7 %, respectivamente, en la semana 24 - Población mITT

HbA _{1c} (%)	Placebo (N=284)	Lixisenatida (N=564)
Número	274	544
≤6,5 %	13 (4,7 %)	105 (19,3 %)
>6,5 %	261 (95,3 %)	439 (80,7 %)
Valor de p frente a placebo ^a	-	<0,0001
Número	274	544
<7,0 %	37 (13,5 %)	198 (36,4 %)
≥7,0 %	237 (86,5 %)	346 (63,6 %)
Valor de p frente a placebo ^a	-	<0,0001

^a Método de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por estratos de aleatorización de HbA_{1c} en el cribado (<8,0 o ≥8,0 %) y estratos de aleatorización del uso de metformina en el cribado (Sí o No).

Nota: El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o el día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible).

6.2.2 Criterios secundarios de valoración de la eficacia

Las Tablas 13, 14, 15 y 17 resumen los análisis de ANCOVA de la glucosa en plasma postprandial a las 2 horas, GPA, peso corporal y HOMA-β, respectivamente. La Figura 4 y la Figura 5 ilustran el cambio medio (±EE) desde el nivel inicial en GPA y el peso corporal con el tiempo durante el periodo de tratamiento de doble ciego principal de 24 semanas. Las Figuras 7, 8, 9 y 10 en el apéndice ilustran el cambio medio (±EE) desde el nivel inicial con el tiempo en la glucosa en plasma postprandial a las 2 horas, GPA (hasta la semana 92), peso corporal (hasta la semana 84) y HOMA-β durante el periodo de tratamiento de doble ciego completo.

Los resultados de la evaluación de la glucosa en plasma postprandial a las 2 horas mostraron una mejora estadísticamente significativa desde el nivel inicial hasta la semana 24 en el grupo de lixisenatida en comparación con el grupo de placebo (diferencia media por LS frente a placebo = 5,98 mmol/l; valor de p <0,0001).

Para GPA, se observó una disminución estadísticamente significativa desde el nivel inicial hasta la semana 24 en el grupo de lixisenatida en comparación con el grupo de placebo (diferencia media por LS frente a placebo = 0,63 mmol/l; valor de p <0,0001).

El cambio de peso corporal medio por LS desde el nivel inicial en la semana 24 fue -1,76 kg para los pacientes tratados con lixisenatida y -0,93 kg para los pacientes tratados con placebo (diferencia media por LS frente a placebo = -0,84 kg) con diferencia estadísticamente significativa observada entre grupos de tratamiento (valor de p <0,0001). El peso corporal continuó reduciéndose después del periodo de tratamiento principal de 24 semanas en ambos tratamientos (Figura 9). Aproximadamente el 14,4 % de los pacientes tratados con lixisenatida y 7,2 % de los pacientes tratados con placebo tuvieron ≥ 5 % de pérdida de peso desde el nivel inicial hasta la semana 24 (Tabla 16).

Para la función de linfocitos β evaluada por HOMA-β se observó un aumento medio de 4,37 para el grupo de lixisenatida en comparación con -0,33 para el grupo de placebo, sin diferencia significativa entre grupos de tratamiento (diferencia media por LS frente a placebo = 1,80; valor de p = 0,7387) por un análisis paramétrico previamente especificado (Tabla 17). El cambio medio en HOMA-β desde el nivel inicial hasta la semana 24 en el grupo de lixisenatida (4,76) fue mayor en comparación con el grupo de placebo (3,05), pero el cambio por LS medio para el grupo de lixisenatida (4,83) fue menor en comparación con el grupo de placebo (6,63) debido a un valor atípico en el grupo de lixisenatida. Este valor atípico no afectó la conclusión del modelo paramétrico. Como se infringió la suposición de normalidad para el modelo paramétrico, se realizó un análisis de sensibilidad usando un modelo no paramétrico y mostró una diferencia estadísticamente significativa (valor de p=0,0011).

Según la estrategia de prueba que se ajusta para multiplicidad, la prueba deductiva para los porcentajes de pacientes que requieren terapia de rescate en la semana 24 fue exploratoria, ya que la prueba precedente (HOMA-β) fracasó en mostrar una diferencia estadísticamente significativa entre grupos.

Los porcentajes de pacientes que requieren terapia de rescate en la semana 24 fueron significativamente menores para el grupo de lixisenatida en comparación con placebo (20 pacientes [3,5 %] en el grupo de lixisenatida y 34 pacientes [12,0 %] en el grupo de placebo) sin un ajuste para multiplicidad (Tabla 18).

El tratamiento con lixisenatida disminuyó sustancialmente la fluctuación de glucosa desde el nivel inicial hasta la semana 24 en comparación con el grupo de placebo (diferencia media por LS = -5,57 mmol/l, IC del 95 % = -6,397 a

-4,744) como se muestra en la Tabla 19.

Tabla 13 Cambio medio en la glucosa en plasma postprandial a las 2 horas (mmol/l) desde el nivel inicial hasta la semana 24 en sitios seleccionados - Población mITT

Glucosa en plasma postprandial a las 2 horas (mmol/l)	Placebo (N=284)	Lixisenatida (N=564)
Nivel inicial		
Número	120	249
Media (DE)	16,55 (3,74)	16,61 (4,09)
Mediana	16,70	16,50
Mín : Máx	7,3 : 25,0	5,0 : 29,3
Semana 24 (LOCF)		
Número	120	249
Media (DE)	16,67 (3,89)	10,61 (4,73)
Mediana	16,85	9,80
Mín : Máx	7,6 : 27,1	3,2 : 24,5
Cambio desde el nivel inicial hasta la semana 24 (LOCF)		
Número	120	249
Media (DE)	0,12 (3,71)	-6,00 (5,39)
Mediana	0,20	-5,90
Mín : Máx	-10,8 : 17,7	-21,6 : 11,9
Media por LS (EE) ^a	-0,21 (0,489)	-6,19 (0,408)
Diferencia media por LS (EE) frente a placebo ^a	-	-5,98 (0,475)
IC del 95 %	-	(-6,912 a -5,043)
Valor de p		<0,0001

LOCF = Última observación considerada.

^a Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de cribado de HbA_{1c} (<8,0, ≥8,0 %), estratos de aleatorización del uso de metformina en el cribado (Sí, No) y país como efectos fijos, y valor de glucosa en plasma postprandial a las 2 horas del nivel inicial como covariable.

Nota: El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta la fecha de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o el día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible. Se incluyen pacientes con tanto mediciones del nivel inicial como de la semana 24 (LOCF).

5

Tabla 14 Cambio medio en la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) desde el nivel inicial hasta la semana 24 - Población mITT

Glucosa en plasma en ayunas (mmol/l)	Placebo (N=284)	Lixisenatida (N=564)
Nivel inicial		
Número	283	564
Media (DE)	9,29 (2,37)	9,67 (2,24)
Mediana	9,20	9,40
Mín : Máx	4,4 : 19,6	4,6 : 19,8
Semana 24 (LOCF)		
Número	283	564
Media (DE)	9,19 (2,33)	8,74 (2,32)
Mediana	8,90	8,60
Mín : Máx	3,6 : 19,4	2,4 : 21,5
Cambio desde el nivel inicial hasta la semana 24 (LOCF)		
Número	283	564
Media (DE)	-0,10 (2,00)	-0,93 (2,37)
Mediana	-0,20	-0,83
Mín : Máx	-6,8 : 7,0	-15,7 : 6,3
Media por LS (EE) ^a	-0,36 (0,161)	-0,99 (0,139)
Diferencia media por LS (EE) frente a placebo ^a	-	-0,63 (0,146)
IC del 95 %	-	(-0,919 a -0,346)
Valor de p		<0,0001

LOCF = Última observación considerada.

Glucosa en plasma en ayunas (mmol/l)	Placebo (N=284)	Lixisenatida (N=564)
^a Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA _{1c} en el cribado (<8,0, ≥8,0 %), uso de metformina en el cribado (Sí, No) y país como efectos fijos, y la glucosa en plasma en ayunas del nivel inicial como covariable. Nota: El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 1 día después de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o el día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible. Se incluyen pacientes con tanto mediciones del nivel inicial como de la semana 24 (LOCF).		

Tabla 15 Cambio medio en el peso corporal (kg) desde el nivel inicial hasta la semana 24 - Población mITT

Peso corporal (kg)	Placebo (N=284)	Lixisenatida (N=564)
Nivel inicial		
Número	278	554
Media (DE)	84,52 (22,81)	82,58 (21,88)
Mediana	80,85	78,00
Mín : Máx	45,3 : 166,8	45,7 : 200,4
Semana 24 (LOCF)		
Número	278	554
Media (DE)	83,63 (22,98)	80,91 (21,37)
Mediana	80,20	76,75
Mín : Máx	45,5 : 168,6	44,6 : 191,4
Cambio desde el nivel inicial hasta la semana 24 (LOCF)		
Número	278	554
Media (DE)	-0,89 (2,48)	-1,67 (3,08)
Mediana	-1,00	-1,30
Mín : Máx	-12,4 : 14,1	-16,9 : 16,3
Media por LS (EE) ^a	-0,93 (0,234)	-1,76 (0,202)
Diferencia media por LS (EE) frente a placebo ^a	-	-0,84 (0,211)
IC del 95 %	-	(-1,250 a -0,421)
Valor de p		<0,0001

LOCF = Última observación considerada.

^a Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA_{1c} en el cribado (<8,0, ≥8,0 %), uso de metformina en el cribado (Sí, No) y país como efectos fijos, y el peso corporal del nivel inicial como covariable.

Nota: El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o el día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible. Se incluyen pacientes con tanto mediciones del nivel inicial como de la semana 24 (LOCF).

Tabla 16 Número (%) de pacientes con ≥5 % de pérdida de peso desde el nivel inicial hasta la semana 24 - Población mITT

Pérdida de peso	Placebo (N=284)	Lixisenatida (N=564)
Número	278	554
≥5 %	20 (7,2 %)	80 (14,4 %)
<5 %	258 (92,8 %)	474 (85,6 %)

Nota: El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o el día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible. Se incluyen pacientes con tanto mediciones del nivel inicial como de la semana 24 (LOCF).

Tabla 17 Cambio medio en HOMA-β desde el nivel inicial hasta la semana 24 en sitios seleccionados - Población mITT

HOMA-β	Placebo (N=284)	Lixisenatida (N=564)
Nivel inicial		
Número	116	241
Media (DE)	35,07 (40,46)	34,57 (77,41)
Mediana	23,17	22,00
Mín : Máx	2,3 : 282,6	3,2: 1036,0
Semana 24 (LOCF)		
Número	116	241
Media (DE)	38,12 (60,72)	39,34 (42,88)
Mediana	22,41	27,50
Mín : Máx	4,2 : 585,6	2,4 : 468,2
Cambio desde el nivel inicial hasta la semana 24 (LOCF)		
Número	116	241
Media (DE)	3,05 (54,57)	4,76 (83,61)
Mediana	-0,33	4,37
Mín : Máx	-112,1 : 528,2	-1023,0 : 434,6
Media por LS (EE) ^a	6,63 (5,663)	4,83 (4,686)
Diferencia media por LS (EE) frente a placebo ^a	-	-1,80 (5,400)
IC del 95 %	-	(-12,424 a 8,819)
Valor de p		0,7387

LOCF = Última observación considerada.

^a Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA_{1c} en el cribado (<8,0, ≥8,0 %), uso de metformina en el cribado (Sí, No) y país como efectos fijos, y el valor de HOMA-β del nivel inicial como covariable.

Nota: El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta la fecha de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o el día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible. Se incluyen pacientes con tanto mediciones del nivel inicial como de la semana 24 (LOCF).

Tabla 18 Número (%) de pacientes que requieren terapia de rescate durante el periodo de tratamiento de 24 semanas - Población mITT

Que requieren terapia de rescate	Placebo (N=284)	Lixisenatida (N=564)
Número	284	564
Sí	34 (12,0 %)	20 (3,5 %)
No	250 (88,0 %)	544 (96,5 %)
Valor de p frente a placebo ^a	-	<0,0001

^a Método de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por estratos de aleatorización de HbA_{1c} en el cribado (<8,0 o ≥8,0 %) y uso de metformina en el cribado (Sí, No).**Tabla 19 Cambio medio en la fluctuación de glucosa (mmol/l) desde el nivel inicial hasta la semana 24 en sitios seleccionados - Población mITT**

Fluctuación de glucosa (mmol/l)	Placebo (N=284)	Lixisenatida (N=564)
Nivel inicial		
Número	120	249
Media (DE)	7,04 (4,01)	6,93(3,79)
Mediana	7,10	6,70
Mín : Máx	-12,2: 15,2	-10,7: 17,9
Semana 24 (LOCF)		
Número	120	249
Media (DE)	7,61 (3,30)	1,94(4,18)
Mediana	7,43	1,60
Mín : Máx	-0,5: 16,6	-6,7: 14,9
Cambio desde el nivel inicial hasta la semana 24 (LOCF)		
Número	120	249
Media (DE)	0,57 (3,77)	-4,99 (5,04)

Fluctuación de glucosa (mmol/l)	Placebo (N=284)	Lixisenatida (N=564)
Mediana	0,78	-4,90
Mín : Máx	-9,8 : 19,7	-19,1 : 12,0
Media por LS (EE) ^a	0,35 (0,432)	-5,22 (0,360)
Diferencia media por LS (EE) frente a placebo ^a	-	-5,57 (0,420)
IC del 95 %	-	(-6,397 a -4,744)

LOCF = Última observación considerada. Fluctuación de glucosa = glucosa en plasma postprandial a las 2 horas - glucosa en plasma 30 minutos antes de la prueba de la comida antes de la administración del fármaco en estudio.

^a Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA_{1c} en el cribado (<8,0, ≥8,0 %), estratos de aleatorización del uso de metformina en el cribado (Sí, No) y país como efectos fijos, y el valor de fluctuación de glucosa del nivel inicial como covariable.

El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta la fecha de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o el día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible. Se incluyen pacientes con tanto mediciones del nivel inicial como de la semana 24 (LOCF.)

6.3 Seguridad

Una visión general de los acontecimientos adversos observados durante el periodo en tratamiento durante el estudio completo se proporciona en la Tabla 20. El porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (AAET) fue del 81,5 % en el grupo de lixisenatida en comparación con el 75,8 % en el grupo de placebo. Dos pacientes (en el grupo de lixisenatida) tuvieron AAET que condujeron a muerte. Se produjeron noventa y tres AAET graves durante el periodo en tratamiento durante el estudio completo con una tasa de incidencia ligeramente menor en el grupo de lixisenatida (10,1 %) en comparación con el grupo de placebo (12,3 %). El porcentaje de pacientes con AAET que condujo a interrupción del tratamiento fue mayor en el grupo de lixisenatida en comparación con el grupo de placebo (12,4 % en el grupo de lixisenatida en comparación con 7,7 % en el grupo de placebo). Las Tablas 21, 22 y 23 resumen los AAET que condujeron a muerte, AAET graves y AAET que condujeron a interrupción del tratamiento por SOC primaria, HLGT, HLT y PT, respectivamente. El AAET más común que condujo a la interrupción del tratamiento fue náuseas en el grupo de lixisenatida (24 pacientes [4,2 %]). El número correspondiente de pacientes (%) en el grupo de placebo fue 1 (0,4 %).

La Tabla 33 en el apéndice presenta las incidencias de AAET durante el periodo en tratamiento durante el estudio completo que se producen en al menos el 1 % de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento. Las náuseas fue el AAET más frecuentemente informado en el grupo de lixisenatida (161 pacientes [28,0 %]) frente a 25 pacientes tratados con placebo (8,8 %). El segundo AAET más frecuentemente informado en el grupo de lixisenatida fue hipoglucemia (141 pacientes [24,6 %] para lixisenatida frente a 55 pacientes [19,3 %] para placebo) seguido de nasofaringitis (91 pacientes [15,9 %] para lixisenatida frente a 58 [20,4 %] para placebo), diarrea (71 pacientes [12,4 %] para lixisenatida frente a 27 [9,5 %] para placebo), vómitos (61 pacientes [10,6 %] para lixisenatida frente a 15 [5,3 %] para placebo) y mareos (60 pacientes [10,5 %] para lixisenatida frente a 18 [6,3 %] para placebo).

Tabla 20 - Visión general del perfil de acontecimientos adversos: acontecimientos adversos emergentes del tratamiento durante el periodo de tratamiento global - Población de seguridad

	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
Pacientes con cualquier AAET	216 (75,8 %)	468 (81,5 %)
Pacientes con cualquier AAET grave	35 (12,3 %)	58 (10,1 %)
Pacientes con cualquier AAET que condujo a muerte	0	2 (0,3 %)
Pacientes con cualquier AAET que condujo a interrupción permanente del tratamiento	22 (7,7 %)	71 (12,4 %)

AAET: Acontecimiento adverso emergente del tratamiento

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un acontecimiento adverso

Tabla 21 - Número (%) de pacientes que experimentaron AAET(s) que condujeron a muerte durante el periodo de tratamiento global por SOC primaria, HLGT, HLT y PT - Población de seguridad

CLASE POR ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA		
HLGT: Término del grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel		
Término preferido	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
Cualquier clase	0	2 (0,3 %)
TRASTORNOS CARDÍACOS	0	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos de las arterias coronarias	0	1 (0,2 %)
HLT: Trastornos isquémicos de las arterias coronarias	0	1 (0,2 %)
Infarto de miocardio	0	1 (0,2 %)
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN	0	1 (0,2 %)
HLGT: Desenlaces mortales	0	1 (0,2 %)
HLT: Muerte y muerte súbita	0	1 (0,2 %)
Muerte cardíaca súbita	0	1 (0,2 %)

AAET: Acontecimiento adverso emergente del tratamiento, SOC: Clase por órganos y sistemas, HLGT: Término del grupo de alto nivel, HLT: Término de alto nivel, PT: Término preferido.

Versión de MedDRA: 13.1.

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un AAET que condujo a muerte.

Tabla clasificada por orden de SOC internacionalmente acordado y orden alfabético de HLGT, HLT, PT.

Tabla 22 - Número (%) de pacientes que experimentaron AAET(s) grave(s) durante el periodo de tratamiento global presentado por SOC primaria, HLGT, HLT y PT - Población de seguridad

CLASE POR ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA		
HLGT: Término del grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel		
Término preferido	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
Cualquier clase	35 (12,3 %)	58 (10,1 %)
INFECCIONES E INFESTACIONES	6 (2,1 %)	3 (0,5 %)
HLGT: Trastornos infecciosos bacterianos	3 (1,1 %)	1 (0,2 %)
HLT: Infecciones bacterianas NCOC	3 (1,1 %)	0
Artritis bacteriana	1 (0,4 %)	0
Celulitis	2 (0,7 %)	0
HLT: Infecciones por Leptospira	0	1 (0,2 %)
Leptospirosis	0	1 (0,2 %)
HLGT: Infecciones - patógeno no especificado	2 (0,7 %)	2 (0,3 %)
HLT: Infecciones de las vías respiratorias inferiores y pulmones	1 (0,4 %)	0
Neumonía	1 (0,4 %)	0
HLT: Infecciones de las vías urinarias	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
Pielonefritis aguda	0	1 (0,2 %)
Infección de las vías urinarias	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
HLGT: Trastornos infecciosos virales	1 (0,4 %)	0
HLT: Infecciones virales por herpes	1 (0,4 %)	0
Colitis por herpes	1 (0,4 %)	0
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y NO ESPECIFICADAS (INCL QUISTES Y PÓLIPOS)	4 (1,4 %)	6 (1,0 %)
HLGT: Neoplasias de mama malignas y no especificadas (incl pezón)	2 (0,7 %)	0
HLT: Neoplasias de mama y de pezón malignas	2 (0,7 %)	0
Cáncer de mama	2 (0,7 %)	0
HLGT: Neoplasias gastrointestinales malignas y no especificadas	0	3 (0,5 %)
HLT: Neoplasias gástricas malignas	0	1 (0,2 %)
Cáncer gástrico	0	1 (0,2 %)
HLT: Neoplasias rectales malignas	0	2 (0,3 %)
Cáncer rectal	0	1 (0,2 %)
Cáncer rectosigmoideo	0	1 (0,2 %)
HLGT: Neoplasias hepatobiliares malignas y no especificadas	1 (0,4 %)	0
HLT: Neoplasias hepáticas malignas	1 (0,4 %)	0
Neoplasia hepática maligna	1 (0,4 %)	0
HLGT: Neoplasias del sistema nervioso benignas	0	1 (0,2 %)
HLT: Neoplasias del sistema nervioso benignas NCOC	0	1 (0,2 %)
Neoplasia cerebral benigna	0	1 (0,2 %)
HLGT: Neoplasias reproductivas femeninas benignas	1 (0,4 %)	0

CLASE POR ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA		
HLGT: Término del grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=285)	(N=574)
HLT: Neoplasia uterina benigna	1 (0,4 %)	0
Leiomoma uterino	1 (0,4 %)	0
HLGT: Neoplasias reproductivas masculinas malignas y no especificadas	0	1 (0,2 %)
HLT: Neoplasias prostáticas malignas	0	1 (0,2 %)
Cáncer de próstata	0	1 (0,2 %)
HLGT: Neoplasias respiratorias y mediastínicos malignas y no especificadas	0	1 (0,2 %)
HLT: Neoplasias laríngeas malignas	0	1 (0,2 %)
Carcinoma de la glotis	0	1 (0,2 %)
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNITARIO	0	2 (0,3 %)
HLGT: Afecciones alérgicas	0	2 (0,3 %)
HLT: Afecciones alérgicas NCOC	0	1 (0,2 %)
Alergia a la picadura de artrópodos	0	1 (0,2 %)
HLT: Respuestas anafilácticas	0	1 (0,2 %)
Choque anafiláctico	0	1 (0,2 %)
METABOLISMO Y TRASTORNOS DE LA NUTRICIÓN	2 (0,7 %)	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos del metabolismo de la glucosa (incl diabetes mellitus)	2 (0,7 %)	1 (0,2 %)
HLT: Afecciones hiperglucémicas NCOC	1 (0,4 %)	0
Hiperglucemia	1 (0,4 %)	0
HLT: Afecciones hipoglucémicas NCOC	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Hipoglucemia	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	0	2 (0,3 %)
HLGT: Trastornos deprimidos del estado de ánimo y alteraciones	0	1 (0,2 %)
HLT: Trastornos depresivos	0	1 (0,2 %)
Depresión	0	1 (0,2 %)
HLGT: Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	0	2 (0,3 %)
HLT: Esquizofrenia NCOC	0	2 (0,3 %)
Esquizofrenia simple	0	1 (0,2 %)
Esquizofrenia, tipo paranoide	0	1 (0,2 %)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	6 (2,1 %)	6 (1,0 %)
HLGT: Trastornos vasculares del sistema nervioso central	3 (1,1 %)	5 (0,9 %)
HLT: Hemorragias del sistema nervioso y accidentes cerebrovasculares	2 (0,7 %)	3 (0,5 %)
Infarto cerebral	0	2 (0,3 %)
Accidente cerebrovascular isquémico	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Infarto lacunar	1 (0,4 %)	0
HLT: Acontecimientos cerebrovasculares transitorios	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
Ataque isquémico transitorio	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
HLGT: Trastornos de los nervios craneales (excl neoplasias)	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
HLT: Trastornos de los nervios craneales faciales	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Parálisis del nervio VII	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos del movimiento (incl parkinsonismo)	1 (0,4 %)	0
HLT: Temblor (excl congénito)	1 (0,4 %)	0
Temblor hereditario	1 (0,4 %)	0
HLGT: Trastornos neurológicos NCOC	1 (0,4 %)	0
HLT: Signos y síntomas neurológicos NCOC	1 (0,4 %)	0
Mareos	1 (0,4 %)	0
TRASTORNOS OCULARES	0	3 (0,5 %)
HLGT: Cambio estructural, depósito y degeneración del ojo anterior	0	2 (0,3 %)
HLT: Afecciones por cataratas	0	2 (0,3 %)
Cataratas	0	1 (0,2 %)
Catarata nuclear	0	1 (0,2 %)
HLGT: Hemorragias y trastornos vasculares de la retina, coroides y cuerpo vítreo	0	1 (0,2 %)
HLT: Hemorragias coroides y vítreas y trastornos vasculares	0	1 (0,2 %)
Hemorragia vítrea	0	1 (0,2 %)
TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO	0	2 (0,3 %)
HLGT: Trastornos de la audición	0	2 (0,3 %)
HLT: Sorderas parciales	0	2 (0,3 %)

CLASE POR ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA		
HLGT: Término del grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=285)	(N=574)
Sordera parcial súbita	0	2 (0,3 %)
TRASTORNOS CARDÍACOS	5 (1,8 %)	12 (2,1 %)
HLGT: Arritmias cardíacas	0	2 (0,3 %)
HLT: Trastornos de conducción cardíaca	0	2 (0,3 %)
Bloqueo auriculoventricular completo	0	2 (0,3 %)
HLGT: Trastornos de las válvulas cardíacas	0	1 (0,2 %)
HLT: Trastornos de las válvulas mitrales	0	1 (0,2 %)
Incompetencia de la válvula mitral	0	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos de las arterias coronarias	5 (1,8 %)	11 (1,9 %)
HLT: Trastornos de las arterias coronarias NCOC	1 (0,4 %)	3 (0,5 %)
Enfermedad de las arterias coronarias	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
Estenosis de las arterias coronarias	0	1 (0,2 %)
HLT: Trastornos isquémicos de las arterias coronarias	5 (1,8 %)	8 (1,4 %)
Síndrome coronario agudo	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Infarto agudo de miocardio	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
Angina de pecho	2 (0,7 %)	1 (0,2 %)
Angina inestable	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
Infarto de miocardio	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
HLGT: Insuficiencias cardíacas	0	1 (0,2 %)
HLT: Insuficiencias cardíacas NCOC	0	1 (0,2 %)
Insuficiencia cardíaca congestiva	0	1 (0,2 %)
TRASTORNOS VASCULARES	2 (0,7 %)	2 (0,3 %)
HLGT: Arteriosclerosis, estenosis, insuficiencia vascular y necrosis	0	2 (0,3 %)
HLT: Necrosis aórtica e insuficiencia vascular	0	1 (0,2 %)
Estenosis aórtica	0	1 (0,2 %)
HLT: Vasoconstricción periférica, necrosis e insuficiencia vascular	0	1 (0,2 %)
Enfermedad oclusiva arterial periférica	0	1 (0,2 %)
HLGT: Embolia y trombosis	1 (0,4 %)	0
HLT: Embolia periférica y trombosis	1 (0,4 %)	0
Tromboflebitis	1 (0,4 %)	0
HLGT: Trastornos hipertensores vasculares	1 (0,4 %)	0
HLT: Trastornos hipertensores vasculares NCOC	1 (0,4 %)	0
Hipertensión	1 (0,4 %)	0
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos de las vías respiratorias inferiores (excl obstrucción e infección)	1 (0,4 %)	0
HLT: Trastornos pulmonares parenquimatosos NCOC	1 (0,4 %)	0
Enfermedad pulmonar intersticial	1 (0,4 %)	0
HLGT: Trastornos respiratorios NCOC	0	1 (0,2 %)
HLT: Signos y síntomas de las vías respiratorias inferiores	0	1 (0,2 %)
Ataques de hipo	0	1 (0,2 %)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	2 (0,7 %)	9 (1,6 %)
HLGT: Hernias abdominales y otras afecciones de la pared abdominal	0	1 (0,2 %)
HLT: Hernias diafragmáticas	0	1 (0,2 %)
Hernia de hiato	0	1 (0,2 %)
HLGT: Neoplasias benignas gastrointestinales	0	1 (0,2 %)
HLT: Neoplasias benignas gastrointestinales (excl cavidad bucal)	0	1 (0,2 %)
Pólipo colónico	0	1 (0,2 %)
HLGT: Afecciones pancreáticas exocrinas	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
HLT: Pancreatitis aguda y crónica	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
Pancreatitis aguda	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Pancreatitis crónica	0	1 (0,2 %)
HLGT: Afecciones inflamatorias gastrointestinales	0	3 (0,5 %)
HLT: Gastritis (excl infecciosa)	0	1 (0,2 %)
Gastritis	0	1 (0,2 %)
HLT: Esofagitis (excl infecciosa)	0	2 (0,3 %)
Esofagitis por reflujo	0	2 (0,3 %)
HLGT: Afecciones de motilidad gastrointestinal y de defecación	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
HLT: Diarrea (excl infecciosa)	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)

CLASE POR ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA

HLGT: Término del grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel		
Término preferido	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
Diarrea	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
HLT: Trastornos atónicos gastrointestinales y de hipomotilidad NCOC	0	1 (0,2 %)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0	1 (0,2 %)
HLGT: Afecciones vasculares gastrointestinales	0	1 (0,2 %)
HLT: Hemorroides y varices gastrointestinales (excl esofágicas)	0	1 (0,2 %)
Hemorroides	0	1 (0,2 %)
TRASTORNOS HEPATOBILIARES	1 (0,4 %)	4 (0,7 %)
HLGT: Trastornos de la vesícula biliar	0	3 (0,5 %)
HLT: Colecistitis y coleditis	0	3 (0,5 %)
Colecistitis	0	2 (0,3 %)
Coleditis	0	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos hepáticos y hepatobiliares	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
HLT: Daño hepatocelular y hepatitis NCOC	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Hepatitis	0	1 (0,2 %)
Hepatitis aguda	1 (0,4 %)	0
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DE TEJIDO CONJUNTIVO	3 (1,1 %)	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos de las articulaciones	0	1 (0,2 %)
HLT: Trastornos relacionados con las articulaciones NCOC	0	1 (0,2 %)
Síndrome del manguito de los rotadores	0	1 (0,2 %)
HLGT: Deformidades musculoesqueléticas y de tejido conjuntivo (incl trastornos de los discos intervertebrales)	2 (0,7 %)	0
HLT: Trastornos de los discos intervertebrales NCOC	2 (0,7 %)	0
Hernia de disco intervertebral	2 (0,7 %)	0
HLGT: Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo NCOC	1 (0,4 %)	0
HLT: Dolor y malestar musculoesquelético y de tejido conjuntivo	1 (0,4 %)	0
Dolor de espalda	1 (0,4 %)	0
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	2 (0,7 %)	2 (0,3 %)
HLGT: Trastornos renales (excl nefropatías)	0	1 (0,2 %)
HLT: Insuficiencia y deterioro renal	0	1 (0,2 %)
Insuficiencia renal aguda	0	1 (0,2 %)
HLGT: Signos y síntomas de las vías urinarias	1 (0,4 %)	0
HLT: Síntomas de la vejiga y uretrales	1 (0,4 %)	0
Retención urinaria	1 (0,4 %)	0
HLGT: Urolitiasis	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
HLT: Litiasis de las vías urinarias (excl renal)	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Cálculo uretérico	0	1 (0,2 %)
Cálculo urinario	1 (0,4 %)	0
TRASTORNOS CONGÉNITOS, FAMILIARES Y GENÉTICOS	1 (0,4 %)	0
HLGT: Trastornos del tubo gastrointestinal congénitos	1 (0,4 %)	0
HLT: Trastornos intestinales congénitos	1 (0,4 %)	0
Poliposis cólica adenomatosa	1 (0,4 %)	0
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN	2 (0,7 %)	2 (0,3 %)
HLGT: Afecciones de la temperatura corporal	1 (0,4 %)	0
HLT: Trastornos febriles	1 (0,4 %)	0
Pirexia	1 (0,4 %)	0
HLGT: Desenlaces mortales	0	1 (0,2 %)
HLT: Muerte y muerte súbita	0	1 (0,2 %)
Muerte cardíaca súbita	0	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos del sistema general NCOC	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
HLT: Dolor y malestar NCOC	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Dolor de pecho	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
INVESTIGACIONES	0	1 (0,2 %)
HLGT: Investigaciones endocrinas (incl hormonas sexuales)	0	1 (0,2 %)
HLT: Análisis de hormonas gastrointestinales, pancreáticas y APUD	0	1 (0,2 %)
Elevada calcitonina en sangre	0	1 (0,2 %)

CLASE POR ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA**HLGT: Término del grupo de alto nivel****HLT: Término de alto nivel****Término preferido****Placebo
(N=285)****Lixisenatida
(N=574)****LESIÓN, ENVENENAMIENTO Y COMPLICACIONES DEL PROCEDIMIENTO**

HLGT: Lesiones óseas y de las articulaciones

3 (1,1 %)

9 (1,6 %)

HLT: Fracturas y dislocaciones de las extremidades inferiores

1 (0,4 %)

4 (0,7 %)

Fractura del tobillo

1 (0,4 %)

3 (0,5 %)

Fractura de las extremidades inferiores

1 (0,4 %)

1 (0,2 %)

Fractura de la rótula

0

1 (0,2 %)

HLT: Fracturas y dislocaciones de las extremidades superiores

0

1 (0,2 %)

Fractura de la mano

0

1 (0,2 %)

HLGT: Lesiones NCOC

1 (0,4 %)

5 (0,9 %)

HLT: Lesiones del pecho y pulmón NCOC

0

1 (0,2 %)

Neumotórax traumático

0

1 (0,2 %)

HLT: Lesiones oculares NCOC

0

1 (0,2 %)

Hematoma periorbital

0

1 (0,2 %)

HLT: Lesiones de músculo, tendón y ligamento

1 (0,4 %)

0

Lesión muscular

1 (0,4 %)

0

HLT: Lesiones no específicas de sitio NCOC

0

3 (0,5 %)

Lesiones múltiples

0

1 (0,2 %)

Accidente de tráfico

0

3 (0,5 %)

HLT: Lesiones de la piel NCOC

0

1 (0,2 %)

Contusión

0

1 (0,2 %)

HLGT: Lesiones y complicaciones relacionadas con el procedimiento NCOC

1 (0,4 %)

0

HLT: Complicaciones de procedimientos cardíacos y vasculares

1 (0,4 %)

0

Reestenosis de arterias coronarias en prótesis endovascular

1 (0,4 %)

0

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS Y MÉDICOS

3 (1,1 %)

5 (0,9 %)

HLGT: Procedimientos terapéuticos vasculares

3 (1,1 %)

5 (0,9 %)

HLT: Procedimientos terapéuticos arteriales (excl aórticos)

3 (1,1 %)

5 (0,9 %)

Angioplastia coronaria

0

2 (0,3 %)

Inserción de prótesis endovascular arterial coronaria

1 (0,4 %)

0

Intervención coronaria percutánea

2 (0,7 %)

3 (0,5 %)

AAET: Acontecimiento adverso emergente del tratamiento, SOC: Clase por órganos y sistemas, HLGT: Término del grupo de alto nivel, HLT: Término de alto nivel, PT: Término preferido.

Versión de MedDRA: 13.1.

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un AAET grave.

Tabla clasificada por orden de SOC internacionalmente acordado y orden alfabético de HLGT, HLT, PT.

Tabla 23 - Número (%) de pacientes que experimentaron AAET(s) que condujeron a interrupción permanente del tratamiento durante el periodo de tratamiento global por SOC primaria, HLGT, HLT y PT - Población de seguridad**CLASE POR ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA****HLGT: Término del grupo de alto nivel****HLT: Término de alto nivel****Término preferido****Placebo
(N=285)****Lixisenatida
(N=574)**

Cualquier clase

22 (7,7 %)

71 (12,4 %)

INFECCIONES E INFESTACIONES

2 (0,7 %)

0

HLGT: Trastornos infecciosos bacterianos

1 (0,4 %)

0

HLT: Infecciones bacterianas NCOC

1 (0,4 %)

0

Artritis bacteriana

1 (0,4 %)

0

HLGT: Infecciones - patógeno no especificado

1 (0,4 %)

0

HLT: Infecciones de las vías respiratorias inferiores y pulmones

1 (0,4 %)

0

Neumonía

1 (0,4 %)

0

NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y NO ESPECIFICADAS (INCL QUISTES Y PÓLIPOS)

2 (0,7 %)

1 (0,2 %)

HLGT: Neoplasias de mama malignas y no especificadas (incl pezón)

1 (0,4 %)

0

HLT: Neoplasias de mama y de pezón malignas

1 (0,4 %)

0

Cáncer de mama

1 (0,4 %)

0

HLGT: Neoplasias gastrointestinales malignas y no especificadas

0

1 (0,2 %)

HLT: Neoplasias rectales malignas

0

1 (0,2 %)

Cáncer rectal

0

1 (0,2 %)

CLASE POR ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA		
HLGT: Término del grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel		
Término preferido	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
HLGT: Neoplasias hepatobiliares malignas y no especificadas	1 (0,4 %)	0
HLT: Neoplasias hepáticas malignas	1 (0,4 %)	0
Neoplasia hepática maligna	1 (0,4 %)	0
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	0	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos de los glóbulos blancos	0	1 (0,2 %)
HLT: Leucopenias NCOC	0	1 (0,2 %)
Leucopenia	0	1 (0,2 %)
HLT: Neutropenias	0	1 (0,2 %)
Neutropenia	0	1 (0,2 %)
TRASTORNOS ENDOCRINOS	0	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos de la glándula tiroides	0	1 (0,2 %)
HLT: Trastornos de la tiroides NCOC	0	1 (0,2 %)
Hiperplasia de células C tiroideas	0	1 (0,2 %)
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN	1 (0,4 %)	5 (0,9 %)
HLGT: Trastornos del apetito y nutricionales generales	1 (0,4 %)	4 (0,7 %)
HLT: Trastornos del apetito	1 (0,4 %)	4 (0,7 %)
Apetito reducido	1 (0,4 %)	4 (0,7 %)
HLGT: Trastornos del metabolismo de la glucosa (incl diabetes mellitus)	0	1 (0,2 %)
HLT: Afecciones hipoglucémicas NCOC	0	1 (0,2 %)
Hipoglucemia	0	1 (0,2 %)
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	0	3 (0,5 %)
HLGT: Trastornos y síntomas de ansiedad	0	1 (0,2 %)
HLT: Síntomas de ansiedad	0	1 (0,2 %)
Nerviosismo	0	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos deprimidos del estado de ánimo y alteraciones	0	1 (0,2 %)
HLT: Trastornos depresivos	0	1 (0,2 %)
Depresión	0	1 (0,2 %)
HLGT: Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	0	1 (0,2 %)
HLT: Esquizofrenia NCOC	0	1 (0,2 %)
Esquizofrenia, tipo paranoide	0	1 (0,2 %)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	2 (0,7 %)	7 (1,2 %)
HLGT: Trastornos vasculares del sistema nervioso central	1 (0,4 %)	0
HLT: Hemorragias del sistema nervioso y accidentes cerebrovasculares	1 (0,4 %)	0
Accidente cerebrovascular isquémico	1 (0,4 %)	0
HLGT: Trastornos neurológicos NCOC	0	7 (1,2 %)
HLT: Signos y síntomas neurológicos NCOC	0	6 (1,0 %)
Mareos	0	6 (1,0 %)
HLT: Anomalías sensoriales NCOC	0	1 (0,2 %)
Disgeusia	0	1 (0,2 %)
HLGT: Neuropatías periféricas	1 (0,4 %)	0
HLT: Neuropatías periféricas NCOC	1 (0,4 %)	0
Neuropatía periférica	1 (0,4 %)	0
TRASTORNOS OCULARES	0	3 (0,5 %)
HLGT: Cambio estructural, depósito y degeneración del ojo anterior	0	1 (0,2 %)
HLT: Afecciones por cataratas	0	1 (0,2 %)
Cataratas	0	1 (0,2 %)
HLGT: Hemorragias y trastornos vasculares de la retina, coroides y cuerpo vítreo	0	2 (0,3 %)
HLT: Retinopatías NCOC	0	2 (0,3 %)
Retinopatía diabética	0	2 (0,3 %)
TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO	0	2 (0,3 %)
HLGT: Trastornos de la audición	0	1 (0,2 %)
HLT: Sorderas parciales	0	1 (0,2 %)
Sordera parcial súbita	0	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos del oído interno y de los nervios craneales VIII	0	1 (0,2 %)
HLT: Signos y síntomas del oído interno	0	1 (0,2 %)

CLASE POR ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA		
HLGT: Término del grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel		
Término preferido	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
Vértigo	0	1 (0,2 %)
TRASTORNOS CARDÍACOS	1 (0,4 %)	5 (0,9 %)
HLGT: Signos y síntomas de trastornos cardíacos	0	1 (0,2 %)
HLT: Signos y síntomas cardíacos NCOC	0	1 (0,2 %)
Palpitaciones	0	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos de las arterias coronarias	1 (0,4 %)	3 (0,5 %)
HLT: Trastornos isquémicos de las arterias coronarias	1 (0,4 %)	3 (0,5 %)
Infarto agudo de miocardio	0	1 (0,2 %)
Angina de pecho	0	1 (0,2 %)
Angina inestable	1 (0,4 %)	0
Infarto de miocardio	0	1 (0,2 %)
HLGT: Insuficiencias cardíacas	0	1 (0,2 %)
HLT: Insuficiencias cardíacas NCOC	0	1 (0,2 %)
Insuficiencia cardíaca congestiva	0	1 (0,2 %)
TRASTORNOS VASCULARES	0	1 (0,2 %)
HLGT: Arteriosclerosis, estenosis, insuficiencia vascular y necrosis	0	1 (0,2 %)
HLT: Necrosis aórtica e insuficiencia vascular	0	1 (0,2 %)
Estenosis aórtica	0	1 (0,2 %)
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	1 (0,4 %)	0
HLGT: Trastornos de las vías respiratorias inferiores (excl obstrucción e infección)	1 (0,4 %)	0
HLT: Trastornos pulmonares parenquimatosos NCOC	1 (0,4 %)	0
Enfermedad pulmonar intersticial	1 (0,4 %)	0
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	6 (2,1 %)	37 (6,4 %)
HLGT: Afecciones pancreáticas exocrinas	2 (0,7 %)	4 (0,7 %)
HLT: Pancreatitis aguda y crónica	2 (0,7 %)	4 (0,7 %)
Pancreatitis	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Pancreatitis aguda	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
Pancreatitis crónica	0	1 (0,2 %)
HLGT: Afecciones inflamatorias gastrointestinales	0	1 (0,2 %)
HLT: Gastritis (excl infecciosa)	0	1 (0,2 %)
Gastritis	0	1 (0,2 %)
HLGT: Motilidad gastrointestinal y afecciones de defecación	1 (0,4 %)	5 (0,9 %)
HLT: Diarrea (excl infecciosa)	1 (0,4 %)	4 (0,7 %)
Diarrea	1 (0,4 %)	4 (0,7 %)
HLT: Trastornos espásticos gastrointestinales y de hipermotilidad	0	1 (0,2 %)
Defecaciones frecuentes	0	1 (0,2 %)
HLGT: Signos y síntomas gastrointestinales	3 (1,1 %)	31 (5,4 %)
HLT: Signos y síntomas dispépticos	0	3 (0,5 %)
Dispepsia	0	3 (0,5 %)
HLT: Dolores gastrointestinales y abdominales (excl orales y garganta)	2 (0,7 %)	1 (0,2 %)
Dolor abdominal	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Dolor abdominal inferior	1 (0,4 %)	0
HLT: Síntomas de náuseas y vómitos	1 (0,4 %)	28 (4,9 %)
Náuseas	1 (0,4 %)	24 (4,2 %)
Vómitos	0	8 (1,4 %)
TRASTORNOS HEPATOBILIARES	0	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos hepáticos y hepatobiliares	0	1 (0,2 %)
HLT: Daño hepatocelular y hepatitis NCOC	0	1 (0,2 %)
Hepatitis	0	1 (0,2 %)
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DE TEJIDO SUBCUTÁNEO	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
HLGT: Afecciones epidérmicas y dérmicas	1 (0,4 %)	0
HLT: Afecciones bullosas	1 (0,4 %)	0
Ampolla	1 (0,4 %)	0
HLGT: Afecciones de anejos cutáneos	0	1 (0,2 %)
HLT: Alopecias	0	1 (0,2 %)
Alopecia	0	1 (0,2 %)

CLASE POR ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA		
HLGT: Término del grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=285)	(N=574)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DE TEJIDO CONJUNTIVO	3 (1,1 %)	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos de las articulaciones	0	1 (0,2 %)
HLT: Artropatías NCOC	0	1 (0,2 %)
Artritis	0	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos musculoesquelético y de tejido conjuntivo NCOC	3 (1,1 %)	0
HLT: Dolor y malestar musculoesquelético y de tejido conjuntivo	3 (1,1 %)	0
Dolor de espalda	2 (0,7 %)	0
Dolor de pecho musculoesquelético	1 (0,4 %)	0
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	1 (0,4 %)	0
HLGT: Trastornos renales (excl nefropatías)	1 (0,4 %)	0
HLT: Insuficiencia y deterioro renal	1 (0,4 %)	0
Insuficiencia renal aguda	1 (0,4 %)	0
AFECCIONES DEL EMBARAZO, PUERPERIO Y PERINATALES	0	1 (0,2 %)
HLGT: Afecciones del embarazo, periodo de dilatación, periodo expulsivo y postparto	0	1 (0,2 %)
HLT: Embarazo normal, periodo de dilatación y periodo expulsivo	0	1 (0,2 %)
Embarazo	0	1 (0,2 %)
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN	0	8 (1,4 %)
HLGT: Reacciones del sitio de administración	0	3 (0,5 %)
HLT: Reacciones del sitio de inyección	0	3 (0,5 %)
Dolor en el sitio de inyección	0	1 (0,2 %)
Prurito del sitio de inyección	0	1 (0,2 %)
Urticaria del sitio de inyección	0	1 (0,2 %)
HLGT: Desenlaces mortales	0	1 (0,2 %)
HLT: Muerte y muerte súbita	0	1 (0,2 %)
Muerte cardíaca súbita	0	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos del sistema general NCOC	0	4 (0,7 %)
HLT: Afecciones asténicas	0	4 (0,7 %)
Astenia	0	2 (0,3 %)
Fatiga	0	2 (0,3 %)
INVESTIGACIONES	4 (1,4 %)	6 (1,0 %)
HLGT: Investigaciones endocrinas (incl hormonas sexuales)	0	2 (0,3 %)
HLT: Análisis de hormonas gastrointestinales, pancreáticas y APUD	0	2 (0,3 %)
Elevada calcitonina en sangre	0	2 (0,3 %)
HLGT: Investigaciones gastrointestinales	3 (1,1 %)	2 (0,3 %)
HLT: Enzimas digestivas	3 (1,1 %)	2 (0,3 %)
Elevada lipasa	0	1 (0,2 %)
Elevadas enzimas pancreáticas	3 (1,1 %)	1 (0,2 %)
HLGT: Investigaciones hepatobiliares	1 (0,4 %)	0
HLT: Análisis de la función hepática	1 (0,4 %)	0
Elevadas transaminasas	1 (0,4 %)	0
HLGT: Investigaciones metabólicas, nutricionales y de gases en sangre	0	1 (0,2 %)
HLT: Análisis de tolerancia de hidratos de carbono (incl diabetes)	0	1 (0,2 %)
Elevada glucosa en sangre	0	1 (0,2 %)
HLGT: Tópicos de la exploración física	0	1 (0,2 %)
HLT: Procedimientos de la exploración física	0	1 (0,2 %)
Peso reducido	0	1 (0,2 %)

AAET: Acontecimiento adverso emergente del tratamiento, SOC: Clase por órganos y sistemas, HLGT: Término del grupo de alto nivel, HLT: Término de alto nivel, PT: Término preferido.

Versión de MedDRA: 13.1.

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un AAET que condujo a interrupción permanente del tratamiento.

Tabla clasificada por orden de SOC internacionalmente acordado y orden alfabético de HLGT, HLT, PT.

Ciento veintisiete (22,1 %) pacientes tratados con lixisenatida tuvieron 389 acontecimientos de hipoglucemia sintomática por definición de protocolo durante el periodo en tratamiento durante el estudio completo, mientras que 51 (17,9 %) pacientes tratados con placebo informaron 230 acontecimientos de hipoglucemia sintomática durante el mismo periodo (Tabla 24). De estos pacientes que tuvieron acontecimientos de hipoglucemia sintomática por

definición de protocolo, 2 pacientes tratados con lixisenatida y 1 paciente tratado con placebo habían informado al investigador de términos distintos de hipoglucemia (hambre e inquietud para los pacientes tratados con lixisenatida y mareos para el paciente tratado con placebo) en el formulario de AA para hipoglucemia sintomática con página complementaria. Como resultado, estos 3 pacientes se incluyeron en el resumen de PT respectivo (distinto del PT hipoglucemia) para las tablas resumen de AAET. Además, 21 pacientes adicionales (16 para lixisenatida y 5 para placebo) informaron hipoglucemia en el formulario de AA para hipoglucemia sintomática, pero sus acontecimientos no cumplieron la definición especificada en el protocolo: 16 pacientes (13 para lixisenatida y 3 para placebo) con sus valores de glucosa asociados ≥ 60 mg/dl, 2 pacientes tratados con lixisenatida sin rápida recuperación después de la ingestión oral de hidratos de carbono, 2 pacientes (1 en cada grupo) sin sus valores de glucosa asociados y sin contramedidas, y 1 paciente tratado con placebo sin el valor de glucosa asociado y sin la información sobre la rápida recuperación.

Dos (0,3 %) pacientes tratados con lixisenatida tuvieron graves acontecimientos de hipoglucemia sintomática por definición de protocolo durante el periodo en tratamiento durante el estudio completo, mientras que 1 (0,4 %) paciente tratado con placebo informó una hipoglucemia sintomática grave durante el mismo periodo (Tabla 25).

Hipoglucemia sintomática

La hipoglucemia sintomática se define como un acontecimiento con síntomas clínicos que se considera que resultan de un episodio hipoglucémico (por ejemplo, sudoración, palpitaciones, hambre, inquietud, ansiedad, fatiga, irritabilidad, cefalea, pérdida de concentración, somnolencia, trastornos psiquiátricos o visuales, defectos sensoriales o motores transitorios, confusión, convulsiones o coma) con una glucosa en plasma concomitante < 60 mg/dl (3,3 mmol/l) o asociado a recuperación rápida después de la administración oral de hidratos de carbono si no está disponible el valor de glucosa en plasma. Síntomas con una glucosa en plasma asociada ≥ 60 mg/dl (3,3 mmol/l) no deben informarse como hipoglucemia.

La hipoglucemia sintomática debe informarse como un acontecimiento adverso. La información adicional debe recogerse en un formulario complementario de acontecimientos hipoglucémicos sintomáticos específicos.

Hipoglucemia sintomática grave

La hipoglucemia sintomática grave se define como un acontecimiento con síntomas clínicos que se considera que resultan de hipoglucemia en la que el paciente requirió la asistencia de otra persona, debido a que el paciente no pudo tratarse a sí mismo debido a un deterioro neurológico agudo directamente resultante del acontecimiento hipoglucémico, y uno de los siguientes:

- El acontecimiento se asoció a un nivel de glucosa en plasma inferior a 36 mg/dl (2,0 mmol/l).
- Si no está disponible el valor de glucosa en plasma, entonces el acontecimiento se asoció a la rápida recuperación después de la administración oral de hidratos de carbono, intravenosa de glucosa o de glucagón.

La definición de hipoglucemia sintomática grave incluye todos los episodios en los que el deterioro neurológico fue suficientemente grave para prevenir el auto-tratamiento y como para pensar que los pacientes puedan llegar al riesgo de lesionarse a sí mismos u otros. Obsérvese que “requiere asistencia” significa que el paciente no podría ayudarse a sí mismo. Alguien que es amable que ayude espontáneamente al paciente cuando no es necesario no se cuantifica como “requiere asistencia”.

La hipoglucemia sintomática grave se clasificará como un AAG solo si cumple los criterios de AAG.

Tabla 24 - Resumen de hipoglucemia sintomática durante el periodo en tratamiento durante el estudio completo - Población de seguridad

Tipo	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
Años totales de los pacientes	410,6	829,5
Cualquier hipoglucemia sintomática		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	51 (17,9 %)	127 (22,1 %)
Número de pacientes con acontecimientos por 100 años de pacientes ^a	12,4	15,3
Glucosa en sangre < 60 mg/dl		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	43 (15,1 %)	111 (19,3 %)
Número de pacientes con acontecimientos por 100 años de pacientes ^a	10,5	13,4
No se informa glucosa en sangre		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	15 (5,3 %)	36 (6,3 %)

Número de pacientes con acontecimientos por 100 años de pacientes ^a	3,7	4,3
--	-----	-----

^a Calculado como (número de pacientes con acontecimientos*100 dividido entre la exposición total + 3 días en años de pacientes).

Hipoglucemia sintomática = Hipoglucemia sintomática como se define por protocolo.

Nota: Periodo en tratamiento durante el estudio completo = el tiempo desde la primera dosis de la medicación del estudio de doble ciego hasta 3 días después de la última administración de dosis.

Tabla 25 - Resumen de hipoglucemia sintomática grave durante el periodo en tratamiento durante el estudio completo - Población de seguridad

Tipo	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
Años totales de los pacientes	410,6	829,5
Cualquier hipoglucemia sintomática grave		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
Número de pacientes con acontecimientos por 100 años de pacientes ^a	0,2	0,2
Glucosa en sangre <36 mg/dl		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	1 (0,4 %)	0
Número de pacientes con acontecimientos por 100 años de pacientes ^a	0,2	0,0
No se informa glucosa en sangre		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	0	2 (0,3 %)
Número de pacientes con acontecimientos por 100 años de pacientes ^a	0,0	0,2

^a Calculado como (número de pacientes con acontecimientos*100 dividido entre la exposición total + 3 días en años de pacientes).

Hipoglucemia sintomática grave = Hipoglucemia sintomática grave como se define por protocolo.

Nota: Periodo en tratamiento durante el estudio completo = el tiempo desde la primera dosis de la medicación del estudio de doble ciego hasta 3 días después de la última administración de dosis.

- 5 Treinta y seis pacientes (4,9 % para lixisenatida y 2,8 % para placebo) experimentaron AA de reacción del sitio de inyección (Tabla 26). Los AA de reacción del sitio de inyección se identificaron buscando el término "sitio de inyección" en cualquiera de los PT de los AA informados por el investigador o PT del diagnóstico de ARAC durante la adjudicación de reacción alérgica. Ninguna de las reacciones fue de intensidad grave o severa.

10 Tabla 26 - Número (%) de pacientes que experimentaron reacciones del sitio de inyección durante el periodo en tratamiento durante el estudio completo - Población de seguridad

Fuente de acontecimientos Término preferido	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
Cualquier reacción del sitio de inyección	8 (2,8 %)	28 (4,9 %)
PT informados al investigador	7 (2,5 %)	27 (4,7 %)
Dolor en el sitio de inyección	5 (1,8 %)	6 (1,0 %)
Masa en el sitio de inyección	1 (0,4 %)	0
Reacción en el sitio de inyección	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
Eritema en el sitio de inyección	0	5 (0,9 %)
Hemorragia en el sitio de inyección	0	2 (0,3 %)
Hipersensibilidad en el sitio de inyección	0	1 (0,2 %)
Induración en el sitio de inyección	0	2 (0,3 %)
Nódulo en el sitio de inyección	0	1 (0,2 %)
Prurito en el sitio de inyección	0	9 (1,6 %)
Erupción cutánea en el sitio de inyección	0	1 (0,2 %)
Hinchazón en el sitio de inyección	0	1 (0,2 %)
Urticaria en el sitio de inyección	0	1 (0,2 %)
PT por diagnóstico de ARAC	1 (0,4 %)	10 (1,7 %)
Reacción en el sitio de inyección	1 (0,4 %)	10 (1,7 %)

ARAC = Comité de Evaluación de Reacciones Alérgicas.

Nota: Periodo en tratamiento durante el estudio completo = el tiempo desde la primera dosis de la medición del estudio de doble ciego hasta 3 días después de la última administración de dosis.

- 15 Se informaron un total de 44 acontecimientos como acontecimiento alérgico sospechoso por los investigadores durante el periodo en tratamiento durante el estudio completo y se enviaron a ARAC para adjudicación. De estos, 13 acontecimientos de 12 pacientes (11 [1,9 %] pacientes tratados con lixisenatida y 1 [0,4 %] paciente tratado con placebo) se adjudicaron como una reacción alérgica por ARAC, pero solo un acontecimiento (reacción local) de un paciente tratado con lixisenatida (nº 764501007) se adjudicó como posiblemente relacionado con IP (Tabla 27).

En los pacientes tratados con lixisenatida, hay 2 pacientes con choques anafilácticos: un choque anafiláctico fue debido a una picadura de abeja y el otro se produjo durante una cirugía (después de la administración intravenosa de un fármaco antibiótico).

5 **Tabla 27 - Número (%) de pacientes con acontecimientos adjudicados como reacción alérgica por ARAC durante el periodo en el tratamiento del estudio completo - Población de seguridad**

Relación con respecto al tratamiento del estudio (por ARAC)	Término codificado por MedDRA (PT) para diagnóstico de ARAC	Diagnóstico de ARAC	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
Todos	Acontecimientos adjudicados como una reacción alérgica por ARAC		1 (0,4 %)	11 (1,9 %)
	Choque anafiláctico	CHOQUE ANAFILÁCTICO	0	2 (0,3 %)
	Angioedema	ANGIOEDEMA	0	1 (0,2 %)
	Conjuntivitis alérgica	CONJUNTIVITIS ALÉRGICA	0	2 (0,3 %)
	Dermatitis de contacto	DERMATITIS DE CONTACTO	0	1 (0,2 %)
	Reacción local	REACCIÓN LOCAL GRANDE CRECIENTE	0	1 (0,2 %)
	Prurito generalizado	PRURITO GENERALIZADO	0	1 (0,2 %)
	Rinitis alérgica	RINITIS ALÉRGICA	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
	Urticaria	URTICARIA (RONCHAS)	0	2 (0,3 %)
Posiblemente relacionados con IP	Acontecimientos adjudicados como una reacción alérgica por ARAC		0	1 (0,2 %)
	Reacción local	REACCIÓN LOCAL GRANDE CRECIENTE	0	1 (0,2 %)
No relacionados con IP	Acontecimientos adjudicados como una reacción alérgica por ARAC		1 (0,4 %)	10 (1,7 %)
	Choque anafiláctico	CHOQUE ANAFILÁCTICO	0	2 (0,3 %)
	Angioedema	ANGIOEDEMA	0	1 (0,2 %)
	Conjuntivitis alérgica	CONJUNTIVITIS ALÉRGICA	0	2 (0,3 %)
	Dermatitis de contacto	DERMATITIS DE CONTACTO	0	1 (0,2 %)
	Prurito generalizado	PRURITO GENERALIZADO	0	1 (0,2 %)
	Rinitis alérgica	RINITIS ALÉRGICA	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
	Urticaria	URTICARIA (RONCHAS)	0	2 (0,3 %)

ARAC = Comité de Evaluación de Reacciones Alérgicas. IP= Producto en investigación.

Nota: Periodo en tratamiento durante el estudio completo = el tiempo desde la primera dosis de la medición del estudio de doble ciego hasta 3 días después de la última administración de dosis.

10 Por protocolo, cualquier aumento confirmado en amilasa y/o lipasa dos veces por encima del límite superior del intervalo normal (ULN) se monitorizó y documentó en un formulario específico: "formulario de acontecimientos adversos para sospecha de pancreatitis". Durante el periodo en tratamiento durante el estudio completo, este formulario se completó para 9 (3,2 %) pacientes tratados con placebo y 15 (2,6 %) pacientes tratados con lixisenatida (Tabla 28). Entre estos 15 pacientes, el PT fue pancreatitis aguda para dos pacientes y pancreatitis para otros dos pacientes:

De los dos acontecimientos con pancreatitis aguda en el grupo de lixisenatida, uno fue grave con un valor de lipasa >3 ULN, además de valor de amilasa >3 ULN durante el periodo en tratamiento (paciente n° 100505015, amilasa 12,5 ULN y lipasa 67,1 ULN en el día 364) y el otro (paciente n° 840527002) no fue grave con un valor de lipasa >3 ULN y un valor de amilasa >2 ULN.

- El paciente n° 100505015 desarrolló dolor epigástrico y estreñimiento 51 semanas después de la primera dosis de IP sin una historia de alcoholismo, hiperlipidemia, traumatismo abdominal cerrado o enfermedades de la vesícula biliar. Se diagnosticó un piloroespasmo y se trató con dinitrato de isosorbida y omeprazol. Una semana después, se detectó una pancreatitis aguda tóxica de intensidad moderada. El IP se interrumpió permanentemente el día después, ya que el acontecimiento se consideró relacionado con el IP. El paciente se recuperó completamente 8 días después con valores de lipasa y de amilasa normales.
- El paciente n° 840527002 sin una historia de alcoholismo o enfermedades de la vesícula biliar desarrolló dolor abdominal 428 días después de la primera dosis de IP. El acontecimiento se evaluó como relacionado con IP y se interrumpió el IP. Un tratamiento analgésico con acetaminofeno y oxicodona logró un alivio completo del dolor en el mismo día. El acontecimiento se resolvió 1,5 meses después.

Ninguno de los acontecimientos de pancreatitis en el grupo de lixisenatida fue grave. Uno de los pacientes tuvo un valor de lipasa >3 ULN y el otro tuvo un valor de lipasa >2 ULN y un valor de amilasa >2 ULN.

- Para el paciente n° 840506006 sin una historia de alcoholismo o enfermedades de la vesícula biliar se informó una “sospecha de pancreatitis debido a lipasa elevada de cálculos biliares” informada en el día 15 después de la primera dosis de IP. Se han encontrado pequeños cálculos biliares dispersados. El investigador evaluó el acontecimiento como no relacionado con IP, pero 2 días después, el IP se interrumpió permanentemente. Sin tratamiento correctivo, el acontecimiento se resolvió 2 meses después.
- Para el paciente n° 356509010, sin una historia de alcoholismo o enfermedades de la vesícula biliar, que tuvo elevaciones repetidas de amilasa y lipasa, 1,5 años después de la primera dosis de IP se informó un acontecimiento “elevada lipasa y amilasa – sospecha de pancreatitis”. La colangiopancreatografía de resonancia magnética reveló un resultado normal. El IP continuó por protocolo hasta el final del estudio. Un mes después del final del tratamiento con IP, el acontecimiento se resolvió sin tratamiento correctivo y la lipasa volvió a normal, mientras que la amilasa fue todavía ligeramente elevada (148 UI/l (28-120)).

Los pacientes que tuvieron al menos un valor de lipasa o amilasa ≥ 3 ULN durante el periodo en tratamiento se resumen en la Tabla 29. Se observó un total de 26 pacientes (17 [3,0 %] pacientes en el grupo de lixisenatida y 9 [3,2 %] en el grupo de placebo) con elevada lipasa (≥ 3 ULN). Tres (0,5 %) pacientes en el grupo de lixisenatida tuvieron elevada amilasa (≥ 3 ULN), y ninguno en el grupo de placebo.

Tabla 28 - Número (%) de pacientes con un formulario de acontecimiento adverso específico para sospecha de pancreatitis completado durante el periodo en tratamiento durante el estudio completo - Población de seguridad

Término preferido	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
Cualquiera	9 (3,2 %)	15 (2,6 %)
Elevada amilasa en sangre	1 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Elevada lipasa	4 (1,4 %)	8 (1,4 %)
Elevadas enzimas pancreáticas	3 (1,1 %)	1 (0,2 %)
Pancreatitis	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
Pancreatitis aguda	1 (0,4 %)	2 (0,3 %)
Pancreatitis crónica	0	2 (0,3 %)

n (%) = número y porcentaje de pacientes con cualquier caso informado en el formulario de AA para sospecha de pancreatitis junto con formulario complementario.

Nota: Periodo en tratamiento durante el estudio completo = el tiempo desde la primera dosis de la medición del estudio de doble ciego hasta 3 días después de la última administración de dosis.

Tabla 29 - Enzimas pancreáticas: Número (%) de pacientes con al menos un PCSA después del nivel inicial durante el periodo en tratamiento durante el estudio completo según el estado del nivel inicial - Población de seguridad

Parámetro de laboratorio	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
Nivel inicial		
Por criterios de PCSA n/N1 (%)		
Lipasa (UI/l)		
Total*		
≥ 3 ULN	9/284 (3,2 %)	17/566 (3,0 %)
Normal/ausente		

Parámetro de laboratorio		
Nivel inicial		
Por criterios de PCSA n/N1 (%)	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
≥ 3 ULN	8/282 (2,8 %)	17/565 (3,0 %)
Amilasa (UI/l)		
Total*		
≥ 3 ULN	0/284	3/566 (0,5 %)
Normal/ausente		
≥ 3 ULN	0/284	3/566 (0,5 %)

PCSA: Anomalías posiblemente clínicamente significativas, ULN= límite superior del normal.

*Independientemente del nivel inicial.

Nota: Periodo en tratamiento durante el estudio completo = el tiempo desde la primera dosis de la medición del estudio de doble ciego hasta 3 días después de la última administración de dosis.

El número (n) representa el subconjunto del número total de pacientes que cumplieron el criterio en cuestión al menos una vez. El denominador (/N1) para cada parámetro dentro de un grupo de tratamiento es el número de pacientes para el grupo de tratamiento que evaluaron ese parámetro después del nivel inicial por estado de PCSA del nivel inicial. Solo se presenta el empeoramiento del peor caso para cada paciente por estado del nivel inicial.

Por protocolo, cualquier valor de calcitonina confirmado por ser ≥ 20 pg/ml se monitorizó y se informó en un formulario de acontecimientos específicos para “elevada calcitonina ≥ 20 pg/ml”. Durante el periodo en tratamiento para el estudio completo, este formulario se completó para 5 (1,8 %) pacientes tratados con placebo y 8 (1,4 %) pacientes tratados con lixisenatida (Tabla 30). Para 7 de estos 8 pacientes, el PT fue elevada calcitonina en sangre: 2 pacientes tuvieron un valor de calcitonina ≥ 50 ng/l, 4 tuvieron un valor de calcitonina ≥ 20 ng/l pero < 50 ng/l y uno tuvo un valor < 20 ng/l (el formulario específico se completó innecesariamente para este paciente). Para el octavo paciente se informó el acontecimiento con PT hiperplasia de células C tiroideas:

- Se encontró que este paciente tenía valores de calcitonina moderadamente elevados (23,89 ng/l / 2,8 ULN) en el día de la primera dosis IP. IP se interrumpió permanentemente 2 meses después de la primera dosis de IP. Investigación adicional reveló una prueba de pentagastrina patológica, seguida de un tiroidectomía total (histología: hiperplasia multifocal de células C en ambos lados sin signos para tumor maligno). Después, el valor de calcitonina volvió al normal ($< 0,59$ ng/l) y no cambió más durante el año de seguimiento después de la cirugía.

Tabla 30 Número (%) de pacientes con calcitonina elevada durante el periodo en tratamiento durante el estudio completo - Población de seguridad

Término preferido	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
Cualquiera	5 (1,8 %)	8 (1,4 %)
Elevada calcitonina en sangre	5 (1,8 %)	7 (1,2 %)
Hipertrofia de células C tiroideas	0	1 (0,2 %)

n (%) = número y porcentaje de pacientes con cualquier caso informado en el formulario de AA para elevada calcitonina ≥ 20 ng/l.

Nota: Periodo en tratamiento durante el estudio completo = el tiempo desde la primera dosis de la medición del estudio de doble ciego hasta 3 días después de la última administración de dosis.

Diez (2,0 %) pacientes en el grupo de lixisenatida y 7 (2,8 %) pacientes en el grupo de placebo tuvieron al menos un valor de calcitonina ≥ 20 ng/l durante el periodo en tratamiento (Tabla 31). Debe señalarse que las mediciones de calcitonina se añadieron en la modificación del protocolo después de que la mayoría de los pacientes ya se hubieran aleatorizado en este estudio. Por tanto, faltan los valores de calcitonina del nivel inicial para la mayoría de los pacientes.

Tabla 31 - Calcitonina en suero - Número (%) de pacientes por categorías predefinidas durante el periodo en tratamiento del estudio completo según categoría del nivel inicial - Población de seguridad

Criterios de laboratorio	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
Estado del nivel inicial		
Después del nivel inicial		
Calcitonina (ng/l)		
Total*		
≥ULN	221/253 (87,4 %)	438/507 (86,4 %)
>ULN - < 20 ng/l	25/253 (9,9 %)	59/507 (11,6 %)
≥20 ng/l - < 50 ng/l	7/253 (2,8 %)	8/507 (1,6 %)
≥50 ng/l	0/253	2/507 (0,4 %)

Criterios de laboratorio	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
Estado del nivel inicial		
Después del nivel inicial		
Ausente		
≤ULN	208/238 (87,4 %)	406/469 (86,6 %)
>ULN - <20 ng/l	24/238 (10,1 %)	55/469 (11,7 %)
≥20 ng/l - <50 ng/l	6/238 (2,5 %)	6/469 (1,3 %)
≥50 ng/l	0/238	2/469 (0,4 %)
≤ULN		
≤ULN	11/11 (100 %)	32/34 (94,1 %)
>ULN - <20 ng/l	0/11	2/34 (5,9 %)
≥20 ng/l - <50 ng/l	0/11	0/34
≥50 ng/l	0/11	0/34
>ULN - <20 ng/l		
≤ULN	1/3 (33,3 %)	0/3
>ULN - <20 ng/l	1/3 (33,3 %)	2/3 (66,7 %)
≥20 ng/l - <50 ng/l	1/3 (33,3 %)	1/3 (33,3 %)
≥50 ng/l	0/3	0/3
≥20 ng/l - <50 ng/l		
≤ULN	1/1 (100 %)	0/1
>ULN - <20 ng/l	0/1	0/1
≥20 ng/l - <50 ng/l	0/1	1/1 (100 %)
≥50 ng/l	0/1	0/1
≥50 ng/l		
≤ULN	0/0	0/0
>ULN - <20 ng/l	0/0	0/0
≥20 ng/l - <50 ng/l	0/0	0/0
≥50 ng/l	0/0	0/0

ULN= Límite superior del normal

*Independientemente del nivel inicial.

Nota: Periodo en tratamiento durante el estudio completo = el tiempo desde la primera dosis de la medición del estudio de doble ciego hasta 3 días después de la última administración de dosis.

El numerador representa el número de pacientes que estuvieron en las categorías previamente especificadas después del nivel inicial en cada categoría de nivel inicial. El denominador para cada parámetro dentro de un grupo de tratamiento es el número de pacientes para el grupo de tratamiento que tuvo ese parámetro evaluado después del nivel inicial por estado del nivel inicial.

Un paciente se cuenta solo en la peor categoría.

7 APÉNDICE

Tabla 32 - Cambio medio en HbA_{1c} (%) desde el nivel inicial por visita - Población mITT

		Datos observados										Cambio desde el nivel inicial			
Tratamiento	Momento de tiempo	N	Media	DE	EE	Mediana	Mín	Máx	N	Media	DE	EE	Mediana	Mín	Máx
P placebo (N=284)															
	Cribado	284	8,33	0,81	0,048	8,30	7,0	10,0							
	Nivel inicial	284	8,22	0,84	0,050	8,20	6,4	10,8							
	Semana 8	259	8,01	1,01	0,063	7,90	5,2	10,9	259	-0,20	0,69	0,043	-0,10	-2,8	1,8
	Semana 12	257	8,02	1,02	0,063	7,90	5,7	11,5	257	-0,16	0,76	0,047	-0,10	-2,3	1,8
	Semana 24	212	7,93	1,05	0,072	7,80	6,0	10,9	212	-0,19	0,84	0,058	-0,20	-2,4	3,1
	Semana 24 (LOCF)	274	8,10	1,11	0,067	7,90	6,0	12,2	274	-0,12	0,82	0,049	-0,10	-2,4	3,1
	Semana 36	182	7,85	0,96	0,071	7,80	5,8	10,8	182	-0,20	0,88	0,065	-0,30	-2,2	4,1
	Semana 44	167	7,84	0,98	0,076	7,70	5,1	11,5	167	-0,20	0,93	0,072	-0,20	-2,7	4,8
	Semana 52	147	7,76	0,94	0,078	7,60	6,0	11,0	147	-0,23	0,91	0,075	-0,30	-2,4	4,0
	Semana 60	128	7,72	0,91	0,081	7,60	5,7	10,7	128	-0,29	0,85	0,075	-0,25	-2,4	2,7
	Semana 68	120	7,67	0,92	0,084	7,60	5,5	11,1	120	-0,32	0,87	0,080	-0,40	-2,1	3,0
	Semana 76	118	7,67	1,03	0,095	7,50	5,8	11,7	118	-0,30	1,05	0,097	-0,40	-2,4	5,0
	Semana 84	95	7,67	0,99	0,102	7,60	5,8	11,6	95	-0,32	1,07	0,110	-0,40	-1,9	4,9
	Semana 92	66	7,62	0,85	0,104	7,50	5,9	10,2	66	-0,46	0,95	0,117	-0,65	-1,9	3,1
	Semana 100	27	7,70	0,75	0,145	7,80	6,1	9,5	27	-0,50	0,80	0,155	-0,40	-1,8	1,2
	Semana 108	11	8,02	1,03	0,310	7,50	7,2	10,3	11	-0,14	0,86	0,259	0,00	-1,3	1,3
	Semana 116	1	8,30	NC	NC	8,30	8,3	8,3	1	1,60	NC	NC	1,60	1,6	1,6
	Último valor en tratamiento	274	8,28	1,08	0,065	8,20	5,9	12,2	274	0,06	0,86	0,052	0,10	-1,9	3,3
Lixisenalida (N=564)															
	Cribado	564	8,38	0,82	0,034	8,30	7,0	10,0							
	Nivel inicial	564	8,28	0,86	0,036	8,20	6,5	12,5							
	Semana 8	525	7,41	0,83	0,036	7,30	5,3	10,1	525	-0,86	0,67	0,029	-0,80	-3,3	1,5
	Semana 12	514	7,31	0,88	0,039	7,20	5,0	10,4	514	-0,96	0,80	0,035	-0,90	-3,8	2,9
	Semana 24	465	7,33	0,96	0,044	7,20	5,1	11,0	465	-0,90	0,95	0,044	-0,90	-3,3	3,4
	Semana 24 (LOCF)	544	7,40	1,00	0,043	7,30	5,1	12,4	544	-0,88	0,93	0,040	-0,90	-3,3	3,4
	Semana 36	408	7,32	0,92	0,045	7,30	5,4	10,6	408	-0,88	0,93	0,046	-0,90	-3,5	2,2
	Semana 44	374	7,33	0,86	0,044	7,30	5,3	10,3	374	-0,84	0,93	0,048	-0,80	-3,2	1,5
	Semana 52	350	7,32	0,91	0,049	7,20	5,3	10,7	350	-0,84	0,97	0,052	-0,80	-3,6	2,9
	Semana 60	327	7,37	0,97	0,054	7,30	5,3	12,3	327	-0,76	1,00	0,056	-0,80	-3,3	5,3
	Semana 68	308	7,41	1,02	0,058	7,30	5,2	12,0	308	-0,74	1,07	0,061	-0,80	-3,3	3,5
	Semana 76	287	7,38	1,03	0,061	7,30	5,1	11,6	287	-0,78	1,02	0,060	-0,80	-3,4	3,1
	Semana 84	239	7,35	1,04	0,067	7,20	5,0	11,7	239	-0,82	1,05	0,068	-0,90	-3,6	2,8
	Semana 92	139	7,37	0,97	0,082	7,20	4,6	10,2	139	-0,83	1,03	0,087	-0,90	-3,2	2,8
	Semana 100	71	7,62	1,03	0,122	7,40	5,6	9,7	71	-0,62	1,07	0,127	-0,60	-2,8	2,5
	Semana 108	30	7,46	1,29	0,235	7,20	5,5	10,1	30	-0,61	1,18	0,215	-0,85	-2,5	3,1
	Semana 116	7	6,99	0,77	0,290	6,90	5,9	8,1	7	-1,09	0,90	0,342	-1,30	-2,2	0,3

		Datos observados						Cambio desde el nivel inicial							
Tratamiento	Momento de tiempo	N	Media	DE	EE	Mediana	Mín	Máx	N	Media	DE	EE	Mediana	Mín	Máx
	Último valor en tratamiento	544	7,73	1,14	0,049	7,70	4,6	12,4	544	-0,54	1,07	0,046	-0,60	-3,6	3,2

LOCF = Última observación considerada. NC = No computable.
Nota: El análisis excluyó mediciones obtenidas después de la introducción de medicación de rescate y/o después del cese del tratamiento más 3 días.
Para la semana 24 (LOCF), el análisis incluyó la medición obtenida hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en investigación de doble ciego en o antes de la visita 12 (semana 24), o el día 169 si la visita 12 (semana 24) no está disponible.

Tabla 33 Número (%) de pacientes que experimentaron AAET(s) común (comunes) (PT ≥1 % en cualquier grupo de tratamiento) durante el periodo de tratamiento global presentado por SOC primaria, HLG, HLT y PT - Población de seguridad

CLASE POR ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA		
HLGT: Término del grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel		
Término preferido	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
Cualquier clase	216 (75,8 %)	468 (81,5 %)
INFECCIONES E INFESTACIONES	121 (42,5 %)	238 (41,5 %)
HLGT: Trastornos infecciosos bacterianos	7 (2,5 %)	8 (1,4 %)
HLT: Infecciones bacterianas NCOC	7 (2,5 %)	1 (0,2 %)
Celulitis	4 (1,4 %)	0
HLGT: Trastornos infecciosos fúngicos	10 (3,5 %)	12 (2,1 %)
HLT: Infecciones fúngicas NCOC	7 (2,5 %)	5 (0,9 %)
Onicomicosis	3 (1,1 %)	2 (0,3 %)
HLGT: Infecciones - patógeno no especificado	102 (35,8 %)	198 (34,5 %)
HLT: Infecciones abdominales y gastrointestinales	7 (2,5 %)	17 (3,0 %)
Gastroenteritis	6 (2,1 %)	13 (2,3 %)
HLT: Infecciones de las vías respiratorias inferiores y pulmones	10 (3,5 %)	29 (5,1 %)
Bronquitis	7 (2,5 %)	25 (4,4 %)
Neumonía	3 (1,1 %)	2 (0,3 %)
HLT: Infecciones de estructuras de la piel y de tejido blando	6 (2,1 %)	7 (1,2 %)
Furúnculo	4 (1,4 %)	3 (0,5 %)
HLT: Infecciones de las vías respiratorias superiores	78 (27,4 %)	153 (26,7 %)
Nasofaringitis	58 (20,4 %)	91 (15,9 %)
Rinitis	0	6 (1,0 %)
Sinusitis	2 (0,7 %)	15 (2,6 %)
Infección de las vías respiratorias superiores	21 (7,4 %)	43 (7,5 %)
HLT: Infecciones de las vías urinarias	10 (3,5 %)	24 (4,2 %)
Cistitis	2 (0,7 %)	10 (1,7 %)
Infección de las vías urinarias	8 (2,8 %)	14 (2,4 %)
HLGT: Trastornos infecciosos virales	27 (9,5 %)	62 (10,8 %)
HLT: Infecciones por el virus de la gripe	12 (4,2 %)	30 (5,2 %)
Gripe	11 (3,9 %)	30 (5,2 %)
HLT: Infecciones virales NCOC	8 (2,8 %)	28 (4,9 %)
Gastroenteritis viral	2 (0,7 %)	6 (1,0 %)
Infección viral	3 (1,1 %)	13 (2,3 %)
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	8 (2,8 %)	17 (3,0 %)
HLGT: Anemias no hemolíticas y depresión de la médula ósea	7 (2,5 %)	15 (2,6 %)
HLT: Deficiencias por anemia	3 (1,1 %)	2 (0,3 %)
Anemia por deficiencia de hierro	3 (1,1 %)	2 (0,3 %)
HLT: Anemias NCOC	4 (1,4 %)	13 (2,3 %)
Anemia	4 (1,4 %)	11 (1,9 %)
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNITARIO	3 (1,1 %)	7 (1,2 %)
HLGT: Afecciones alérgicas	3 (1,1 %)	7 (1,2 %)
HLT: Trastornos atópicos	3 (1,1 %)	4 (0,7 %)
Alergia estacional	3 (1,1 %)	4 (0,7 %)
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN	74 (26,0 %)	176 (30,7 %)
HLGT: Trastornos del apetito y nutricionales generales	11 (3,9 %)	27 (4,7 %)
HLT: Trastornos del apetito	11 (3,9 %)	26 (4,5 %)
Apetito reducido	8 (2,8 %)	26 (4,5 %)
HLGT: Afecciones de electrolitos y del equilibrio de fluidos	4 (1,4 %)	3 (0,5 %)
HLT: Desequilibrio de potasio	3 (1,1 %)	2 (0,3 %)
Hipercalcemia	3 (1,1 %)	2 (0,3 %)
HLGT: Trastornos del metabolismo de la glucosa (incl diabetes mellitus)	59 (20,7 %)	144 (25,1 %)
HLT: Afecciones hiperglucémicas NCOC	3 (1,1 %)	3 (0,5 %)
Hiperglucemia	3 (1,1 %)	3 (0,5 %)
HLT: Afecciones hipoglucémicas NCOC	56 (19,6 %)	141 (24,6 %)
Hipoglucemia	55 (19,3 %)	141 (24,6 %)
Desconocimiento de hipoglucemia	3 (1,1 %)	0
HLGT: Trastornos del metabolismo de los lípidos	9 (3,2 %)	11 (1,9 %)
HLT: Triglicéridos elevados	2 (0,7 %)	6 (1,0 %)

CLASE POR ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA		
HLGT: Término del grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=285)	(N=574)
Hipertrigliceridemia	2 (0,7 %)	6 (1,0 %)
HLT: Trastornos del metabolismo y depósito de lípidos NCOC	3 (1,1 %)	3 (0,5 %)
Dislipidemia	3 (1,1 %)	3 (0,5 %)
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	15 (5,3 %)	37 (6,4 %)
HLGT: Trastornos deprimidos del estado de ánimo y alteraciones	6 (2,1 %)	12 (2,1 %)
HLT: Trastornos depresivos	6 (2,1 %)	11 (1,9 %)
Depresión	6 (2,1 %)	10 (1,7 %)
HLGT: Trastornos y alteraciones del sueño	5 (1,8 %)	16 (2,8 %)
HLT: Alteraciones en iniciar y mantener el sueño	5 (1,8 %)	14 (2,4 %)
Insomnio	5 (1,8 %)	14 (2,4 %)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	60 (21,1 %)	151 (26,3 %)
HLGT: Cefaleas	21 (7,4 %)	48 (8,4 %)
HLT: Cefaleas NCOC	21 (7,4 %)	45 (7,8 %)
Cefalea	20 (7,0 %)	44 (7,7 %)
HLGT: Trastornos del movimiento (incl parkinsonismo)	5 (1,8 %)	18 (3,1 %)
HLT: Temblor (excl congénito)	4 (1,4 %)	18 (3,1 %)
Temblor	3 (1,1 %)	18 (3,1 %)
HLGT: Trastornos neurológicos NCOC	28 (9,8 %)	82 (14,3 %)
HLT: Alteraciones en la consciencia NCOC	1 (0,4 %)	10 (1,7 %)
Somnolencia	0	6 (1,0 %)
HLT: Signos y síntomas neurológicos NCOC	19 (6,7 %)	61 (10,6 %)
Mareos	18 (6,3 %)	60 (10,5 %)
HLT: Anomalías sensoriales NCOC	6 (2,1 %)	16 (2,8 %)
Hipoestesia	5 (1,8 %)	8 (1,4 %)
HLGT: Neuropatías periféricas	11 (3,9 %)	11 (1,9 %)
HLT: Polineuropatías crónicas	4 (1,4 %)	6 (1,0 %)
Neuropatía diabética	4 (1,4 %)	6 (1,0 %)
HLT: Neuropatías periféricas NCOC	6 (2,1 %)	5 (0,9 %)
Neuropatía periférica	6 (2,1 %)	4 (0,7 %)
TRASTORNOS OCULARES	20 (7,0 %)	46 (8,0 %)
HLGT: Infecciones, irritaciones e inflamaciones oculares	5 (1,8 %)	11 (1,9 %)
HLT: Infecciones, irritaciones e inflamaciones de la conjuntiva	4 (1,4 %)	7 (1,2 %)
Conjuntivitis	3 (1,1 %)	6 (1,0 %)
HLGT: Hemorragias y trastornos vasculares de la retina, coroides y cuerpo vítreo	6 (2,1 %)	13 (2,3 %)
HLT: Retinopatías NCOC	6 (2,1 %)	10 (1,7 %)
Retinopatía diabética	6 (2,1 %)	9 (1,6 %)
HLGT: Trastornos de la visión	0	10 (1,7 %)
HLT: Trastornos visuales NCOC	0	9 (1,6 %)
Visión borrosa	0	8 (1,4 %)
TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO	3 (1,1 %)	24 (4,2 %)
HLGT: Trastornos del oído interno y de los nervios craneales VIII	3 (1,1 %)	18 (3,1 %)
HLT: Signos y síntomas del oído interno	3 (1,1 %)	17 (3,0 %)
Vértigo	1 (0,4 %)	14 (2,4 %)
TRASTORNOS CARDÍACOS	12 (4,2 %)	34 (5,9 %)
HLGT: Signos y síntomas de trastornos cardíacos	4 (1,4 %)	10 (1,7 %)
HLT: Signos y síntomas cardíacos NCOC	4 (1,4 %)	10 (1,7 %)
Palpitaciones	4 (1,4 %)	10 (1,7 %)
HLGT: Trastornos de las arterias coronarias	8 (2,8 %)	15 (2,6 %)
HLT: Trastornos isquémicos de las arterias coronarias	8 (2,8 %)	10 (1,7 %)
Angina de pecho	5 (1,8 %)	3 (0,5 %)
TRASTORNOS VASCULARES	17 (6,0 %)	41 (7,1 %)
HLGT: Trastornos hipertensores vasculares	11 (3,9 %)	26 (4,5 %)
HLT: Trastornos hipertensores vasculares NCOC	11 (3,9 %)	25 (4,4 %)
Hipertensión	11 (3,9 %)	25 (4,4 %)

CLASE POR ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA**HLGT: Término del grupo de alto nivel****HLT: Término de alto nivel****Término preferido****Placebo
(N=285)****Lixisenatida
(N=574)**

TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	29 (10,2 %)	56 (9,8 %)
HLGT: Trastornos respiratorios NCOC	19 (6,7 %)	37 (6,4 %)
HLT: Tos y síntomas asociados	12 (4,2 %)	17 (3,0 %)
Tos	12 (4,2 %)	14 (2,4 %)
HLT: Signos y síntomas de las vías respiratorias superiores	7 (2,5 %)	17 (3,0 %)
Dolor bucofaringeo	4 (1,4 %)	11 (1,9 %)
HLGT: Trastornos de las vías respiratorias superiores (excl infecciones)	8 (2,8 %)	27 (4,7 %)
HLT: Congestión nasal e inflamaciones	3 (1,1 %)	14 (2,4 %)
Congestión nasal	2 (0,7 %)	7 (1,2 %)
HLT: Trastornos nasales NCOC	1 (0,4 %)	6 (1,0 %)
Epistaxis	1 (0,4 %)	6 (1,0 %)
HLT: Trastornos de los senos paranasales (excl infecciones y neoplasias)	4 (1,4 %)	7 (1,2 %)
Congestión de senos	3 (1,1 %)	7 (1,2 %)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	84 (29,5 %)	281 (49,0 %)
HLGT: Afecciones dentales y gingivales	16 (5,6 %)	25 (4,4 %)
HLT: Infecciones e inflamaciones dentales y periodontales	7 (2,5 %)	12 (2,1 %)
Caries dental	2 (0,7 %)	7 (1,2 %)
Periodontitis	5 (1,8 %)	6 (1,0 %)
HLT: Dolor dental y trastornos por sensación	6 (2,1 %)	11 (1,9 %)
Dolor de muelas	6 (2,1 %)	11 (1,9 %)
HLGT: Afecciones inflamatorias gastrointestinales	4 (1,4 %)	28 (4,9 %)
HLT: Gastritis (excl infecciosa)	2 (0,7 %)	16 (2,8 %)
Gastritis	2 (0,7 %)	16 (2,8 %)
HLT: Esofagitis (excl infecciosa)	1 (0,4 %)	6 (1,0 %)
Esofagitis por reflujo	1 (0,4 %)	6 (1,0 %)
HLGT: Afecciones de motilidad gastrointestinal y de defecación	39 (13,7 %)	99 (17,2 %)
HLT: Diarrea (excl infecciosa)	27 (9,5 %)	71 (12,4 %)
Diarrea	27 (9,5 %)	71 (12,4 %)
HLT: Trastornos atónicos gastrointestinales y de hipomotilidad NCOC	14 (4,9 %)	36 (6,3 %)
Estreñimiento	11 (3,9 %)	30 (5,2 %)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	3 (1,1 %)	6 (1,0 %)
HLGT: Signos y síntomas gastrointestinales	52 (18,2 %)	217 (37,8 %)
HLT: Signos y síntomas dispépticos	4 (1,4 %)	34 (5,9 %)
Dispepsia	4 (1,4 %)	34 (5,9 %)
HLT: Flatulencia, hinchazón y distensión	4 (1,4 %)	23 (4,0 %)
Distensión abdominal	3 (1,1 %)	21 (3,7 %)
HLT: Dolores gastrointestinales y abdominales (excl orales y de garganta)	17 (6,0 %)	38 (6,6 %)
Dolor abdominal	8 (2,8 %)	22 (3,8 %)
Dolor abdominal superior	7 (2,5 %)	17 (3,0 %)
HLT: Signos y síntomas gastrointestinales NCOC	8 (2,8 %)	7 (1,2 %)
Malestar abdominal	8 (2,8 %)	6 (1,0 %)
HLT: Síntomas de náuseas y vómitos	33 (11,6 %)	176 (30,7 %)
Náuseas	25 (8,8 %)	161 (28,0 %)
Vómitos	15 (5,3 %)	61 (10,6 %)
TRASTORNOS HEPATOBILIARES	8 (2,8 %)	19 (3,3 %)
HLGT: Trastornos hepáticos y hepatobiliares	8 (2,8 %)	14 (2,4 %)
HLT: Daño hepatocelular y hepatitis NCOC	8 (2,8 %)	11 (1,9 %)
Esteatosis hepática	7 (2,5 %)	9 (1,6 %)
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DE TEJIDO SUBCUTÁNEO	31 (10,9 %)	49 (8,5 %)
HLGT: Afecciones epidérmicas y dérmicas	19 (6,7 %)	26 (4,5 %)
HLT: Afecciones bullosas	3 (1,1 %)	2 (0,3 %)
Ampolla	3 (1,1 %)	2 (0,3 %)
HLT: Dermatitis y eccema	5 (1,8 %)	7 (1,2 %)
Eccema	4 (1,4 %)	2 (0,3 %)
HLT: Prurito NCOC	4 (1,4 %)	9 (1,6 %)
Prurito	3 (1,1 %)	7 (1,2 %)
HLT: Erupciones cutáneas, erupciones y exantemas NCOC	4 (1,4 %)	5 (0,9 %)
Erupción cutánea	4 (1,4 %)	3 (0,5 %)
HLGT: Afecciones de anejos cutáneos	11 (3,9 %)	17 (3,0 %)

CLASE POR ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA		
HLGT: Término del grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=285)	(N=574)
HLT: Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	7 (2,5 %)	15 (2,6 %)
Hiperhidrosis	4 (1,4 %)	12 (2,1 %)
HLT: Afecciones de la uñas y del lecho ungueal (excl infecciones y infestaciones)	3 (1,1 %)	1 (0,2 %)
Uña encarnada	3 (1,1 %)	1 (0,2 %)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DE TEJIDO CONJUNTIVO	55 (19,3 %)	125 (21,8 %)
HLGT: Trastornos de las articulaciones	25 (8,8 %)	47 (8,2 %)
HLT: Artropatías NCOC	5 (1,8 %)	5 (0,9 %)
Artritis	5 (1,8 %)	5 (0,9 %)
HLT: Trastornos relacionados con las articulaciones NCOC	2 (0,7 %)	12 (2,1 %)
Periartritis	2 (0,7 %)	8 (1,4 %)
HLT: Signos y síntomas relacionados con las articulaciones	11 (3,9 %)	22 (3,8 %)
Artralgia	11 (3,9 %)	20 (3,5 %)
HLT: Osteoartropatías	6 (2,1 %)	11 (1,9 %)
Osteoartritis	4 (1,4 %)	10 (1,7 %)
HLGT: Trastornos musculares	7 (2,5 %)	24 (4,2 %)
HLT: Dolores musculares	2 (0,7 %)	12 (2,1 %)
Mialgia	2 (0,7 %)	10 (1,7 %)
HLT: Signos y síntomas relacionados con los músculos NCOC	5 (1,8 %)	9 (1,6 %)
Espasmos musculares	4 (1,4 %)	9 (1,6 %)
HLGT: Deformidades musculoesqueléticas y de tejido conjuntivo (incl trastornos de discos intervertebrales)	5 (1,8 %)	8 (1,4 %)
HLT: Trastornos de discos intervertebrales NCOC	4 (1,4 %)	3 (0,5 %)
Hernia de disco intervertebral	3 (1,1 %)	1 (0,2 %)
HLGT: Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo NCOC	27 (9,5 %)	63 (11,0 %)
HLT: Dolor musculoesquelético y de tejido conjuntivo y malestar	27 (9,5 %)	61 (10,6 %)
Dolor de espalda	12 (4,2 %)	36 (6,3 %)
Dolor lumbar	3 (1,1 %)	3 (0,5 %)
Dolor de pecho musculoesquelético	3 (1,1 %)	3 (0,5 %)
Dolor musculoesquelético	7 (2,5 %)	13 (2,3 %)
Dolor en la extremidad	6 (2,1 %)	17 (3,0 %)
HLGT: Trastornos de tendones, ligamentos y cartílagos	7 (2,5 %)	8 (1,4 %)
HLT: Trastornos de tendones	7 (2,5 %)	7 (1,2 %)
Dedo en resorte	5 (1,8 %)	0
APARATO REPRODUCTOR Y TRASTORNOS DE LA MAMA	7 (2,5 %)	14 (2,4 %)
HLGT: Trastornos prostáticos (excl infecciones y inflamaciones)		3 (0,5 %)
HLT: Neoplasias prostáticas e hipertrofia	5 (1,8 %)	3 (0,5 %)
Hiperplasia prostática benigna	5 (1,8 %)	3 (0,5 %)
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN	36 (12,6 %)	115 (20,0 %)
HLGT: Reacciones del sitio de administración	7 (2,5 %)	27 (4,7 %)
HLT: Reacciones del sitio de inyección	7 (2,5 %)	27 (4,7 %)
Dolor en el sitio de inyección	5 (1,8 %)	6 (1,0 %)
Prurito del sitio de inyección	0	9 (1,6 %)
HLGT: Afecciones de la temperatura corporal	6 (2,1 %)	8 (1,4 %)
HLT: Trastornos febriles	5 (1,8 %)	8 (1,4 %)
Pirexia	5 (1,8 %)	8 (1,4 %)
HLGT: Trastornos del sistema general NCOC	29 (10,2 %)	90 (15,7 %)
HLT: Afecciones asténicas	14 (4,9 %)	48 (8,4 %)
Astenia	7 (2,5 %)	24 (4,2 %)
Fatiga	6 (2,1 %)	25 (4,4 %)
HLT: Sensibilidad y sensaciones NCOC	4 (1,4 %)	16 (2,8 %)
Hambre	3 (1,1 %)	6 (1,0 %)
HLT: Signos y síntomas generales NCOC	4 (1,4 %)	9 (1,6 %)
Enfermedad tipo gripe	4 (1,4 %)	8 (1,4 %)
HLT: Edema NCOC	8 (2,8 %)	17 (3,0 %)
Edema periférico	6 (2,1 %)	13 (2,3 %)
HLT: Dolor y malestar NCOC	4 (1,4 %)	16 (2,8 %)
Dolor de pecho no cardíaco	1 (0,4 %)	6 (1,0 %)

CLASE POR ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA		
HLGT: Término del grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel		
Término preferido	Placebo (N=285)	Lixisenatida (N=574)
INVESTIGACIONES	33 (11,6 %)	69 (12,0 %)
HLGT: Investigaciones endocrinas (incl hormonas sexuales)	5 (1,8 %)	7 (1,2 %)
HLT: Análisis de hormonas gastrointestinales, pancreáticas y APUD	5 (1,8 %)	7 (1,2 %)
Elevada calcitonina en sangre	5 (1,8 %)	7 (1,2 %)
HLGT: Investigaciones gastrointestinales	9 (3,2 %)	18 (3,1 %)
HLT: Enzimas digestivas	9 (3,2 %)	18 (3,1 %)
Elevada amilasa en sangre	2 (0,7 %)	6 (1,0 %)
Elevada lipasa	4 (1,4 %)	14 (2,4 %)
Elevadas enzimas pancreáticas	4 (1,4 %)	1 (0,2 %)
HLGT: Investigaciones metabólicas, nutricionales y de gases en sangre	11 (3,9 %)	31 (5,4 %)
HLT: Análisis de tolerancia de hidratos de carbono (incl diabetes)	11 (3,9 %)	31 (5,4 %)
Elevada glucosa en sangre	11 (3,9 %)	30 (5,2 %)
LESIÓN, ENVENENAMIENTO Y COMPLICACIONES DEL PROCEDIMIENTO	37 (13,0 %)	67 (11,7 %)
HLGT: Lesiones NCOC	30 (10,5 %)	44 (7,7 %)
HLT: Lesiones de músculo, tendón y ligamento	4 (1,4 %)	8 (1,4 %)
Distensión muscular	3 (1,1 %)	4 (0,7 %)
HLT: Lesiones no específicas de sitio NCOC	22 (7,7 %)	23 (4,0 %)
Picadura de artrópodo	3 (1,1 %)	1 (0,2 %)
Caída	12 (4,2 %)	10 (1,7 %)
Accidente de tráfico	2 (0,7 %)	7 (1,2 %)
HLT: Lesiones de la piel NCOC	6 (2,1 %)	19 (3,3 %)
Contusión	5 (1,8 %)	9 (1,6 %)
Laceración de la piel	2 (0,7 %)	6 (1,0 %)
PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS Y MÉDICOS	5 (1,8 %)	11 (1,9 %)
HLGT: Procedimientos terapéuticos vasculares	4 (1,4 %)	7 (1,2 %)
HLT: Procedimientos terapéuticos arteriales (excl aórticos)	4 (1,4 %)	7 (1,2 %)
Intervención coronaria percutánea	4 (1,4 %)	4 (0,7 %)

AAET: Acontecimiento adverso emergente del tratamiento, SOC: Clase por órganos y sistemas, HLGT: Término del grupo de alto nivel, HLT: Término de alto nivel, PT: Término preferido.

Versión de MedDRA: 13.1.

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un AAET.

Tabla clasificada por orden de SOC internacionalmente acordado y HLGT, HLT, PT por orden alfabético.

Solo se presentan SOC con al menos un PT ≥ 1 % en al menos un grupo.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- <120> Prevención de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2
- <130> 50539P WO
- 10 <150> EP 11160270.2
- <151> 29-03-2011
- <160> 2
- 15 <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- <211> 44
- <212> PRT
- 20 <213> Artificial
- <220>
- <223> desPro36-Exendina-4(1-39)-Lys6-NH2
- 25 <400> 1

ES 2 549 955 T3

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

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

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

<210> 2

<211> 39

5 <212> PRT

<213> Heloderma suspectum

<400> 2

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

10

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica para el uso en la prevención de hipoglucemia en diabetes mellitus de tipo 2 que comprende
 - (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys6-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
 - (b) una sulfonilurea o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
2. La combinación farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en la que (i) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys6-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma va a administrarse subcutáneamente, o/y (ii) la sulfonilurea o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma va a administrarse por vía oral.
3. La combinación farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys6-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable va a administrarse en una terapia adyuvante a administración de la sulfonilurea.
4. La combinación farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la diabetes mellitus de tipo 2 no se controla adecuadamente con la sulfonilurea sola.
5. La combinación farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además
 - (c) metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la metformina o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma va a administrarse particularmente por vía oral.
6. La combinación farmacéutica para el uso de la reivindicación 5, en la que desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys6-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable va a administrarse en una terapia adyuvante a la administración de metformina y la sulfonilurea.
7. La combinación farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en la que la diabetes mellitus de tipo 2 no se controla adecuadamente con la sulfonilurea y metformina sola.
8. La combinación farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la sulfonilurea es adecuada para el tratamiento de diabetes de tipo 2 y se selecciona particularmente de glibenclamida, glibenclamida MR, gliclazida, gliclazida LM, glimepirida, glipizida, glipizida XL, gliquidona y tolbutamida.
9. La combinación farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el sujeto que va a tratarse es obeso, y en la que el sujeto tiene particularmente un índice de masa corporal de al menos 30.
10. La combinación farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el sujeto que va a tratarse es un sujeto adulto.
11. La combinación farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el sujeto que va a tratarse tiene un valor de HbA1c en el intervalo del 8 % al 10 %.
12. La combinación farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la hipoglucemia está asociada a una concentración de glucosa en plasma inferior a 60 mg/dl, inferior a 50 mg/dl, inferior a 40 mg/dl o inferior a 36 mg/dl.
13. La combinación farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que
 - (i) la hipoglucemia es una hipoglucemia sintomática, que está particularmente asociada a al menos un síntoma seleccionado de sudoración, palpitaciones, hambre, inquietud, ansiedad, fatiga, irritabilidad, cefalea, pérdida de concentración, somnolencia, trastornos psiquiátricos, trastornos visuales, defectos sensoriales transitorios, defectos motores transitorios, confusión, convulsiones, y coma, o/y
 - (ii) la hipoglucemia es una hipoglucemia sintomática grave, que está particularmente asociada a una concentración de glucosa en plasma inferior a 36 mg/dl, y en la que la hipoglucemia sintomática grave está particularmente asociada a deterioro neurológico agudo, que es particularmente al menos uno seleccionado de somnolencia, trastornos psiquiátricos, trastornos visuales, defectos sensoriales transitorios, defectos motores transitorios, confusión, convulsiones y coma.
14. Una combinación farmacéutica que comprende
 - (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys6-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, particularmente para administración subcutánea, y
 - (b) una sulfonilurea o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, particularmente para administración por vía oral.
15. La combinación farmacéutica de la reivindicación 14, que comprende además
 - (c) metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, particularmente para administración por vía

oral.

5 16. La combinación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15, para el uso en el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, particularmente para su uso en la reducción de la concentración de glucosa en plasma postprandial o/y la reducción de la concentración de glucosa en plasma en ayunas.

10 17. La combinación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 15, para el uso en la inducción de pérdida de peso en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 o/y en la prevención del aumento de peso en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

FIG 1

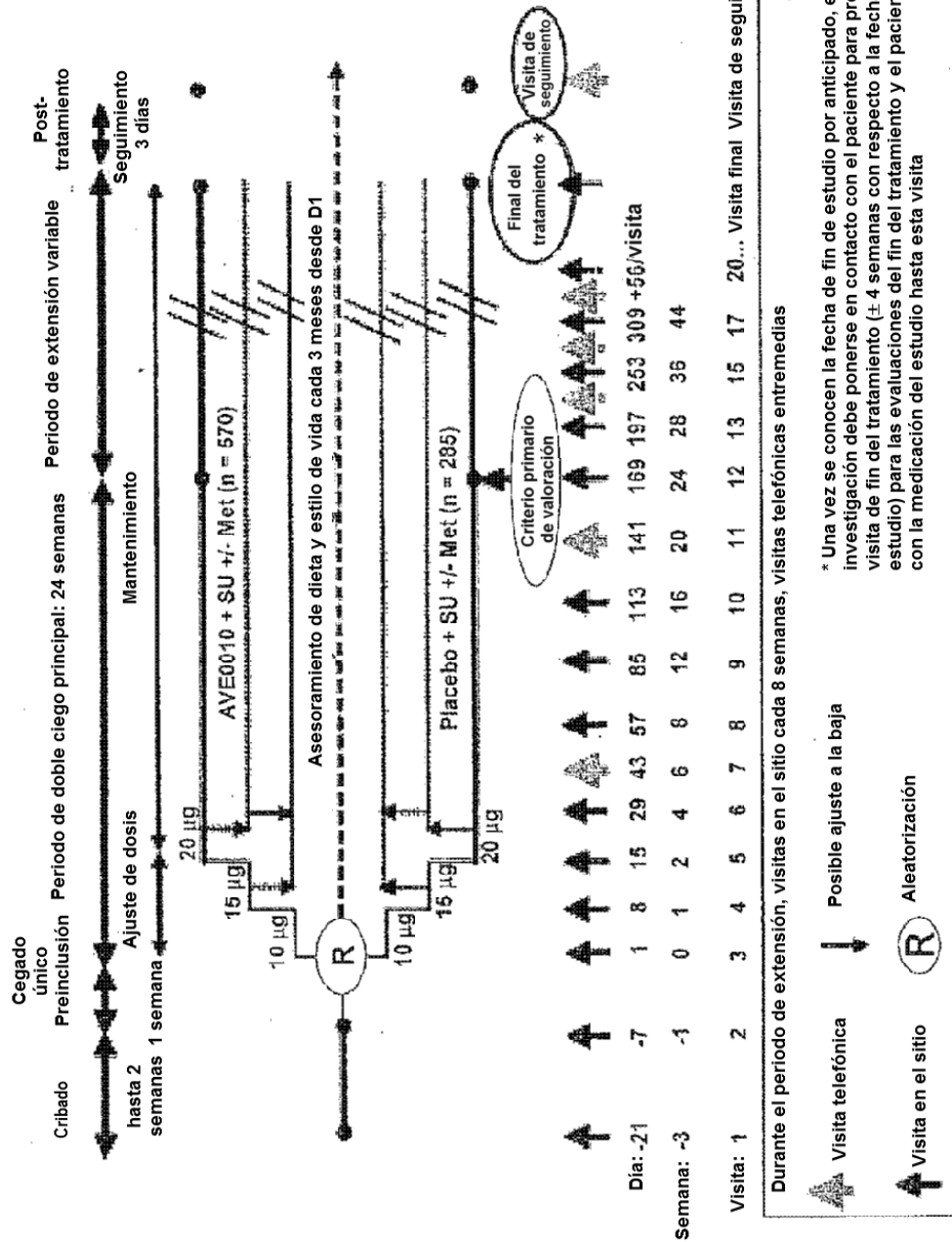


FIG 2

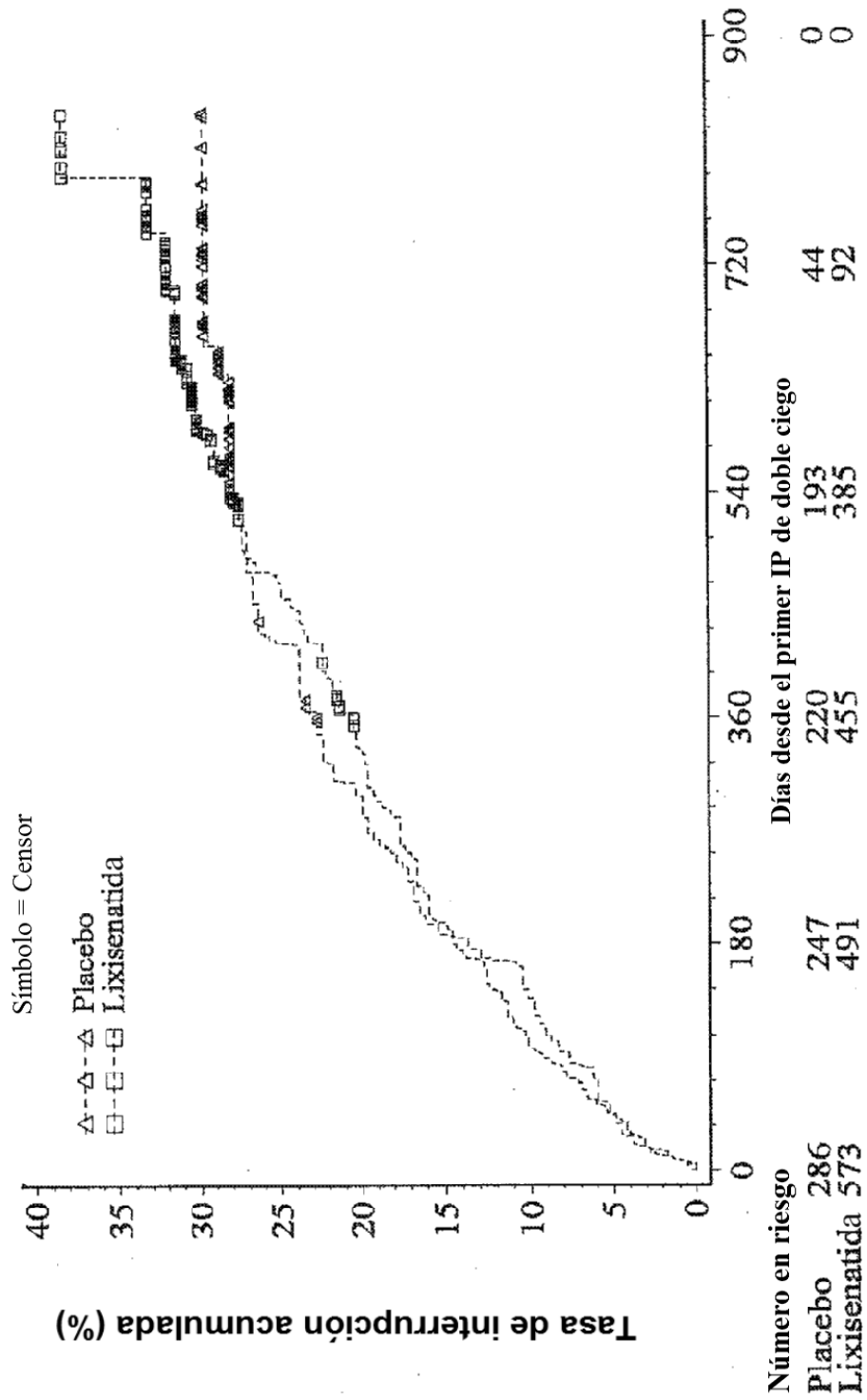


FIG 3

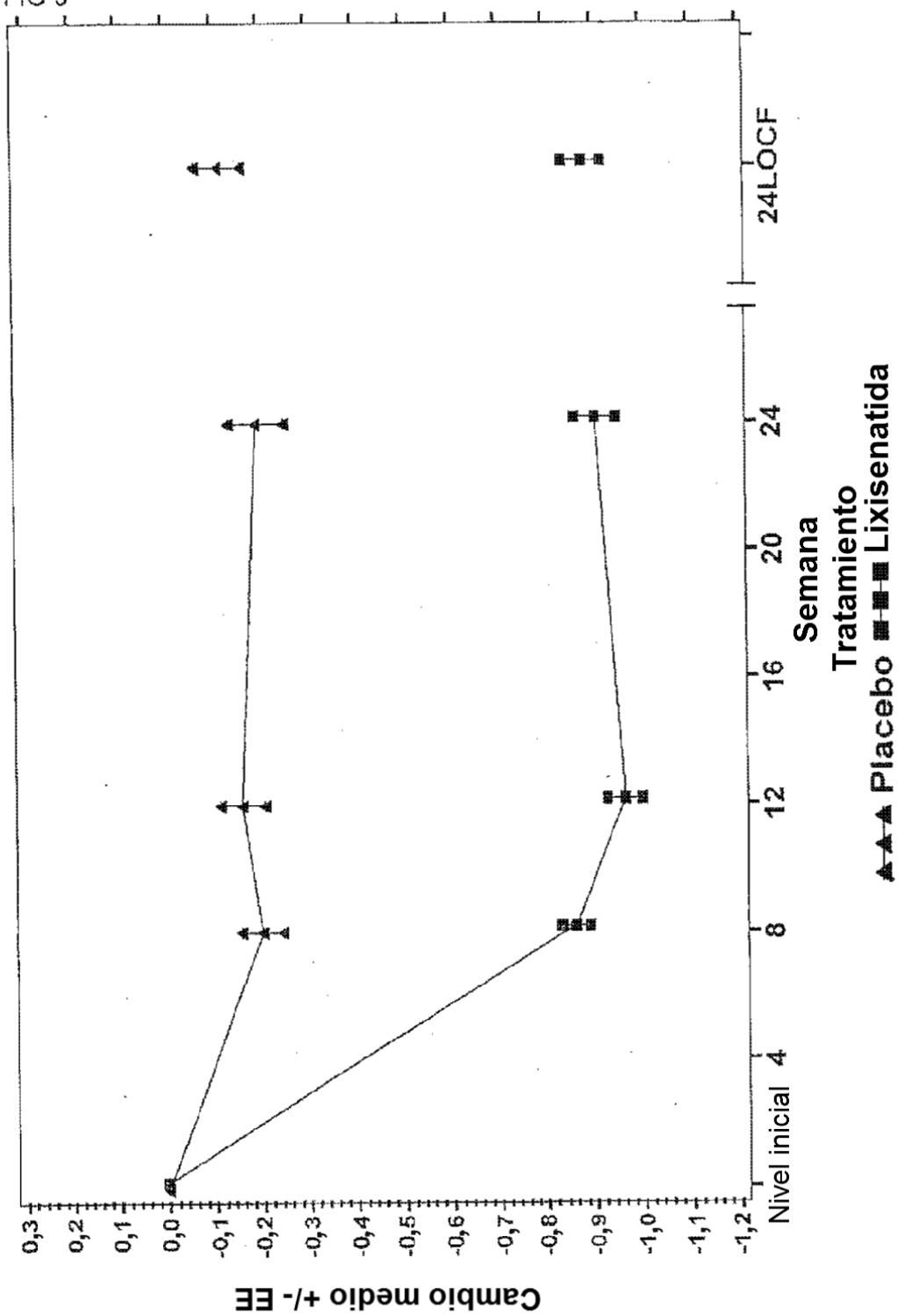


FIG 4

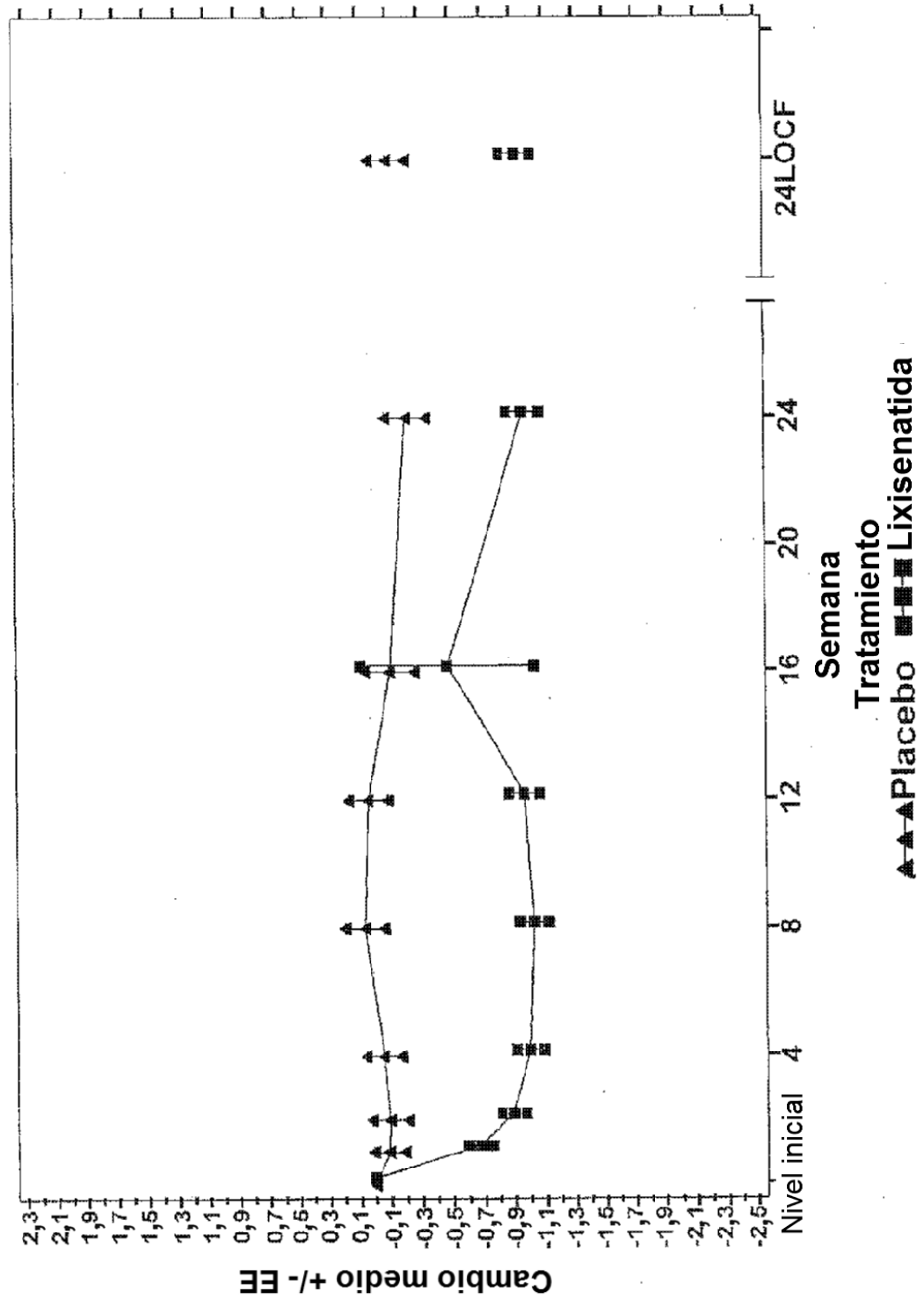


FIG 5

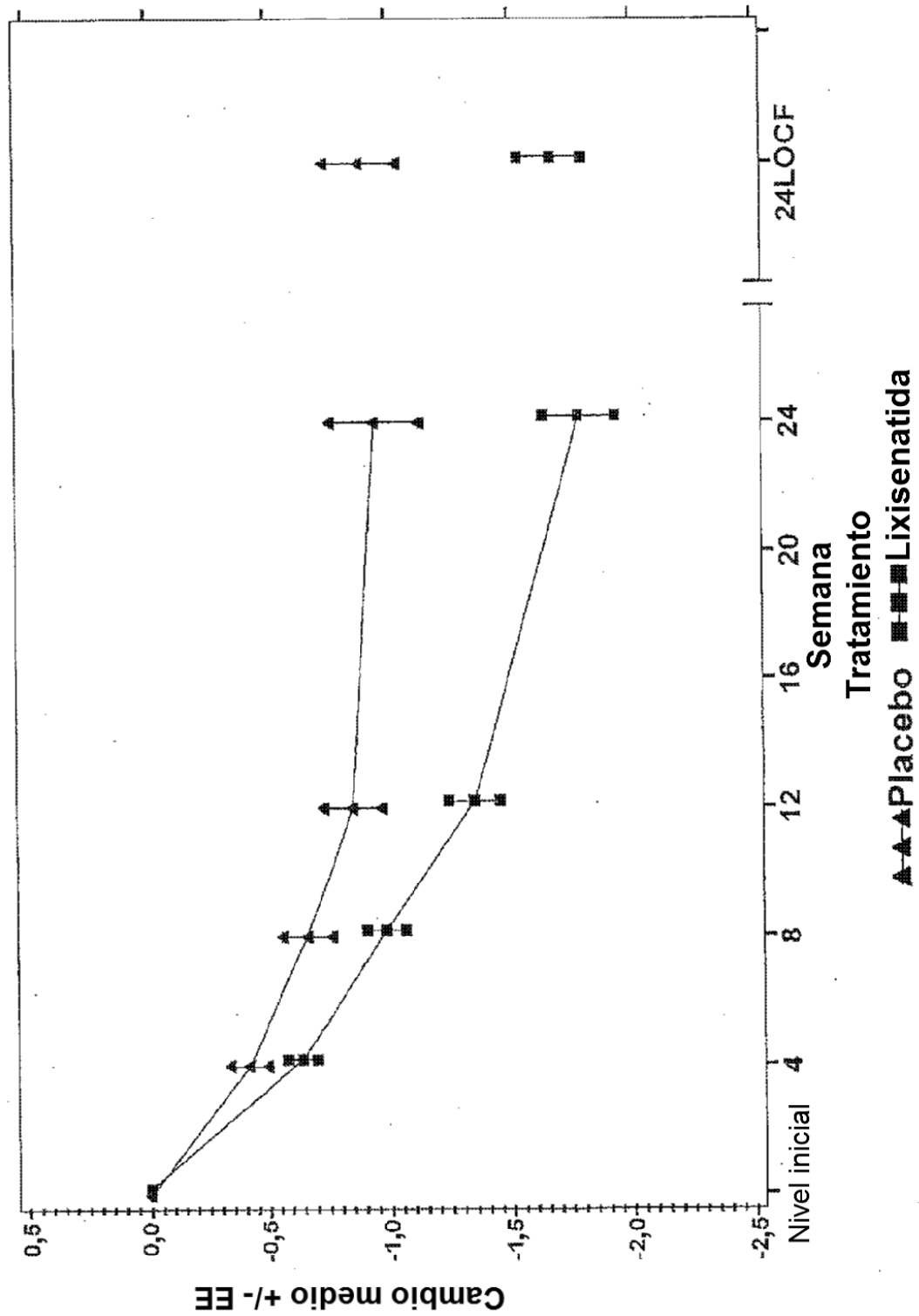


FIG 6

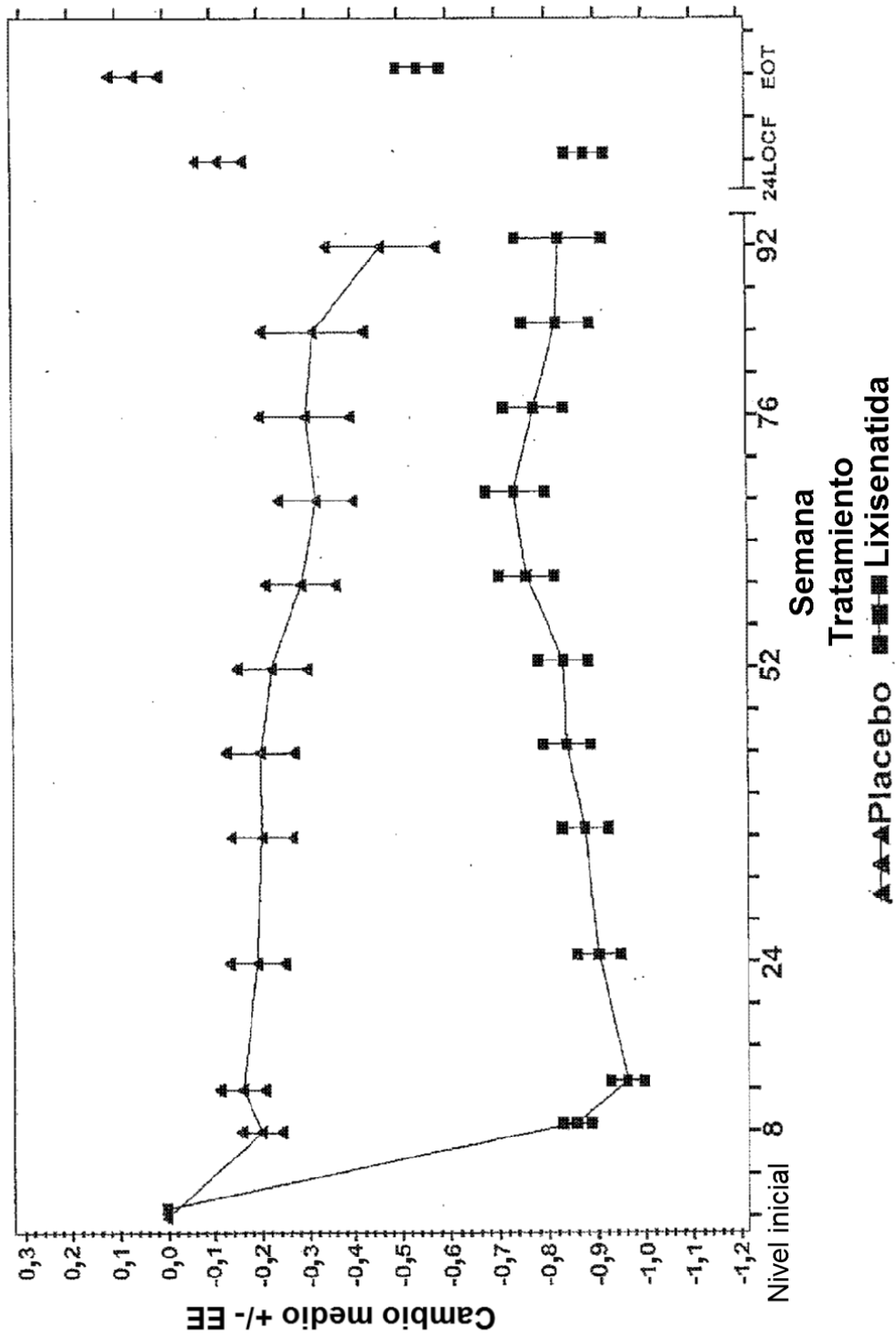


FIG 7

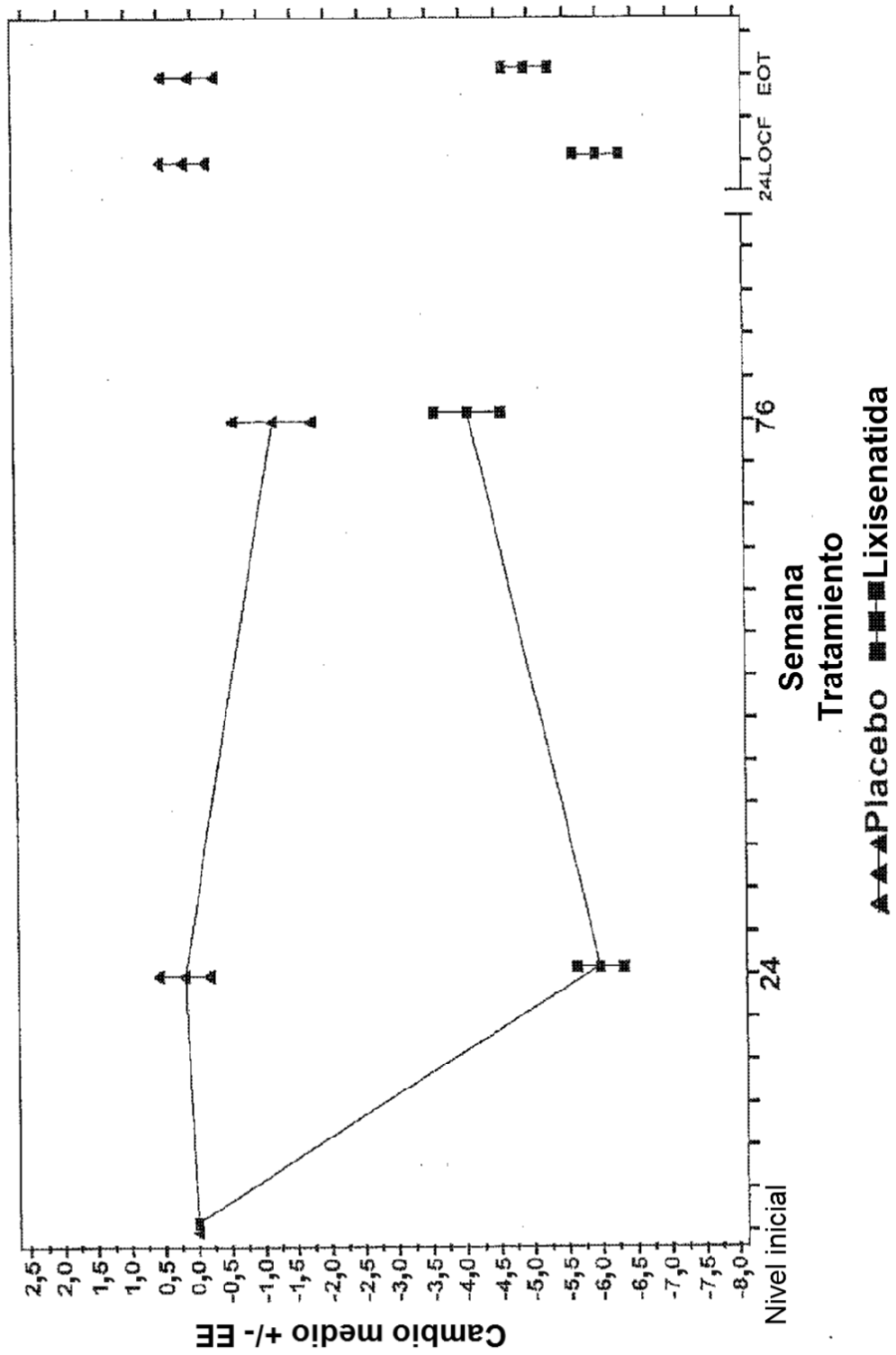


FIG 8

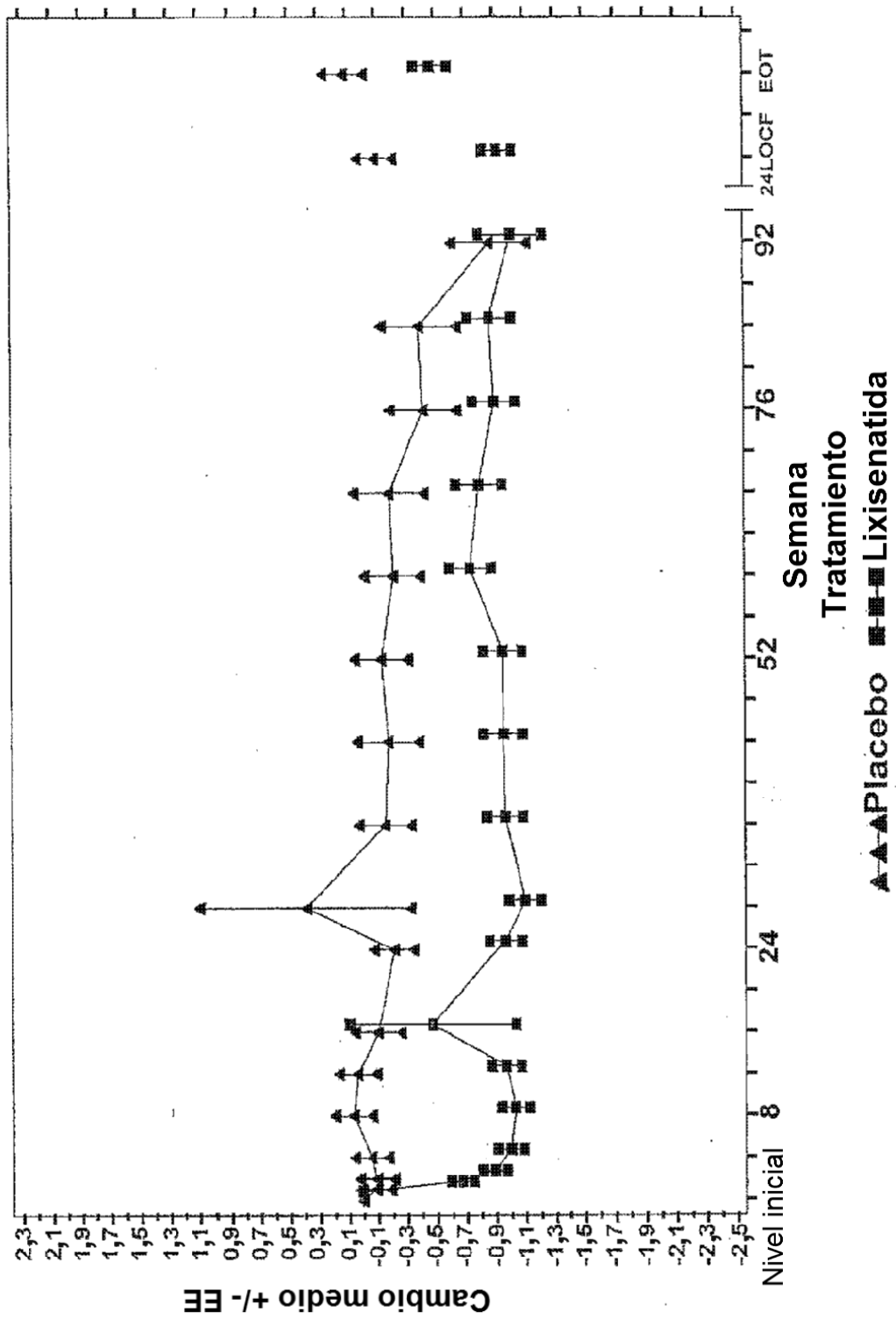


FIG 9

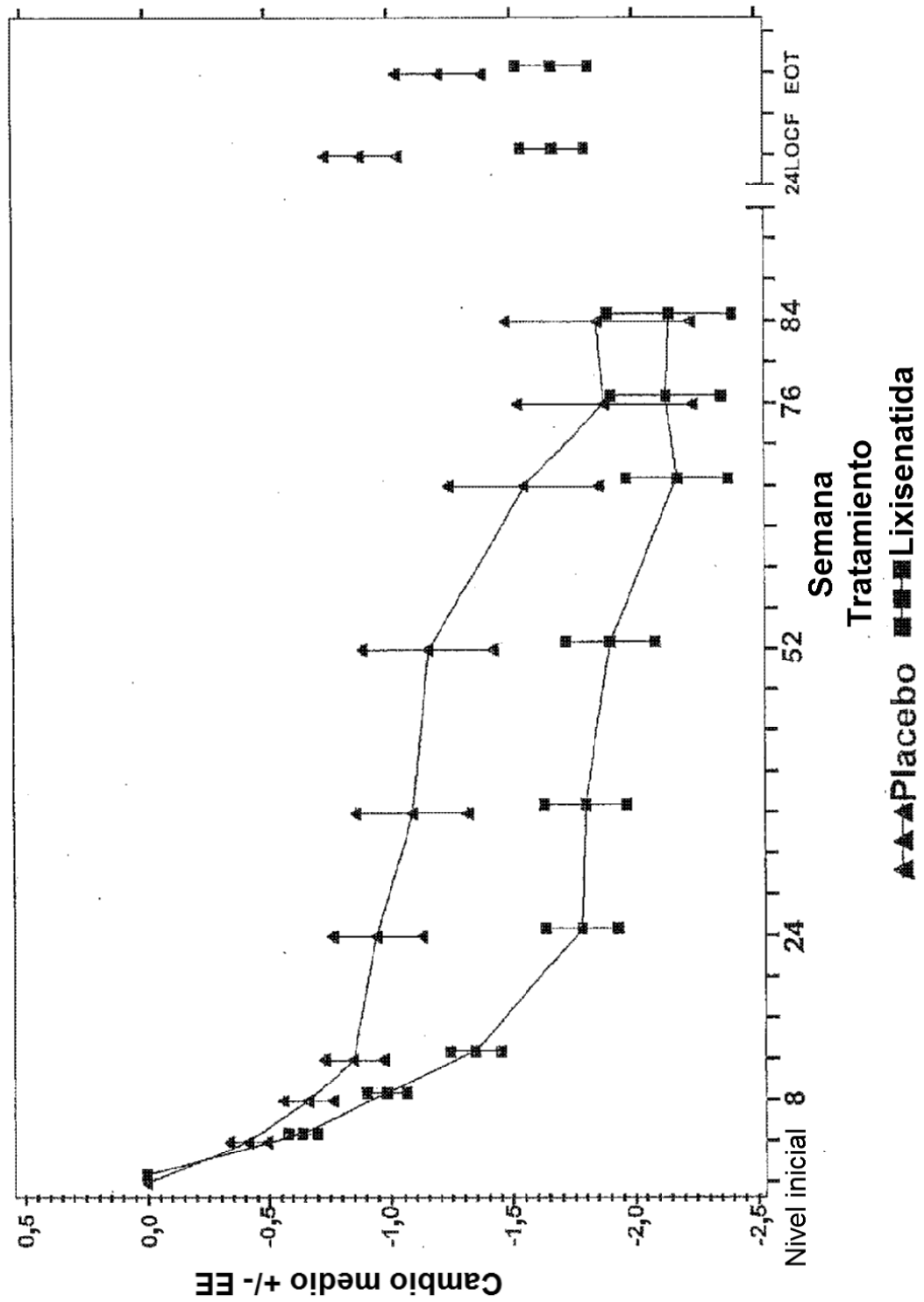


FIG 10

