

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 357**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/26** (2006.01)

**A61K 31/155** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2012** **E 12756417 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015** **EP 2750699**

54 Título: **Combinación farmacéutica para su uso en el control glucémico en pacientes de diabetes de tipo 2**

30 Prioridad:

**29.08.2011 EP 11179149**

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

**06.11.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NIEMÖLLER, ELISABETH;  
MÜHLEN-BARTMER, ISABEL;  
SILVESTRE, LOUISE;  
BOKA, GABOR y  
MIOSSEC, PATRICK**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 550 357 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

Combinación farmacéutica para su uso en el control glucémico en pacientes de diabetes de tipo 2

## 5 Descripción

Es objeto de la presente invención una combinación farmacéutica para su uso en el control glucémico en pacientes de diabetes de tipo 2, comprendiendo dicha combinación (a) desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> (AVE0010, lixisenatida) y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (b) una glitazona y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una persona sana, la liberación de insulina por el páncreas está estrictamente asociada a la concentración de glucosa en sangre. Un aumento del nivel de glucosa en sangre, como ocurre después de las comidas, se contrarresta rápidamente con el correspondiente aumento de la secreción de insulina. En ayunas, el nivel de insulina en plasma cae a un valor basal que es suficiente para asegurar el suministro continuo de glucosa a los órganos y tejidos sensibles a la glucosa y para mantener la producción de glucosa hepática a un nivel bajo durante la noche.

Al contrario de la diabetes de tipo 1, en general, en la diabetes de tipo 2, no se produce una falta de insulina, pero en muchos casos, particularmente en los casos progresivos, el tratamiento con insulina se considera la terapia más adecuada, si es necesario, en combinación con fármacos contra la diabetes administrados por vía oral.

Un aumento del nivel de glucosa en sangre durante varios años sin síntomas iniciales representa un riesgo significativo para la salud. Se ha podido demostrar claramente mediante el estudio DCCT a gran escala realizado en EE.UU. ("The Diabetes Control and Complications Trial Research Group" (1993) *N. Engl. J. Med.* 329, 977-986) que el aumento crónico de los niveles de glucosa en sangre es una razón principal para el desarrollo de las complicaciones de la diabetes. Los ejemplos de complicaciones de la diabetes son daños micro- y macrovasculares que posiblemente se manifiestan en retinopatías, nefropatías o neuropatías, y que conducen a ceguera, insuficiencia renal y pérdida de extremidades, y se acompañan de un aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, se puede concluir que una terapia mejorada de la diabetes tiene por objetivo primario mantener la glucosa en sangre lo más cerca posible del intervalo fisiológico.

Existe un riesgo particular para los pacientes con sobrepeso que sufren diabetes de tipo 2, por ejemplo, los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>. En estos pacientes, los riesgos de la diabetes se solapan con los riesgos del sobrepeso, conduciendo, por ejemplo, a un aumento de las enfermedades cardiovasculares en comparación con los pacientes de diabetes de tipo 2 que tienen un peso normal. Por lo tanto, es particularmente necesario tratar la diabetes en estos pacientes a la vez que se reduce el sobrepeso.

Las glitazonas (también denominadas tiazolidindionas) tales como la pioglitazona son agentes antihiper glucémicos que reducen la resistencia a la insulina mediante la sensibilización del músculo, hígado y tejido adiposo (Dormandy *et al.*, "Lancet" 2005, 366:1270-89, Yki-Jarvinen, *N Engl J Med* 2004, 351: 1106-18).

La metformina es un agente hipoglucémico biguanida usado en el tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina (diabetes mellitus de tipo 2) que no responde a la modificación de la dieta. La metformina mejora el control glucémico aumentando la sensibilidad a la insulina y reduciendo la absorción intestinal de la glucosa. La metformina se administra normalmente por vía oral. Sin embargo, el control de la diabetes mellitus de tipo 2 en pacientes obesos con la metformina puede ser insuficiente. Así pues, en estos pacientes, pueden ser necesarias medidas adicionales para controlar la diabetes mellitus de tipo 2.

El compuesto desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> (AVE0010, lixisenatida) es un derivado de exendina-4. La lixisenatida se desvela como SEC ID N°: 93 en el documento WO 01/04156:  
SEC ID N°: 1: lixisenatida (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-NH<sub>2</sub>

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-NH<sub>2</sub>

Las exendinas son un grupo de péptidos que pueden reducir la concentración de glucosa en sangre. El análogo de exendina lixisenatida se caracteriza por el truncamiento C-terminal de la secuencia nativa de la exendina-4. La lixisenatida comprende seis restos de lisina C-terminal no presentes en la exendina-4.

En el contexto de la presente invención, la lixisenatida incluye sales farmacéuticamente aceptables de la misma. El experto en la materia conoce sales farmacéuticamente aceptables de lixisenatida. Una sal farmacéuticamente

aceptable preferida de la lixisenatida empleada en la presente invención es el acetato.

En el ejemplo de la presente invención, se ha demostrado, en pacientes de diabetes de tipo 2, que la lixisenatida en una terapia complementaria a una glitazona mejoró significativamente el control glucémico:

- 5
- La lixisenatida en combinación con pioglitazona ("grupo de lixisenatida") redujo significativamente la glucosa en plasma en ayunas en comparación con el grupo de pioglitazona ("grupo de placebo") desde el inicio hasta la Semana 24.
  - En el grupo de lixisenatida, los valores de HbA<sub>1c</sub> se redujeron significativamente en comparación con el grupo de placebo desde el inicio hasta la Semana 24.
  - En el grupo de lixisenatida, los porcentajes de pacientes que alcanzaron valores de HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 % o < 7 % en la Semana 24 fueron significativamente mayores que en el grupo de placebo.
  - La concentración de insulina en plasma en ayunas fue inferior en el grupo de lixisenatida.
- 10

15 Un aspecto de la presente invención es una combinación farmacéutica para su uso en el control glucémico en pacientes de diabetes de tipo 2, comprendiendo dicha combinación

- (a) desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y  
 (b) un glitazona y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20

La combinación de la presente invención se puede usar para el tratamiento de afecciones asociadas con la diabetes de tipo 2. Dichas afecciones incluyen una reducción de la tolerancia a la glucosa, un aumento de la concentración de glucosa en plasma postprandial, un aumento de la concentración de glucosa en plasma en ayunas, un aumento del valor de HbA<sub>1c</sub> y/o un aumento de la concentración de insulina en plasma en ayunas.

25

Como se demuestra en el ejemplo de la presente invención, la combinación descrita en el presente documento se puede usar para mejorar el control glucémico. En la presente invención, "mejora del control glucémico" o "control glucémico", en particular, se refiere a la mejora de la tolerancia a la glucosa, la mejora de la concentración de glucosa en plasma postprandial, la mejora de la concentración de glucosa en plasma en ayunas, la mejora del valor de HbA<sub>1c</sub> y/o la mejora de la concentración de insulina en plasma en ayunas.

30

En particular, la mejora de la tolerancia a la glucosa incluye la mejora de la concentración de glucosa en plasma postprandial y/o la mejora de la concentración de insulina en plasma en ayunas. Más en particular, la mejora de la tolerancia a la glucosa incluye la mejora de la concentración de glucosa en plasma postprandial.

35

En particular, la mejora de la concentración de la glucosa en plasma postprandial es la reducción de la concentración de glucosa en plasma postprandial. Reducción significa, en particular, que la concentración de glucosa en plasma alcanza valores normoglucémicos o, al menos, se aproxima a estos valores.

40

En particular, la mejora de la concentración de glucosa en plasma en ayunas es la reducción de la concentración de glucosa en plasma en ayunas. Reducción significa, en particular, que la concentración de glucosa en plasma alcanza valores normoglucémicos o, al menos, se aproxima a estos valores.

45

En particular, la mejora del valor de HbA<sub>1c</sub> es la reducción del valor de HbA<sub>1c</sub>. La reducción del valor de HbA<sub>1c</sub>, en particular, significa que el valor de HbA<sub>1c</sub> se reduce por debajo del 6,5 % o 7 %, por ejemplo, después del tratamiento durante al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses, al menos cuatro meses, al menos cinco meses, al menos seis meses o al menos un año.

50

En particular, la mejora de la concentración de insulina en plasma en ayunas es la reducción de la concentración de insulina en plasma en ayunas. La concentración de insulina en plasma está asociada con la concentración de glucosa en plasma. Bajo el tratamiento descrito en el presente documento, en ayunas, la insulina en plasma puede alcanzar o al menos aproximarse a valores que garanticen el suministro continuo de glucosa a los órganos y tejidos sensibles a la insulina y/o que mantengan la producción hepática de glucosa a un nivel bajo por la noche. En ayunas, la concentración de insulina puede alcanzar o al menos aproximarse a valores asociados con la normoglucemia o concentración de glucosa en plasma que se acerque a la normoglucemia.

55

En el contexto de la presente invención, "glitazona", como se usa en el presente documento, incluye sales farmacéuticamente aceptables de la misma. La glitazona se puede seleccionar entre pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona y sus sales farmacéuticamente aceptables.

60

En la presente invención, la glitazona, en particular, la pioglitazona, se puede administrar por vía oral. El experto conoce formulaciones de glitazona, en particular, pioglitazona, adecuadas para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 mediante la administración oral. La pioglitazona se puede administrar a un paciente en necesidad de ella, en una cantidad suficiente para inducir un efecto terapéutico. La glitazona, en particular, la pioglitazona, se puede administrar a una dosis de al menos 10 mg/día, al menos 20 mg/día, al menos 30 mg/día o al menos 40 mg/día. La dosis diaria máxima de glitazona, en particular, de pioglitazona, puede ser de 50 mg/día o 60 mg/día. Un intervalo de

65

5 dosificación preferido es de 10 mg/día a 50 mg/día o de 30 mg/día a 40 mg/día. Una dosis más preferida es de aproximadamente 30 mg/día. Para la administración oral, la glitazona, en particular, la pioglitazona, se puede formular en una forma de dosificación sólida tal como un comprimido o una píldora. La glitazona, en particular, la pioglitazona, se puede formular con vehículos, adyuvantes y/o sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables adecuados.

10 La combinación farmacéutica de la presente invención puede comprender, además, metformina y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La metformina es la denominación común internacional de la 1,1 -dimetilbiguanida (Número CAS 657-24-9). En la presente invención, el término "metformina" incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 En la presente invención, la metformina se puede administrar por vía oral. El experto conoce formulaciones de metformina adecuadas para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 mediante la administración oral. La metformina se puede administrar a un paciente en necesidad de ella, en una cantidad suficiente para inducir un efecto terapéutico. La metformina se puede administrar a una dosis de al menos 1,0 g/día o de al menos 1,5 g/día. Para la administración oral, la metformina se puede formular en una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido o una píldora. La metformina se puede formular con vehículos, adyuvantes y/o sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables adecuados.

20 Si hay metformina presente en la combinación de la presente invención, la metformina y la glitazona, en particular, la pioglitazona, se pueden proporcionar en una formulación, por ejemplo, en una forma de dosificación sólida tal como un comprimido o una píldora. La metformina y la glitazona, en particular, la pioglitazona, se pueden formular con vehículos, adyuvantes y/o sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables adecuados.

25 En la presente invención, desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> y/o una sal farmacéuticamente aceptable se puede administrar en un tratamiento complementario a la administración de la glitazona, en particular, de la pioglitazona.

30 En la presente invención, el término "complementario", y las expresiones "tratamiento complementario", "terapia complementaria" y "además de" se refieren al tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 con la glitazona, en particular, con pioglitazona, y lixisenatida. También se puede incluir el tratamiento con metformina, como se describe en el presente documento. La glitazona, en particular, la pioglitazona, y la lixisenatida se pueden administrar en un intervalo de tiempo de 24 h. La glitazona, en particular, la pioglitazona, y la lixisenatida se pueden administrar cada uno una vez al día. La glitazona, en particular, la pioglitazona, y la lixisenatida se pueden administrar por diferentes vías de administración. La glitazona, en particular, la pioglitazona, se puede administrar por vía oral, y la lixisenatida se puede administrar parenteralmente.

40 El paciente que se va a tratar con el medicamento de la presente invención puede ser un paciente que padece diabetes de tipo 2. El Ejemplo demuestra, en estos pacientes, que la administración de lixisenatida en combinación con la glitazona, en particular, con la pioglitazona, proporciona una terapia ventajosa.

45 El paciente que se va a tratar con el medicamento de la presente invención que padece diabetes de tipo 2 puede ser un paciente que padece diabetes de tipo 2, en el que la diabetes de tipo 2 no se controla adecuadamente mediante el tratamiento con la glitazona, en particular, la pioglitazona, sola, por ejemplo, con una dosis seleccionada en el intervalo de 10 mg/día a 50 mg/día, en particular, de aproximadamente 30 mg/día, durante al menos 2 o al menos 3 meses. En la presente invención, un paciente en el que la diabetes de tipo 2 no se controla adecuadamente puede tener un valor de HbA<sub>1c</sub> en el intervalo del 7 % al 10 %.

50 El paciente que se va a tratar con el medicamento de la presente invención que padece diabetes de tipo 2 puede ser un paciente obeso. En la presente invención, un paciente obeso puede tener un índice de masa corporal de al menos 30 kg/m<sup>2</sup>.

55 El paciente que se va a tratar con el medicamento de la presente invención que padece diabetes de tipo 2 puede tener un peso corporal normal. En la presente invención, un paciente que tiene un peso corporal normal puede tener un índice de masa corporal en el intervalo de 17 kg/m<sup>2</sup> a 25 kg/m<sup>2</sup>, 17 kg/m<sup>2</sup> a < 30 kg/m<sup>2</sup> o < 30 kg/m<sup>2</sup>.

El paciente que se va a tratar con el medicamento de la presente invención puede ser un paciente adulto. El paciente puede tener una edad de al menos 18 años de edad, puede tener una edad en el intervalo de 18 a 80 años, de 18 a 50 años o de 40 a 80 años, o de 50 a 60 años. El paciente puede tener menos de 50 años.

60 El paciente que se va a tratar con el medicamento de la presente invención, preferentemente, no recibe un tratamiento antidiabético, por ejemplo, mediante insulina y/o compuestos relacionados.

65 El paciente que se va a tratar con el medicamento de la presente invención puede llevar padeciendo diabetes mellitus de tipo 2 durante al menos 1 año o al menos 2 años. En particular, en el paciente de diabetes de tipo 2, la diabetes mellitus de tipo 2 se ha diagnosticado al menos 1 año o al menos 2 años antes del inicio de la terapia con el medicamento de la presente invención.

El paciente de diabetes de tipo 2 puede tener un valor de HbA<sub>1c</sub> de al menos aproximadamente 8 % o al menos aproximadamente 7,5 %. El paciente también puede tener un valor de HbA<sub>1c</sub> de aproximadamente 7 % a aproximadamente 10 %. El ejemplo de la presente invención demuestra que el tratamiento mediante lixisenatida produce una reducción del valor de HbA<sub>1c</sub> en los pacientes de diabetes de tipo 2.

5 En otro aspecto más de la presente invención, la combinación descrita en el presente documento se puede usar para mejorar el valor de HbA<sub>1c</sub> en un paciente que padece diabetes de tipo 2, como se describe en el presente documento.

10 En otro aspecto más de la presente invención, la combinación descrita en el presente documento se puede usar para mejorar la tolerancia a la glucosa en un paciente que padece diabetes de tipo 2, como se describe en el presente documento.

15 En otro aspecto más de la presente invención, la combinación descrita en el presente documento se puede usar para mejorar la concentración de glucosa en plasma postprandial en un paciente que padece diabetes de tipo 2, como se describe en el presente documento.

20 En otro aspecto más de la presente invención, la combinación descrita en el presente documento se puede usar para mejorar la concentración de glucosa en plasma en ayunas en un paciente que padece diabetes de tipo 2, como se describe en el presente documento.

25 En otro aspecto más de la presente invención, la combinación descrita en el presente documento se puede usar para mejorar la concentración de insulina en plasma en ayunas en un paciente que padece diabetes de tipo 2, como se describe en el presente documento.

En la presente invención, los valores normoglucémicos son las concentraciones de glucosa en sangre, en particular, de 60 a 140 mg/dl (correspondiente a 3,3 bis 7,8 mM/l). Este intervalo se refiere en particular a las concentraciones de glucosa en sangre en ayunas o/y en condiciones postprandiales.

30 El paciente de diabetes de tipo 2 puede tener una concentración de glucosa en plasma postprandial de 2 horas de al menos 10 mmol/l, al menos 12 mmol/l o al menos 14 mmol/l. Estas concentraciones de glucosa en plasma superan las concentraciones normoglucémicas.

35 El paciente de diabetes de tipo 2 puede tener una excursión de glucosa de al menos 2 mmol/l, al menos 3 mmol/l, al menos 4 mmol/l o al menos 5 mmol/l. En la presente invención, la excursión de glucosa es, en particular, la diferencia entre la concentración de glucosa en plasma postprandial de 2 horas y la concentración de glucosa en plasma 30 minutos antes de un ensayo de comida.

40 "Postprandial" es un término bien conocido por los expertos en la materia de la diabetología. El término "postprandial" describe, en particular, la fase después de una comida y/o exposición a la glucosa en condiciones experimentales. En una persona sana, esta fase se caracteriza por un aumento y la subsiguiente reducción de la concentración de glucosa en sangre. El término "postprandial" o la expresión "fase postprandial" normalmente terminan a las 2 h después de una comida y/o exposición a la glucosa.

45 El paciente de diabetes de tipo 2 según lo desvelado en el presente documento puede tener una concentración de glucosa en plasma en ayunas de al menos 8 mmol/l, al menos 8,5 mmol/l o al menos 9 mmol/l. Estas concentraciones de glucosa en plasma superan las concentraciones normoglucémicas.

50 En la presente invención, desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar a un paciente en necesidad de ello, en una cantidad suficiente para inducir un efecto terapéutico.

En la presente invención, desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden formular con vehículos, adyuvantes y/o sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables adecuados.

55 El compuesto desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar parenteralmente, por ejemplo, por inyección (tal como por inyección intramuscular o subcutánea). Se conocen dispositivos de inyección adecuados, por ejemplo, las denominadas "plumas" que comprenden un cartucho que comprende el principio activo y una aguja de inyección. El compuesto desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar en una cantidad adecuada, por ejemplo, en una cantidad en el intervalo de 10 a 15 µg por dosis o de 15 a 20 µg por dosis.

60 En la presente invención, desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar a una dosis diaria en el intervalo de 10 a 20 µg, en el intervalo de 10 a 15 µg o en el intervalo de 15 a 20 µg. desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar mediante una inyección al día.

En la presente invención, desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden proporcionar en una composición líquida. El experto conoce composiciones líquidas de lixisenatida adecuadas para la 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 4,0-8,5 o pH 6,0-8,5. El pH se puede ajustar mediante un ácido farmacéuticamente aceptable diluido (normalmente, HCl) o una base farmacéuticamente aceptable diluida (normalmente, NaOH).

La composición líquida que comprende desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede comprender un conservante adecuado. Un conservante adecuado se puede seleccionar entre fenol, m-cresol, alcohol bencílico y éster de ácido *p*-hidroxibenzoico. Un conservante preferido es m-cresol.

La composición líquida que comprende desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede comprender un agente de tonicidad adecuado. Un agente de tonicidad adecuado se puede seleccionar entre compuestos que contienen glicerol, lactosa, sorbitol, manitol, glucosa, NaCl, calcio o magnesio tales como CaCl<sub>2</sub>. La concentración de glicerol, lactosa, sorbitol, manitol y glucosa puede estar en el intervalo de 100-250 mM. La concentración de NaCl puede ser de hasta 150 mM. Un agente de tonicidad preferido es el glicerol.

La composición líquida que comprende desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede comprender metionina de 0,5 µg/ml a 20 µg/ml, preferentemente de 1 µg/ml a 5 µg/ml. Preferentemente, la composición líquida comprende L-metionina.

En el presente documento, se desvela un método de tratamiento de una indicación médica según lo descrito en el presente documento. Por ejemplo, el método puede comprender la administración de la combinación descrita en el presente documento. El método puede ser un método de tratamiento de pacientes de diabetes de tipo 2 y/o de tratamiento de afecciones asociadas con la diabetes de tipo 2, según lo descrito en el presente documento. El paciente puede ser un paciente según lo definido en el presente documento.

También se describe en el presente documento un método de mejora del control glucémico en los pacientes de diabetes de tipo 2, comprendiendo dicho método administrar desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una glitazona, en particular, pioglitazona, a un paciente en necesidad de ello. En particular, se puede administrar la combinación descrita en el presente documento. En el método de la presente invención, el paciente puede ser el paciente definido en el presente documento.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere al uso de la combinación descrita en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una indicación médica, como se describe en el presente documento. Por ejemplo, la combinación de la presente invención se puede usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes de diabetes de tipo 2 y/o para el tratamiento de afecciones asociadas con la diabetes de tipo 2. En particular, la combinación de la presente invención se puede usar para la fabricación de un medicamento para la mejora del control glucémico, la mejora de tolerancia a la glucosa, la mejora de la concentración de glucosa en plasma postprandial, la mejora de la concentración de glucosa en plasma en ayunas, la mejora del valor de HbA<sub>1c</sub> y/o la mejora de la concentración de insulina en plasma en ayunas. El paciente puede ser un paciente como se define en el presente documento.

La invención se ilustra además mediante el siguiente ejemplo y las siguientes figuras.

#### Leyendas de las figuras

**Figura 1** - Diseño del estudio.

**Figura 2** - Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo de interrupción del tratamiento debida a cualquier razón - población aleatorizada.

**Figura 3** - Gráfica del cambio medio en HbA<sub>1c</sub> (%) desde el inicio por visita hasta la Semana 24 - población mITT. LOCF = última observación realizada. Nota: La gráfica incluye mediciones 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 a doble ciego en o antes de la Visita 12 (Semana 24) o el Día 169 si la Visita 12 (Semana 24) no se encuentra disponible.

**Figura 4** - Gráfica del cambio medio en la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) desde el inicio de la visita hasta la Semana 24 - población mITT. LOCF = última observación realizada. Nota: La gráfica incluye mediciones antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta 1 día después de la última dosis de la inyección del producto en investigación a doble ciego en o antes de la Visita 12 (Semana 24) o el Día 169 si la Visita 12 (Semana 24) no se encuentra disponible.

**Figura 5** - Gráfica del cambio medio en el peso corporal (kg) desde el inicio por visita hasta la Semana 24 - población mITT. LOCF = última observación realizada. Nota: La gráfica incluye mediciones 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 a doble ciego en o antes de la Visita 12 (Semana 24) o el Día 169 si la Visita 12 (Semana 24) no se encuentra disponible.

**Figura 6** - Gráfica del cambio medio en HbA<sub>1c</sub> (%) desde el inicio por visita - población mITT. LOCF = última

observación realizada, EOT = último valor obtenido en el tratamiento. Nota: El análisis excluye las mediciones obtenidas tras la introducción de la medicación de rescate y/o tras la interrupción del tratamiento más 3 días. Para la Semana 24 (LOCF), el análisis incluye las mediciones obtenidas hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en investigación a doble ciego en o antes de la Visita 12 (Semana 24) o Día 169 si la Visita 12 (Semana 24) no se encuentra disponible.

**Figura 7** - Gráfica del cambio medio en la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) desde el inicio por visita - población mITT. LOCF = última observación realizada, EOT = último valor en el tratamiento. Nota: El análisis excluye las mediciones obtenidas tras la introducción de la medicación de rescate y/o tras la interrupción del tratamiento más 1 día. Para la Semana 24 (LOCF), el análisis incluye las mediciones obtenidas hasta 1 día después de la última dosis de la inyección del producto en investigación a doble ciego en o antes de la Visita 12 (Semana 24) o Día 169 si la Visita 12 (Semana 24) no se encuentra disponible

**Figura 8** - Gráfica del cambio medio en el peso corporal (kg) desde el inicio por visita - población mITT. LOCF = última observación realizada, EOT = último valor en el tratamiento. Nota: El análisis excluye las mediciones obtenidas tras la introducción de la medicación de rescate y/o tras la interrupción del tratamiento más 3 días. Para la Semana 24 (LOCF), el análisis incluye las mediciones obtenidas hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en investigación a doble ciego en o antes de la Visita 12 (Semana 24) o Día 169 si la Visita 12 (Semana 24) no se encuentra disponible.

## Ejemplo

### Sumario

El ejemplo se refiere a un estudio multinacional, multicéntrico aleatorio, controlado con placebo, de grupos paralelos con dos brazos, de diseño desequilibrado, doble ciego para evaluar la eficacia y la seguridad de la lixisenatida además de pioglitazona en pacientes de diabetes de tipo 2 que no se ha controlado adecuadamente con pioglitazona. La duración mínima aproximada del estudio doble ciego por paciente fue de 79 semanas (hasta 2 semanas de reconocimiento + 1 semana previa al tratamiento + 24 semanas de tratamiento principal doble ciego + extensión variable + 3 días de seguimiento).

El estudio se realizó en 150 centros en 13 países. El objetivo primario del estudio era evaluar la eficacia de la lixisenatida sobre el control glucémico en comparación con el placebo como tratamiento complementario a la pioglitazona en términos de reducción de HbA<sub>1c</sub> (cambio absoluto) durante un período de 24 semanas.

Se asignó al azar un total de 484 pacientes a uno de dos grupos de tratamiento (323 en el de lixisenatida y 161 en el de placebo). Todos los pacientes asignados al azar fueron expuestos al tratamiento del estudio. En general, los datos demográficos y las características iniciales fueron similares en todos los grupos de tratamiento. Se excluyeron cinco pacientes (3 de lixisenatida y 2 de placebo) de la población con intención de tratar modificada (mITT) para el análisis de eficacia debido a la falta de datos de eficacia después del inicio. Durante el período de tratamiento del estudio global, 136 (28,1 %) de los pacientes interrumpieron prematuramente el tratamiento del estudio (26,0 % para la lixisenatida y 32,3 % para el placebo). Para el grupo de lixisenatida, la principal causa de la interrupción del tratamiento fue la de "otras causas" (10,5 % frente a 12,4 % para el placebo), seguida de "acontecimientos adversos" (9,0 % frente a 8,7 % para placebo).

Los análisis de eficacia se basan en el período de tratamiento principal doble ciego de 24 semanas. Los cambios en las medias de mínimos cuadrados (mínimos cuadrados) desde el inicio hasta la Semana 24 en HbA<sub>1c</sub> fueron de -0,90 % en el grupo de lixisenatida y de -0,34 % en el grupo de placebo (diferencia de la media de mínimos cuadrados frente al placebo = -0,56 %; valor de p < 0,0001). Los porcentajes de los pacientes que alcanzaron HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 % o < 7 % en la Semana 24 fueron significativamente superiores en el grupo de lixisenatida que en el grupo de placebo (para HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 %, 28,9 % en el grupo de lixisenatida frente al 10,1 % en el grupo de placebo; para HbA<sub>1c</sub> < 7 %, 52,3 % en el grupo de lixisenatida frente al 26,4 % en el grupo de placebo). Los análisis de respuesta de HbA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 % < 7 % en la Semana 24) usando el método de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) también mostraron una diferencia significativa en el tratamiento entre la lixisenatida y el placebo en la Semana 24 (valor de p < 0,0001).

Para la glucosa en plasma en ayunas (FPG), se observó una reducción significativa desde el inicio hasta la Semana 24 en el grupo de lixisenatida en comparación con el grupo de placebo (diferencia de la medias de mínimos cuadrados frente al placebo = -0,84 mmol/l; valor de p < 0,0001). Para el peso corporal, la reducción de la media de mínimos cuadrados fue de 0,21 kg desde el inicio en la Semana 24 en el grupo de lixisenatida, en comparación con un aumento de la media de mínimos cuadrados de 0,21 kg en el grupo de placebo, y la diferencia entre los 2 grupos no fue significativa (diferencia de las medias de mínimos cuadrados frente al placebo = -0,41 kg). De acuerdo con la estrategia de ensayo para el ajuste de la multiplicidad, el ensayo diferencial de las variables de eficacia posteriores fue exploratorio, ya que el análisis del peso corporal no mostró una diferencia estadísticamente significativa. No se observó ninguna diferencia relevante en la función de las células β evaluada mediante HOMA-β entre la lixisenatida y el placebo con diferencia de las medias de mínimos cuadrados de -0,25 (IC del 95 %: [-6,579 a 6,070]). El porcentaje de pacientes que requirieron terapia de rescate en la Semana 24 fue sustancialmente inferior en el grupo de lixisenatida (12 pacientes [3,8 %]), en comparación con el grupo de placebo (18 [11,3 %]). Para la insulina en

plasma en ayunas (FPI), la reducción de la media de mínimos cuadrados fue superior en el grupo de lixisenatida que en el grupo de placebo con una diferencia de las medias de mínimos cuadrados de -9,36 pmol/l (IC del 95 %: [-16,586 a -2,124]).

5 Los análisis de seguridad se basan en el período de tratamiento de todo el estudio. La lixisenatida fue bien tolerada. Las proporciones de pacientes que experimentaron acontecimientos adversos emergentes de tratamiento (TEAE) fueron del 87,9 % en el grupo de lixisenatida y del 83,2 % en el grupo de placebo. No falleció ningún paciente del grupo de lixisenatida, pero fallecieron 2 pacientes del grupo de placebo. Uno sufrió un infarto agudo de miocardio emergente del tratamiento que le condujo a la muerte, y el otro falleció debido a un acontecimiento adverso (AE) posterior al tratamiento (debilidad de la etapa final) tras una insuficiencia respiratoria con fallo multiorgánico. El porcentaje de pacientes que tuvieron TEAE graves fue inferior en el grupo de lixisenatida (7,4 %) que en el grupo de placebo (9,3 %). Los TEAE más frecuentes en el grupo de lixisenatida fueron las náuseas (26 % frente al 13,7 % para el placebo), seguidas de la nasofaringitis (16,4 % frente al 14,9 % para el placebo) y el dolor de cabeza (13,3 % frente al 11,8 % para el placebo). Durante el período de tratamiento de todo el estudio, 23 (7,1 %) pacientes del grupo de lixisenatida tuvieron hipoglucemia sintomática por definición de protocolo, en comparación con 7 (4,3 %) del grupo de placebo. Ninguno de los acontecimientos de hipoglucemia sintomática fue de intensidad grave. Veintidós (6,8 %) pacientes del grupo de lixisenatida y 8 (5,0 %) del grupo de placebo experimentaron acontecimientos adversos de reacción en la zona de la inyección. Un total de 12 pacientes (9 [2,8 %] pacientes del grupo de lixisenatida y 3 [1,9 %] del grupo de placebo) presentó 19 acontecimientos que fueron catalogadas como reacciones alérgicas por el comité de evaluación de reacciones alérgicas (ARAC). De éstos, 5 acontecimientos en 3 pacientes del grupo de lixisenatida (1 paciente con dermatitis alérgica, 1 con urticaria y 1 con angioedema, reacción anafiláctica y conjuntivitis alérgica) se catalogaron como posiblemente relacionados con el PI. No se adjudicaron acontecimientos como posiblemente relacionados con el PI en el grupo de placebo. No se informó de ningún caso de pancreatitis ni de cáncer de tiroides en el estudio.

25

## 1 OBJETIVOS

### 1.1 OBJETIVO PRIMARIO

30 El objetivo primario del presente estudio fue el de evaluar la eficacia de la lixisenatida sobre el control glucémico en comparación con el placebo como tratamiento complementario a la pioglitazona en pacientes de diabetes de tipo 2 tratados con pioglitazona en términos de la reducción absoluta de HbA<sub>1c</sub> durante un período de 24 semanas.

### 1.2 OBJETIVO/S SECUNDARIO/S CLAVE

35

Los objetivos secundarios del presente estudio fueron:

- Evaluar los efectos de la lixisenatida en:

- 40
- el porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA<sub>1c</sub> < 7 %,
  - el porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 %,
  - la glucosa en plasma en ayunas (FPG),
  - el peso corporal,
  - la función de las células β evaluada por HOMA-β,
  - 45 - la insulina en plasma en ayunas (FPI).

-Evaluar la seguridad de la y la tolerabilidad a la lixisenatida.

## 2 DISEÑO DEL ENSAYO

50

Se trató de un estudio multinacional, multicéntrico aleatorio, controlado con placebo, de grupos paralelos con dos brazos, de diseño desequilibrado (2:1), doble ciego con un período de extensión variable para comparar el tratamiento mediante lixisenatida con el placebo en pacientes de diabetes de tipo 2 (300 pacientes en el brazo de la lixisenatida y 150 pacientes en el brazo del placebo). El estudio fue doble ciego con respecto a los tratamientos activo y de placebo. El volumen del fármaco del estudio (es decir, la dosis de fármaco activo o de placebo coincidente) no fue ciego. Los pacientes fueron estratificados por valores de selección de HbA<sub>1c</sub> (< 8 %, ≥ 8 %) y el uso de metformina (Sí, No) en el reconocimiento.

55

La duración mínima aproximada del estudio doble ciego por paciente fue de 79 semanas (hasta 2 semanas de reconocimiento + 1 semana previa al tratamiento + 24 semanas de tratamiento principal doble ciego + extensión variable + 3 días de seguimiento). Los pacientes que completaron el período principal doble ciego de 24 semanas se sometieron a un período de extensión variable doble ciego, que finalizó para todos los pacientes aproximadamente en la fecha prevista de la visita de la Semana 76 (V25) para el último paciente aleatorizado.

60

65 El diseño del ensayo se ilustra en la Figura 1.

### 3 CRITERIOS DE VALORACIÓN PRIMARIO Y SECUNDARIOS CLAVE

#### 3.1 CRITERIO DE VALORACIÓN PRIMARIO

- 5 La variable primaria de eficacia fue el cambio absoluto en HbA<sub>1c</sub> desde el inicio hasta la Semana 24, que se definió como: valor de HbA<sub>1c</sub> en la Semana 24 - valor de HbA<sub>1c</sub> al inicio del estudio.

10 Si un paciente suspendió permanentemente el tratamiento o la terapia de rescate recibidos durante el período de tratamiento principal doble ciego de 24 semanas o no tuvo un valor de HbA<sub>1c</sub> en la semana 24, se usó la última medición de HbA<sub>1c</sub> posterior al inicio durante el período de tratamiento principal doble ciego de 24 semanas como el valor de HbA<sub>1c</sub> de la Semana 24 (procedimiento de última observación realizada [LOCF]).

#### 3.2 CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIOS CLAVE

##### 15 3.2.1 Criterios de valoración secundarios clave de la eficacia

Para las variables secundarias de eficacia, se aplicó el mismo procedimiento para abordar la falta de evaluaciones/interrupción temprana que para la variable primaria de eficacia.

20 *Variables continuas:*

- cambio en la FPG (mmol/l) desde el inicio hasta la Semana 24;
- cambio en el peso corporal (kg) desde el inicio hasta la Semana 24;
- cambio en la función de las células  $\beta$  evaluada por HOMA- $\beta$  desde el inicio hasta la Semana 24;
- 25 - cambio de FPI (pmol/l) desde el inicio hasta la Semana 24.

*Variables categóricas:*

- porcentaje de pacientes con HbA<sub>1c</sub> < 7 % en la Semana 24,
- 30 - porcentaje de pacientes con HbA<sub>1c</sub>  $\leq$  6,5 % en la Semana 24,
- porcentaje de pacientes que requirieron terapia de rescate durante el período de tratamiento principal doble ciego de 24 semanas,
- porcentaje de pacientes con pérdida de peso  $\geq$  5 % (kg) desde el inicio a la Semana 24.

##### 35 3.2.2 Criterios de valoración de seguridad

40 El análisis de seguridad se basa en los TEAE informados y en otra información de seguridad, incluyendo la hipoglucemia sintomática y la hipoglucemia grave sintomática, la tolerancia local en el sitio de la inyección, acontecimientos alérgicos (catalogados por el ARAC), sospecha de pancreatitis, aumento de la calcitonina, constantes vitales, ECG de 12 derivaciones y pruebas de laboratorio.

45 También se recogieron acontecimientos cardiovasculares mayores, y fueron catalogados de manera ciega por un comité de adjudicación de acontecimientos cardiovasculares (CAC). Los acontecimientos catalogados y confirmados por el CAC del presente estudio y de otros estudios de lixisenatida en fase 3 se agruparon para los análisis y se resumieron en un informe separado basado en el plan de análisis estadístico para la evaluación cardiovascular global de la lixisenatida. KRM/CSR no presentará el resumen de los acontecimientos CV adjudicados y confirmados del presente estudio.

### 50 4 SUPOSICIONES DE CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LAS MUESTRAS

Los cálculos del tamaño/de la potencia de las muestras se realizaron basándose en la variable primaria, el cambio absoluto producido desde el inicio hasta la Semana 24 en HbA<sub>1c</sub>.

55 Trescientos (300) pacientes del brazo de tratamiento con lixisenatida y 150 del brazo de tratamiento con placebo presentaron una potencia del 96 % (o 86 %) para detectar diferencias del 0,5 % (o 0,4 %) en el cambio absoluto desde el inicio hasta la Semana 24 en HbA<sub>1c</sub> entre el grupo de lixisenatida y el grupo de placebo. Este cálculo supuso una desviación estándar común del 1,3 % con un ensayo de 2 aspectos al nivel de significación del 5 %. Los cálculos del tamaño de muestra se basaron en el ensayo t de 2 muestras, y se realizaron usando nQuery Advisor<sup>®</sup> 5.0. La desviación estándar se estimó de manera conservadora a partir de estudios realizados con anterioridad para la diabetes (basados en los datos publicados del estudio diseñado de manera similar y en los datos internos no publicados), teniendo en cuenta el abandono temprano del estudio.

60

## 5 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

### 5.1 ANÁLISIS DE POBLACIONES

5 La población con intención de tratar modificada (mITT) consistió en todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de producto en investigación (PI) a doble ciego, y tuvo tanto una evaluación inicial como al menos 1 evaluación posterior a la inicial de las variables de eficacia.

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

### 5.2 ANÁLISIS PRIMARIO DE LA EFICACIA

15 La variable primaria de la eficacia (cambio en HbA<sub>1c</sub> desde el inicio hasta la Semana 24) se analizó usando un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA<sub>1c</sub> del reconocimiento (< 8,0 ≥ 8,0 %), estratos de aleatorización del uso de metformina (Sí, No) en el reconocimiento y el país como efectos fijos, y el valor de HbA<sub>1c</sub> inicial como covariable. Se proporcionaron tanto los medios como los medios ajustados para la lixisenatida y el placebo, así como intervalos de confianza del 95 % (IC) construidos para las diferencias de las medias ajustadas entre la lixisenatida y el placebo. La diferencia entre la lixisenatida y el placebo, y el intervalo de confianza del 95 % de dos aspectos, así como el valor de p se estimaron en el marco de ANCOVA.

25 El análisis primario de la variable primaria de la eficacia se realizó basándose en la población mITT y en las mediciones obtenidas durante el período de tratamiento principal de 24 semanas doble ciego para las variables de eficacia. El período de tratamiento principal de 24 semanas doble ciego para el análisis de la eficacia fue el tiempo transcurrido desde la primera dosis del PI a doble ciego hasta 3 días (a excepción de FPG y FPI, que fueron hasta 1 día) después de la última dosis de la inyección de PI a doble ciego en o antes de la visita V12/Semana 24 (o D169 en caso de no realizarse la visita V12/Semana 24), o hasta la introducción de la terapia de rescate, lo que se produjera antes. El procedimiento LOCF se usó tomando esta última medición disponible de HbA<sub>1c</sub> en el tratamiento después de la inicial (antes de la introducción de la terapia de rescate) como el valor de HbA<sub>1c</sub> de la Semana 24.

### 5.3 ANÁLISIS SECUNDARIO CLAVE DE LA EFICACIA

35 Se aplicó un procedimiento de ensayo del abandono con el fin de garantizar el control del error de tipo 1. Una vez que la variable primaria fue estadísticamente significativa a  $\alpha = 0,05$ , se realizó el procedimiento de ensayo para probar las siguientes variables secundarias de la eficacia por el siguiente orden de prioridad. Los ensayos se detuvieron en cuanto se encontró un criterio de valoración no estadísticamente significativo a  $\alpha = 0,05$ .

- 40 • Cambio en la FPG (mmol/l) desde el inicio hasta la Semana 24.
- Cambio en el peso corporal (kg) desde el inicio hasta la Semana 24.
- Cambio en la función de las células  $\beta$  evaluada por HOMA- $\beta$  desde el inicio hasta la Semana 24.
- Porcentaje de pacientes que requirieron terapia de rescate durante el período de tratamiento de 24 semanas.
- Cambio en la FPI (mmol/l) desde el inicio hasta la Semana 24.

45 Se analizaron todas las variables secundarias de la eficacia continuas en la Semana 24, como se describe en el apartado 3.2.1 usando el modelo ANCOVA y de aproximación similar como se describe en el apartado 5.2 para el análisis primario del criterio de valoración primario de la eficacia. Se proporcionaron estimaciones ajustadas de la diferencia de las medias del tratamiento entre la lixisenatida y el placebo, e intervalos de confianza del 95 % de dos aspectos.

50 Se analizaron las siguientes variables secundarias de eficacia categóricas en la Semana 24 usando un método de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado en los estratos de la aleatorización (HbA<sub>1c</sub> de reconocimiento [< 8,0, ≥ 8,0 %] y uso de metformina de reconocimiento [Sí, No]):

- 55 • Porcentaje de pacientes con HbA<sub>1c</sub> < 7,0 % en la Semana 24.
- Porcentaje de pacientes con HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 % en la Semana 24.
- Porcentaje de pacientes que requieren terapia de rescate durante el período de tratamiento principal doble ciego de 24 semanas.

60 Se presentaron el número y el porcentaje de pacientes con pérdida de peso ≥ 5 % desde el inicio en la Semana 24 por grupos de tratamiento.

Los resultados para todos los criterios de valoración de la eficacia durante el período de extensión variable y al final del tratamiento eran para evaluarse solo mediante estadística descriptiva.

65

## 5.4 ANÁLISIS DE LA SEGURIDAD

Los análisis de seguridad se basaron principalmente en el período de tratamiento de todo el estudio. El período de tratamiento de todo el estudio se definió como el tiempo transcurrido desde la primera dosis de PI a doble ciego hasta 3 días después de la última dosis de la administración de PI durante todo el período de estudio, independientemente de la condición de rescate. El intervalo de 3 días se seleccionó basándose en la semivida del PI (aproximadamente 5 veces la semivida).

Además, los análisis de la seguridad realizados durante el período de tratamiento doble ciego de 24 semanas se resumen en el CSR.

El resumen de los resultados de seguridad (estadísticas descriptivas o tablas de frecuencia) se presenta por grupos de tratamiento.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 ESTUDIO DE LOS PACIENTES

#### 6.1.1 Responsabilidad de los pacientes

El estudio se realizó en 150 centros de 13 países (Austria, Canadá, Francia, Alemania, Grecia, Guatemala, India, México, Perú, Puerto Rico, Rumania, Turquía y Estados Unidos). Se seleccionó un total de 906 pacientes y 484 se asignaron al azar a 1 de los 2 grupos de tratamiento. La razón más común para la no asignación al azar fue un valor de HbA<sub>1c</sub> fuera del intervalo en la visita de reconocimiento según lo definido por el protocolo (283 [31,2 %] de 906 pacientes seleccionados).

El total de los 484 pacientes asignados al azar se expuso al tratamiento del estudio y 5 pacientes (3 del grupo de lixisenatida y 2 del grupo de placebo) se excluyeron de la población mITT para el análisis de la eficacia debido a la falta de datos de eficacia tras el inicio. La Tabla 1 proporciona el número de pacientes incluido en cada población de análisis.

Debido al incumplimiento del protocolo clínico y a la violación de las buenas prácticas clínicas por parte de su investigador, el tratamiento de un paciente del grupo de lixisenatida fue suspendido por el patrocinador. El paciente se expuso durante 113 días, y se incluyó en los análisis de seguridad y eficacia.

**Tabla 1 - Poblaciones de análisis - Población asignada al azar**

	Placebo (N = 161)	Lixisenatida (N = 323)	Todo (N = 484)
Población asignada al azar	161 (100 %)	323 (100 %)	484 (100 %)
Población de eficacia			
con intención de tratar modificada (mITT)	159 (98,8 %)	320 (99,1 %)	479 (99,0 %)
Población de seguridad	161	323	484

Nota: los pacientes de seguridad están tabulados de acuerdo con el tratamiento recibido en realidad (como tratados).

Para la población de eficacia, los pacientes se tabulan de acuerdo con su tratamiento asignado al azar (como asignados al azar).

#### 6.1.2 Disposición del estudio

La Tabla 2 proporciona el resumen de la disposición de los pacientes para cada grupo de tratamiento. Durante el período de tratamiento global, 136 (28,1 %) pacientes interrumpieron prematuramente el tratamiento del estudio (26,0 % para la lixisenatida y 32,3 % para el placebo). En el grupo de lixisenatida, la principal causa para la interrupción del tratamiento fue "otras causas" (10,5 % frente a 12,4 % para el placebo), seguida de "acontecimientos adversos" (9,0 % frente a 8,7 % para el placebo).

Se observaron resultados similares para el período de tratamiento de 24 semanas, donde un total de 59 (12,2 %) pacientes interrumpió prematuramente el tratamiento del estudio (10,8 % para la lixisenatida y 14,9 % para el placebo), también siendo las principales causas en el grupo de lixisenatida las de "otras causas" (4,0 % frente al 5,0 % para el placebo) y "acontecimientos adversos" (4,0 % frente al 5,6 % para el placebo). Los investigadores confirmaron que la categoría de "otras causas" no estaba relacionada con los AE, e incluyó, pero sin limitación,

razones personales, problemas de horario, movilidad, inyección no conveniente, cierre del centro, etc. En la Figura 2, se representa el tiempo hasta el comienzo de la interrupción del tratamiento debida a cualquier causa durante el período de tratamiento global. Se observó una menor tasa de interrupción del tratamiento en el grupo de lixisenatida durante todo el período de tratamiento en comparación con el grupo de placebo. El aumento de la tasa de interrupción del aproximadamente 25 al 100 % en el grupo de lixisenatida al final del estudio se debió al paciente que había recibido el seguimiento más prolongado, suspendido el Día 874.

Un paciente del grupo de lixisenatida que suspendió el tratamiento debido al “aumento de hemoglobina glucosilada” de la Tabla 20 se contó como falta de eficacia en la Tabla 2, mientras que 2 pacientes del grupo de placebo que lo interrumpieron por un AE no se contaron en la Tabla 20, porque sus AE que llevaron a la interrupción del tratamiento se produjeron durante el período previo o posterior al tratamiento.

**Tabla 2 - Disposición de los pacientes - Población asignada al azar**

	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>
Asignada al azar y tratada	161 (100%)	323 (100%)
No completaron el tratamiento del estudio doble ciego de 24 semanas	24 (14,9%)	35 (10,8%)
Petición del sujeto de la interrupción del tratamiento de 24 semanas	20 (12,4%)	26 (8,0%)
Causa de la interrupción del tratamiento de estudio de 24 semanas	24 (14,9%)	35 (10,8%)
Acontecimiento adverso	9 (5,6%)	13 (4,0%)
Falta de eficacia	5 (3,1%)	2 (0,6%)
Mal cumplimiento del protocolo	1 (0,6%)	4 (1,2%)
Perdido en el seguimiento	1 (0,6%)	3 (0,9%)
Otras causas	8 (5,0%)	13 (4,0%)
No completaron el tratamiento del estudio doble ciego	52 (32,3%)	84 (26,0%)
Petición del sujeto de la interrupción del tratamiento	42 (26,1%)	65 (20,1%)
Causa de la interrupción del tratamiento de estudio	52 (32,3%)	84 (26,0%)
Acontecimiento adverso	14 (8,7%)	29 (9,0%)
Falta de eficacia	10 (6,2%)	11 (3,4%)
Mal cumplimiento del protocolo	6 (3,7%)	6 (1,9%)
Perdido en el seguimiento	2 (1,2%)	4 (1,2%)
Otras causas	20 (12,4%)	34 (10,5%)
Estado en el último contacto del estudio	161 (100%)	323 (100%)
Vivo	155 (96,3%)	318 (98,5%)
Fallecido	2 (1,2%)	0
Perdido en el seguimiento	4 (2,5%)	5 (1,5%)

15 Nota: los porcentajes se calculan usando el número de pacientes asignados al azar como denominador.

### 6.1.3 Datos demográficos y características iniciales

20 En general, los datos demográficos y las características iniciales de los pacientes fueron similares entre los grupos de tratamiento para la población de seguridad (Tabla 3). La edad media era de 56 años y el 52,5 % eran varones. La población de estudio era principalmente de raza caucásica (83,7 %) y el 67,6 % de la población de seguridad tenía un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.

25 Las características patológicas incluyendo la historia diabética fueron, en general, comparables entre los dos grupos de tratamiento (Tabla 4). La duración media de la diabetes era de 7,22 años y la edad media de inicio de los

síntomas de la diabetes era de 48 años. Los pacientes habían sido tratados con pioglitazona durante una media de 0,83 años y la dosis diaria media era de 30 mg. En el reconocimiento, el 81 % de los pacientes había usado metformina con una duración media de 3,37 años y una dosis diaria media de 2.000 mg.

- 5 En general, los valores de HbA<sub>1c</sub>, FPG y HOMA-β al inicio del estudio eran comparables entre los grupos de tratamiento para la población de seguridad (Tabla 5). Se observó un peso medio corporal más elevado al inicio del estudio en el grupo de placebo (96,74 kg) en comparación con el grupo de lixisenatida (92,93 kg). Tanto la media como la mediana de FPI eran superiores en el grupo de placebo (66,07 pmol/l y 53,78 pmol/l, respectivamente) en comparación con el grupo de lixisenatida (63,32 pmol/l y 46,14 pmol/l, respectivamente). El HbA<sub>1c</sub> medio al inicio del estudio era del 8,07 %.
- 10

**Tabla 3 - Datos demográficos y características de los pacientes en el reconociendo o el inicio del estudio - Población de Seguridad**

	Placebo (N = 161)	Lixisenatida (N = 323)	Todo (N = 484)
<b>Edad (años)</b>			
Número	161	323	484
Media (DE)	55,3 (9,5)	56,0 (9,5)	55,8 (9,5)
Mediana	55,0	56,0	56,0
Mín: Máx	28 : 77	26 : 82	26 : 82
<b>Grupo de edad (años) [n (%)]</b>			
Número	161	323	484
< 50	41 (25,5 %)	66 (20,4 %)	107 (22,1 %)
≥ 50 a < 65	90 (55,9 %)	199 (61,6 %)	289 (59,7 %)
≥ 65 a < 75	29 (18,0 %)	49 (15,2 %)	78 (16,1 %)
≥ 75	1 (0,6 %)	9 (2,8 %)	10 (2,1 %)
<b>Género [n (%)]</b>			
Número	161	323	484
Varón	82 (50,9 %)	172 (53,3 %)	254 (52,5 %)
Mujer	79(49,1 %)	151 (46,7 %)	230 (47,5 %)
<b>Raza [n (%)]</b>			
Número	161	323	484
Caucásica/blanca	132 (82,0 %)	273 (84,5 %)	405 (83,7 %)
Negra	9 (5,6 %)	14 (4,3 %)	23(4,8 %)
Asiática/Oriental	8 (5,0 %)	14 (4,3 %)	22 (4,5 %)
Otra	12 (7,5 %)	22 (6,8 %)	34 (7,0 %)
<b>Etnia [n (%)]</b>			
Número	161	323	484
Hispana	41 (25,5 %)	87 (26,9 %)	128 (26,4 %)
No hispana	120 (74,5 %)	236 (73,1 %)	356 (73,6 %)
<b>HbA<sub>1c</sub> de reconocimiento (%)</b>			
Número	161	322	483
Media (DE)	8,15(0,82)	8,15 (0,82)	8,15 (0,82)
Mediana	8,00	8,00	8,00
Mín: Máx	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0

	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>	<b>Todo (N = 484)</b>
<b>Estratos de aleatorización de HbA<sub>1c</sub> de reconocimiento (%) [n (%)]</b>			
Número	161	323	484
< 8	79 (49,1 %)	159 (49,2 %)	238 (49,2 %)
≥ 8	82 (50,9 %)	164 (50,8 %)	246 (50,8 %)
<b>Estratos de aleatorización de uso de metformina en el reconocimiento [n (%)]</b>			
Número	161	323	484
Sí	132 (82,0 %)	264 (81,7 %)	396 (81,8 %)
No	29 (18,0 %)	59 (18,3 %)	88 (18,2 %)
<b>IMC inicial (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Número	161	323	484
Media (DE)	34,44 (7,04)	33,66 (6,71)	33,92 (6,82)
Mediana	33,69	33,59	33,62
Mín: Máx	21,7 : 52,8	20,2 : 62,7	20,2 : 62,7
<b>Grupo de IMC inicial (kg/m<sup>2</sup>) [n (%)]</b>			
Número	161	323	484
< 30	51 (31,7 %)	106 (32,8 %)	157 (32,4 %)
≥ 30	110 (68,3 %)	217 (67,2 %)	327 (67,6 %)

IMC = Índice de Masa Corporal.

**Tabla 4 - Características patológicas en el reconocimiento o inicio del estudio - Población de seguridad**

	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>	<b>Todo (N = 484)</b>
<b>Duración de la diabetes (años)</b>			
Número	161	323	484
Media (DE)	8,09 (5,58)	8,11 (5,44)	8,10(5,48)
Mediana	7,27	7,18	7,22
Mín : Máx	1,0 : 30,4	0,9 : 32,1	0,9 : 32,1
<b>Edad de comienzo de la diabetes de tipo 2 (años)</b>			
Número	161	323	484
Media (DE)	47,22 (9,41)	47,84 (8,88)	47,63 (9,05)
Mediana	48,00	48,00	48,00
Mín: Máx	21,0 : 69,0	20,0 : 74,0	20,0 : 74,0
<b>Duración del tratamiento con pioglitazona (años)</b>			
Número	161	323	484
Media (DE)	1,79 (2,51)	1,69 (2,00)	1,72(2,18)
Mediana	0,77	0,87	0,83
Mín: Máx	0,2 : 18,3	0,2 : 11,2	0,2 : 18,3

ES 2 550 357 T3

	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>	<b>Todo (N = 484)</b>
<b>Dosis diaria de pioglitazona (mg) en el inicio del estudio</b>			
Número	161	323	484
Media (DE)	33,26 (6,21)	33,81 (6,64)	33,63 (6,50)
Mediana	30,00	30,00	30,00
Mín: Máx	30,0 : 45,0	30,0 : 60,0	30,0 : 60,0
<b>Dosis diaria categorizada de pioglitazona en el inicio del estudio (mg) [n (%)]</b>			
Número	161	323	484
< 30	0	0	0
≥ 30 - < 45	126 (78,3 %)	242 (74,9 %)	368 (76,0 %)
≥ 45	35 (21,7 %)	81 (25,1 %)	116 (24,0 %)
<b>Uso de metformina en el reconocimiento [n (%)]</b>			
Número	161	323	484
Sí	131 (81,4 %)	261 (80,8 %)	392 (81,0 %)
No	30 (18,6 %)	62 (19,2 %)	92 (19,0 %)
<b>Duración del tratamiento con metformina (años)</b>			
Número	131	261	392
Media (DE)	4,27 (3,84)	4,34 (3,77)	4,32 (3,79)
Mediana	3,33	3,37	3,37
Mín: Máx	0,3 : 20,5	0,2 : 25,8	0,2 : 25,8
<b>Dosis diaria de metformina en el inicio del estudio (mg)</b>			
Número	131	261	392
Media (DE)	1872,90 (273,25)	1895,02 (295,24)	1887,63 (287,92)
Mediana	1700,00	2000,00	2000,00
Mín: Máx	1500,0 : 2550,0	1500,0 : 3000,0	1500,0 : 3000,0
<b>Dosis diaria categorizada de metformina en el inicio del estudio (mg) [n (%)]</b>			
Número	131	261	392
<1500	0	0	0
≥ 1.500 - < 2500	119 (90,8 %)	236 (90,4 %)	355 (90,6 %)
≥ 2500 - < 3000	12 (9,2 %)	23 (8,8 %)	35 (8,9 %)
≥ 3000	0	2 (0,8 %)	2 (0,5 %)
<b>Historia de diabetes gestacional [n (%)]</b>			
Número (Mujer)	79	151	230
Sí (Mujer)	6 (7,6 %)	15 (9,9 %)	21 (9,1 %)
No (Mujer)	73 (92,4 %)	136 (90,1 %)	209 (90,9 %)

## ES 2 550 357 T3

	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>	<b>Todo (N = 484)</b>
<b>Uso previo de agonista del receptor de GLP-1 [n (%)]</b>			
Número	161	323	484
Sí	5 (3,1 %)	17 (5,3 %)	22 (4,5 %)
No	156 (96,9 %)	306 (94,7 %)	462 (95,5 %)
<b>Retinopatía diabética [n (%)]</b>			
Número	160	323	483
Sí	5 (3,1 %)	13 (4,0 %)	18 (3,7 %)
No	151 (94,4 %)	303 (93,8 %)	454 (94,0 %)
Se desconoce	4 (2,5 %)	7 (2,2 %)	11 (2,3 %)
<b>Neuropatía sensorial o motora diabética [n (%)]</b>			
Número	160	323	483
Sí	19 (11,9 %)	69 (21,4 %)	88 (18,2 %)
No	140 (87,5 %)	251 (77,7 %)	391 (81,0 %)
Se desconoce	1 (0,6 %)	3 (0,9 %)	4 (0,8 %)
<b>Neuropatía autonómica diabética [n (%)]</b>			
Número	160	323	483
Sí	5(3,1 %)	3 (0,9 %)	8 (1,7 %)
No	155 (96,9 %)	316 (97,8 %)	471 (97,5 %)
Se desconoce	0	4 (1,2 %)	4 (0,8 %)
<b>Nefropatía diabética [n (%)]</b>			
Número	160	323	483
Sí	8 (5,0 %)	14 (4,3 %)	22 (4,6 %)
Microalbuminuria	5 (3,1 %)	10 (3,1 %)	15(3,1 %)
Proteinuria manifiesta	0	1 (0,3 %)	1 (0,2 %)
Insuficiencia renal	0	1 (0,3 %)	1 (0,2 %)
Diálisis o trasplante	0	0	0
Se desconoce	3 (1,9 %)	2 (0,6 %)	5 (1,0 %)
No	148 (92,5 %)	300 (92,9 %)	448 (92,8 %)
Se desconoce	4 (2,5 %)	9 (2,8 %)	13 (2,7 %)
<b>Microalbúmina categorizada en la asignación al azar [n (%)]</b>			
Número	67	139	206
<3 mg/l (irrelevante)	9 (13,4 %)	15 (10,8 %)	24 (11,7 %)
≥ 3 mg/l (relevante)	58 (86,6 %)	124 (89,2 %)	182 (88,3 %)
<20 mg/l	37 (55,2 %)	84 (60,4 %)	121 (58,7 %)
≥ 20 - <200 mg/l	18 (26,9 %)	33 (23,7 %)	51 (24,8 %)
≥ 200 mg/l	3 (4,5 %)	7 (5,0 %)	10 (4,9 %)
<b>Aclaramiento de la creatinina en el reconocimiento (ml/min)</b>			
Número	158	309	467
Media (DE)	136,34 (57,86)	128,08 (46,51)	130,88 (50,73)

	Placebo (N = 161)	Lixisenatida (N = 323)	Todo (N = 484)
Mediana	126,32	121,42	122,24
Mín : Máx	46,7 : 438,3	38,3 : 349,5	38,3 : 438,3
Aclaramiento de la creatinina categorizado en el reconocimiento [n (%)]			
Número	158	309	467
<30 ml/min (insuficiencia renal grave)	0	0	0
≥ 30 - < 50 ml/min (insuficiencia renal moderada)	1 (0,6 %)	5 (1,6 %)	6 (1,3 %)
≥ 50 - ≤ 80 ml/min (insuficiencia renal leve)	15 (9,5 %)	28 (9,1 %)	43 (9,2 %)
>80 ml/min (sin insuficiencia renal)	142 (89,9 %)	276 (89,3 %)	418 (89,5 %)

GLP-1 = Péptido de tipo glucagón 1.

El valor de aclaramiento de la creatinina se obtiene usando la ecuación de Cockcroft y Gault.

**Tabla 5 - Variables de eficacia iniciales - Población de seguridad**

	Placebo (N = 161)	Lixisenatida (N = 323)	Todo (N = 484)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Número	161	323	484
Media (DE)	8,06 (0,79)	8,08 (0,90)	8,07 (0,86)
Mediana	7,90	7,90	7,90
Mín: Máx	6,5 : 10,2	6,5 : 12,7	6,5 : 12,7
<b>FPG (mmol/l)</b>			
Número	161	323	484
Media (DE)	9,13 (2,20)	9,11(2,15)	9,12(2,16)
Mediana	8,70	8,80	8,80
Mín : Máx	4,7 : 17,9	4,5: 17,2	4,5 : 17,9
<b>Peso (kg)</b>			
Número	161	323	484
Media (DE)	96,74 (25,58)	92,93 (22,90)	94,20 (23,87)
Mediana	92,90	92,00	92,20
Mín: Máx	45,0 : 198,3	48,5 : 162,7	45,0 : 198,3
<b>FPI (pmol/l)</b>			
Número	142	300	442
Media (DE)	66,07 (48,12)	63,32 (57,69)	64,21 (54,76)
Mediana	53,78	46,14	48,72
Mín: Máx	4,9 : 356,1	9,4 : 635,7	4,9 : 635,7
<b>HOMA-β</b>			
Número	141	300	441
Media (DE)	36,23 (26,50)	34,69 (30,30)	35,18 (29,12)
Mediana	29,29	26,52	27,49
Mín: Máx	1,1 : 157,6	3,8 : 276,3	1,1 : 276,3

FPG = Glucosa en plasma en ayunas; FPI = Insulina en plasma en ayunas.

#### 6.1.4 Dosis y duración

- 5 La exposición media del tratamiento fue de 560,2 días (80 semanas) en el grupo de lixisenatida en comparación con 518,6 días (74 semanas) en el grupo de placebo (Tabla 6). De 323 pacientes tratados con lixisenatida, 286 (88,5 %) se expusieron al PI durante 24 semanas (169 días) o más, y 199 (61,6 %) se expusieron durante 18 meses (547 días) o más. Cinco pacientes no registraron la última fecha de administración en la página del CRF "Fin de tratamiento" y, por lo tanto, la duración de su exposición se estableció como dato ausente después de la convención de tratamiento de datos con SAP.
- 10 Al final del tratamiento doble ciego, el 92,3 % de los pacientes alcanzó la dosis diaria diana de 20 µg en el grupo de lixisenatida, porcentaje inferior al del grupo de placebo (97,5 %) (Tabla 7). Se observó un resultado similar al final del período de tratamiento doble ciego de 24 semanas (92,6 % para la lixisenatida frente al 98,8 % para el placebo) (Tabla 8). La dosis al final de la valoración se presenta en la Tabla 28.

15 **Tabla 6 - Exposición al producto en investigación - Población de seguridad**

	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>
Duración acumulada de la exposición al tratamiento (años de los pacientes)	225,8	490,8
Duración del tratamiento del estudio (días)		
Número	159	320
Media (DE)	518,6 (232,5)	560,2 (226,2)
Mediana	588,0	615,5
Mín: Máx	3 : 925	6:874
Duración del tratamiento del estudio por categoría [n (%)]		
Falta el dato de duración	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
1-14 días	1 (0,6 %)	7 (2,2 %)
15-28 días	1 (0,6 %)	6 (1,9 %)
29-56 días	5 (3,1 %)	8 (2,5 %)
57-84 días	7 (4,3 %)	3 (0,9 %)
85-168 días	9 (5,6 %)	10 (3,1 %)
169-364 días	16 (9,9 %)	25 (7,7 %)
365-546 días	23 (14,3 %)	62 (19,2 %)
547-728 días	76 (47,2 %)	126 (39,0 %)
>728 días	21 (13,0 %)	73 (22,6 %)
Duración acumulada del tratamiento del estudio por categoría [n (%)]		
Falta dato de duración	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
≥ 1 día	159 (98,8 %)	320 (99,1 %)
≥ 15 días	158 (98,1 %)	313 (96,9 %)
≥ 29 días	157 (97,5 %)	307 (95,0 %)
≥ 57 días	152 (94,4 %)	299 (92,6 %)
≥ 85 días	145 (90,1 %)	296 (91,6 %)
≥ 169 días	136 (84,5 %)	286 (88,5 %)
≥ 365 días	120 (74,5 %)	261 (80,8 %)
≥ 547 días	97 (60,2 %)	199 (61,6 %)
≥ 729 días	21 (13,0 %)	73 (22,6 %)

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

**Tabla 7 - Número (%) de pacientes pos dosis diaria total final al término de tratamiento doble ciego - Población de seguridad**

Dosis final	Placebo (N = 161)	Lixisenatida (N = 323)
<10 µg	1 (0,6 %)	0
10 µg	2 (1,2 %)	10 (3,1 %)
15 µg	1 (0,6 %)	15 (4,6 %)
20 µg	157 (97,5 %)	298 (92,3 %)

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

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

**Tabla 8 - Número (%) de pacientes pos dosis diaria total final al término de tratamiento de 24 semanas - Población de seguridad**

Dosis al final de la Semana 24	Placebo (N = 161)	Lixisenatida (N = 323)
10 µg	1 (0,6 %)	10 (3,1 %)
15 µg	1 (0,6 %)	14 (4,3 %)
20 µg	159 (98,8 %)	299 (92,6 %)

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

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

## 6.2 EFICACIA

### 6.2.1 Criterio de valoración primario de la eficacia

#### Análisis principal

La Tabla 9 resume los resultados del parámetro primario de eficacia, el cambio desde el inicio hasta la Semana 24 (LOCF) en HbA<sub>1c</sub> usando un análisis ANCOVA.

El análisis primario previamente especificado mostró que el tratamiento con lixisenatida produjo una reducción estadísticamente significativa en HbA<sub>1c</sub> desde el inicio hasta la Semana 24, en comparación con el grupo de placebo (diferencia en las medias de mínimos cuadrados frente al grupo de placebo = -0,56 %; valor de p < 0,0001).

**Tabla 9 - Cambio medio en HbA<sub>1c</sub> (%) desde el inicio hasta la Semana 24 - Población mITT**

HbA <sub>1c</sub> (%)	Placebo (N = 159)	Lixisenatida (N = 320)
Inicio		
Número	148	308
Media (DE)	8,05 (0,78)	8,08 (0,91)
Mediana	7,90	7,90
Mín : Máx	6,5 : 10,2	6,5 : 12,7
Semana 24 (LOCF)		
Número	148	308
Media (DE)	7,59 (0,96)	7,06 (0,96)
Mediana	7,40	6,90
Mín: Máx	5,5 : 10,4	5,3 : 11,3
Cambio desde el inicio hasta la Semana 24 (LOCF)		
Número	148	308
Media (DE)	-0,46 (1,00)	-1,02 (1,09)

HbA <sub>1c</sub> (%)	Placebo (N = 159)	Lixisenatida (N = 320)
Mediana	-0,40	-0,90
Mín: Máx	-4,0 : 2,5	-5,4 : 3,5
Media de mínimos cuadrados (ET) <sup>a</sup>	-0,34 (0,100)	-0,90 (0,089)
Diferencia de las medias de mínimos cuadrados (ET) frente al placebo <sup>a</sup>	-	-0,56 (0,088)
IC del 95 %	-	(-0,731 a -0,386)
valor de p		< 0,0001

LOCF = Última observación realizada.

<sup>a</sup>Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA<sub>1c</sub> en el reconocimiento (< 8,0, ≥ 8,0 %), estratos de aleatorización del uso de metformina en el reconocimiento y país como efectos fijos, y valor de HbA<sub>1c</sub> inicial como covariable.

Nota: El análisis incluye mediciones 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 a doble ciego en o antes de Visita 12 (Semana 24) o el Día 169 si la Visita 12 (Semana 24) no se encuentra disponible. Se incluyen pacientes con mediciones tanto iniciales como de la Semana 24 (LOCF).

5 La Figura 3 ilustra el cambio medio (± ET) desde el inicio en HbA<sub>1c</sub> a lo largo del tiempo durante el período de tratamiento principal doble ciego de 24 semanas. La Figura 6 del apéndice muestra el cambio medio (± ET) desde el inicio en HbA<sub>1c</sub> a lo largo del tiempo hasta la Semana 76. La reducción de HbA<sub>1c</sub> a lo largo del tiempo se mantuvo más allá de las 24 semanas.

### Análisis secundario

10 La Tabla 10 resume la proporción de pacientes con respuesta al tratamiento de HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 % o < 7 % en la Semana 24, respectivamente. El análisis de respondedores HbA<sub>1c</sub> usando el método de CMH mostró una diferencia estadísticamente significativa del tratamiento entre el grupo de lixisenatida y el grupo de placebo (valor de p < 0,0001).

15 **Tabla 10 - Número (%) de pacientes con valor de HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 % o < 7 %, respectivamente, en la Semana 24 - población mITT**

HbA <sub>1c</sub> (%)	Placebo (N = 159)	Lixisenatida (N = 320)
Número	148	308
≤ 6,5 %	15 (10,1 %)	89 (28,9 %)
> 6,5 %	133 (89,9 %)	219 (71,1 %)
Valor de p frente al placebo <sup>a</sup>	-	<0,0001
Número	148	308
< 7,0 %	39 (26,4 %)	161 (52,3 %)
≥ 7,0 %	109 (73,6 %)	147 (47,7 %)
Valor de p frente al placebo <sup>a</sup>	-	<0,0001

<sup>a</sup>Método de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por los estratos de la aleatorización de HbA<sub>1c</sub> en el reconocimiento (< 8,0 o ≥ 8,0 %) y estratos de aleatorización del uso de metformina en el reconocimiento (Sí, No).

Nota: El análisis incluye mediciones 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 a doble ciego en o antes de Visita 12 (Semana 24) o del Día 169 si la Visita 12 (Semana 24) no se encuentra disponible.

### 6.2.2 Criterios de valoración de la eficacia secundarios clave

20 En el presente apartado se presenta el análisis ANCOVA de la FPG, peso corporal, HOMA-β y FPI. La Figura 4 y la Figura 5 ilustran el cambio medio (± ET) desde el inicio en la FPG y el peso corporal a lo largo del tiempo durante el período de tratamiento principal doble ciego de 24 semanas. Los cambios medios (± ET) desde el inicio en la FPG y el peso corporal a lo largo del tiempo hasta la Semana 76 se representan en la Figura 7 y la Figura 8 del apéndice,

respectivamente. En la Tabla 15, se presenta el porcentaje de pacientes que fueron rescatados durante el período de tratamiento principal doble ciego de 24 semanas.

5 Para la FPG, se observó una reducción significativa desde el inicio hasta la Semana 24 en el grupo de lixisenatida en comparación con el grupo de placebo (diferencia entre las medias de mínimos cuadrados con respecto al placebo = -0,84 mmol/l; valor de  $p < 0,0001$ ) (Tabla 11).

10 Para el peso corporal, la reducción de la media de mínimos cuadrados fue de 0,21 kg desde el inicio en la Semana 24 del grupo de lixisenatida en comparación con un aumento de la media de mínimos cuadrados de 0,21 kg en el grupo de placebo, pero la diferencia entre los 2 grupos no fue significativa (diferencia entre las medias de mínimos cuadrados frente al placebo = -0,41 kg) (Tabla 12). Aproximadamente el 9,2 % de los pacientes del grupo de lixisenatida y el 5,1 % del grupo de placebo tuvieron  $\geq 5$  % de pérdida de peso desde el inicio hasta la Semana 24 (Tabla 13).

15 Por estrategia de ensayo para el ajuste de la multiplicidad, la prueba inferencial de las variables de eficacia posteriores fue exploratoria, ya que el análisis del peso corporal no mostró una diferencia estadísticamente significativa.

20 Para la función de las células  $\beta$  evaluada por HOMA- $\beta$ , no se observó ninguna diferencia relevante entre la lixisenatida y el placebo con diferencia de medias de mínimos cuadrados de -0,25 (IC del 95 %: [-6,579 a 6,070]) (Tabla 14).

25 El porcentaje de pacientes que requirió terapia de rescate en la Semana 24 fue sustancialmente inferior en el grupo de lixisenatida (12 pacientes [3,8 %]) en comparación con el grupo de placebo (18 pacientes [11,3 %]) (Tabla 15).

Para la FPI, la reducción de la media de mínimos cuadrados fue mayor en el grupo de lixisenatida que en el grupo de placebo con una diferencia entre las medias de mínimos cuadrados de -9,36 pmol/l (IC del 95 %: [-16,586 a -2,124]) (Tabla 16).

30 **Tabla 11 - Cambio medio en la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) desde el inicio hasta la Semana 24 - Población mITT**

Glucosa en plasma en ayunas (mmol/l)	Placebo (N = 159)	Lixisenatida (N = 320)
Inicio		
Número	159	317
Media (DE)	9,12 (2,19)	9,14(2,15)
Mediana	8,70	8,80
Mín: Máx	4,7 : 17,9	4,5 : 17,2
Semana 24 (LOCF)		
Número	159	317
Media (DE)	8,82 (2,32)	8,00 (2,29)
Mediana	8,50	7,70
Mín: Máx	3,8 : 16,9	4,5 : 27,6
Cambio desde el inicio hasta la Semana 24 (LOCF)		
Número	159	317
Media (DE)	-0,30 (2,12)	-1,14 (2,24)
Mediana	-0,40	-1,10
Mín: Máx	-7,0 : 6,0	-9,6 : 17,6
Media de mínimos cuadrados (ET) <sup>a</sup>	-0,32 (0,215)	-1,16 (0,192)
Diferencia entre las medias de mínimos cuadrados (ET) frente al placebo <sup>a</sup>	-	-0,84 (0,189)

<b>Glucosa en plasma en ayunas (mmol/l)</b>	<b>Placebo (N = 159)</b>	<b>Lixisenatida (N = 320)</b>
IC del 95 %	-	(-1,209 a -0,467)
valor de p		<,0001

LOCF = Última observación realizada.

<sup>a</sup>Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA<sub>1c</sub> en el reconocimiento (< 8,0, ≥ 8,0 %), uso de metformina en el reconocimiento (Sí, No) y país como efectos fijos, y glucosa en plasma en ayunas inicial como covariable.

Nota: El análisis incluye mediciones antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta 1 día después de la última dosis de la inyección del producto en investigación a doble ciego en o antes de Visita 12 (Semana 24) o del Día 169 si la Visita 12 (Semana 24) no se encuentra disponible. Se incluyen pacientes con mediciones tanto iniciales como de la Semana 24 (LOCF).

**Tabla 12 - Cambio medio en el peso corporal (kg) desde el inicio hasta la Semana 24 - Población mITT**

<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>Placebo (N = 159)</b>	<b>Lixisenatida (N = 320)</b>
<b>Inicio</b>		
Número	157	315
Media (DE)	97,03 (25,81)	92,83 (23,01)
Mediana	93,00	92,00
Mín : Máx	45,0: 198,3	48,5 : 162,7
<b>Semana 24 (LOCF)</b>		
Número	157	315
Media (DE)	97,14 (26,19)	92,38 (23,17)
Mediana	94,00	92,00
Mín: Máx	45,1:199,6	46,5 : 167,1
<b>Cambio desde el inicio hasta la Semana 24 (LOCF)</b>		
Número	157	315
Media (DE)	0,12 (3,24)	-0,44 (3,17)
Mediana	0,00	-0,50
Mín: Máx	-11,9: 11,7	-12,6 : 9,8
Media de mínimos cuadrados (ET) <sup>a</sup>	0,21 (0,357)	-0,21 (0,324)
<b>Diferencia entre las medias de mínimos cuadrados (ET) frente al placebo<sup>a</sup></b>		
CI del 95 %	-	(-1,031 a 0,201)
Valor de p		0,1864

LOCF = Última observación realizada.

<sup>a</sup>Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA<sub>1c</sub> en el reconocimiento (< 8,0, ≥ 8,0 %), uso de metformina en el reconocimiento (Sí, No) y país como efectos fijos, y peso corporal inicial como covariable.

Nota: El análisis incluye mediciones 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 a doble ciego en o antes de Visita 12 (Semana 24) o del Día 169 si la Visita 12 (Semana 24) no se encuentra disponible. Se incluyen pacientes con mediciones tanto iniciales como de la Semana 24 (LOCF).

**Tabla 13 - Número (%) de pacientes con  $\geq 5$  % de pérdida de peso desde el inicio hasta la Semana 24 - Población mITT**

<b>Pérdida de peso</b>	<b>Placebo (N = 159)</b>	<b>Lixisenatida (N = 320)</b>
Número	157	315
$\geq 5$ %	8 (5,1 %)	29 (9,2 %)
$< 5$ %	149 (94,9 %)	286 (90,8 %)

El análisis incluye mediciones 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 a doble ciego en o antes de Visita 12 (Semana 24) o del Día 169 si la Visita 12 (Semana 24) no se encuentra disponible.

**Tabla 14 - Cambio medio en HOMA- $\beta$  desde el inicio hasta la Semana 24 - Población mITT**

<b>HOMA-<math>\beta</math></b>	<b>Placebo (N = 159)</b>	<b>Lixisenatida (N = 320)</b>
<b>Inicio</b>		
Número	124	281
Media (DE)	37,37 (26,24)	33,93 (27,49)
Mediana	30,03	26,27
Mín: Máx	1,1 : 157,6	3,8 : 206,8
<b>Semana 24 (LOCF)</b>		
Número	124	281
Media (DE)	44,26 (41,19)	42,48 (30,87)
Mediana	34,23	33,21
Mín: Máx	2,0 : 356,7	3,6 : 208,9
<b>Cambio desde el inicio hasta la Semana 24 (LOCF)</b>		
Número	124	281
Media (DE)	6,88 (36,07)	8,55 (27,98)
Mediana	3,70	7,26
Mín: Máx	-63,9 : 328,5	-140,1 : 163,1
Media de mínimos cuadrados (ET) <sup>a</sup>	6,98 (3,575)	6,72 (2,963)
<b>Diferencia entre las medias de mínimos cuadrados (ET) frente al placebo<sup>a</sup></b>		
	-	-0,25 (3,217)
CI del 95 %	-	(-6,579 a 6,070)
valor de p		0,9369

LOCF = Última observación realizada.

<sup>a</sup>Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA<sub>1c</sub> en el reconocimiento ( $< 8,0$ ,  $\geq 8,0$  %), uso de metformina en el reconocimiento (Sí, No) y país como efectos fijos, y valor de HOMA- $\beta$  inicial como covariable.

Nota: El análisis incluye mediciones antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta 1 día después de la última dosis de la inyección del producto en investigación a doble ciego en o antes de Visita 12 (Semana 24) o del Día 169 si la Visita 12 (Semana 24) no se encuentra disponible. Se incluyen pacientes con mediciones tanto iniciales como de la Semana 24 (LOCF).

**Tabla 15 - Número (%) de pacientes que requieren terapia de rescate durante el período de tratamiento principal doble ciego de 24 semanas - Población mITT**

Requieren terapia de rescate	Placebo (N = 159)	Lixisenatida (N = 320)
Número	159	320
Sí	18 (11,3 %)	12 (3,8 %)
No	141 (88,7 %)	308 (96,3 %)
valor de p frente al placebo <sup>a</sup>	-	0,0011

<sup>a</sup>Método de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por los estratos de la aleatorización de HbA<sub>1c</sub> en el reconocimiento (< 8,0 o ≥ 8,0 %) y de uso de metformina en el reconocimiento (Sí, No).

**Tabla 16 - Cambio medio en la insulina en plasma en ayunas (pmol/l) desde el inicio hasta la Semana 24 - Población mITT**

Insulina en plasma en ayunas (pmol/l)	Placebo (N = 159)	Lixisenatida (N = 320)
<b>Inicio</b>		
Número	125	281
Media (DE)	68,08 (49,25)	62,66 (56,88)
Mediana	56,25	45,99
Mín : Máx	4,9 : 356,1	9,4 : 635,7
<b>Semana 24 (LOCF)</b>		
Número	125	281
Media (DE)	67,41 (47,06)	57,11 (36,28)
Mediana	56,68	48,14
Mín: Máx	9,5 : 274,9	7,7 : 358,8
<b>Cambio desde el inicio hasta la Semana 24 (LOCF)</b>		
Número	125	281
Media (DE)	-0,67 (40,70)	-5,55 (51,84)
Mediana	-1,65	0,65
Mín: Máx	-143,9 : 186,8	-517,1 : 199,3
Media de mínimos cuadrados (ET) <sup>a</sup>	-1,01 (4,080)	-10,36 (3,397)
Diferencia entre las medias de mínimos cuadrados (ET) frente al placebo <sup>a</sup>	-	-9,36 (3,678)
CI del 95 %	-	(-16,586 a -2,124)
valor de p		0,0114

LOCF = Última observación realizada.

<sup>a</sup>Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA<sub>1c</sub> en el reconocimiento (< 8,0, ≥ 8,0 %), estratos de aleatorización del uso de metformina en el reconocimiento (Sí, No) y país como efectos fijos, y valor de insulina en plasma en ayunas inicial como covariable.

El análisis incluye mediciones antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta 1 día después de la última dosis de la inyección del producto en investigación a doble ciego en o antes de Visita 12 (Semana 24) o del Día 169 si la Visita 12 (Semana 24) no se encuentra disponible. Se incluyen pacientes con mediciones tanto iniciales como de la Semana 24 (LOCF).

### 6.3 SEGURIDAD

En la Tabla 17, se proporciona una visión general de los acontecimientos adversos observados durante el período de tratamiento para todo el estudio. Las proporciones de pacientes que experimentaron acontecimientos adversos

emergentes de tratamiento (TEAE) fueron del 87,9 % en el grupo de lixisenatida y del 83,2 % en el grupo de placebo. No falleció ningún paciente del grupo de lixisenatida, pero fallecieron 2 pacientes del grupo de placebo. Uno sufrió un infarto agudo de miocardio emergente del tratamiento que le condujo a la muerte, y el otro falleció debido a un acontecimiento adverso (AE) posterior al tratamiento (debilidad de la etapa final) tras una insuficiencia respiratoria con fallo multiorgánico. El porcentaje de pacientes que tuvieron TEAE graves fue menor en el grupo de lixisenatida (7,4 %) que en el grupo de placebo (9,3 %). Un mayor porcentaje de pacientes del grupo de lixisenatida (9,3 %) experimentó TEAE que provocaron la interrupción del tratamiento en comparación con el grupo de placebo (7,5 %). En la Tabla 18, Tabla 19 y Tabla 20, se resumen los TEAE mortales, TEAE graves y TEAE que provocaron la interrupción del tratamiento por el SOC primario, HLT, HLT y PT, respectivamente. El TEAE más común que provocó la interrupción del tratamiento fueron las náuseas en el grupo de lixisenatida (6 pacientes [1,9 %]), mientras que ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a las náuseas en el grupo de placebo.

La Tabla 30 del apéndice presenta las incidencias de los TEAE durante el período de tratamiento de todo el estudio, producidas en al menos el 1 % de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento. Las náuseas fueron el TEAE más frecuentemente informado en el grupo de lixisenatida (84 pacientes [26,0 %] frente a 22 [13,7 %] para el placebo). El segundo TEAE informado con mayor frecuencia en el grupo de lixisenatida fue la nasofaringitis (53 [16,4 %] frente a 24 [14,9 %] para el placebo), seguida del dolor de cabeza (43 [13,3 %] frente a 19 [11,8 %] para el placebo), infección del tracto respiratorio superior (41 [12,7 %] frente a 18 [11,2 %] para el placebo), diarrea (35 [10,8 %] frente a 23 [14,3 %] para el placebo) y mareos (33 [10,2 %] frente a 13 [8,1 %] para el placebo).

**Tabla 17 - Resumen del perfil de acontecimientos adversos: acontecimientos adversos emergentes del tratamiento durante el período de tratamiento de todo el estudio - Población de seguridad**

	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>
Pacientes con cualquier TEAE	134 (83,2 %)	284 (87,9 %)
Pacientes con cualquier TEAE grave	15 (9,3 %)	24 (7,4 %)
Pacientes con cualquier TEAE mortal	1 (0,6 %)	0
Pacientes con cualquier TEAE que provoca la interrupción permanente del tratamiento	12 (7,5 %)	30 (9,3 %)

TEAE: Acontecimiento adverso emergente del tratamiento.

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

Nota: período de tratamiento de todo el estudio = el tiempo transcurrido desde la primera dosis de la medicación en estudio a doble ciego hasta 3 días después de la administración de la última dosis.

**Tabla 18 - Número (%) de pacientes que experimentan TEAE mortales según el SOC primario, HLT, HLT y PT durante el período de tratamiento de todo el estudio - Población de seguridad**

**SISTEMA PRIMARIO DE CLASE DE ÓRGANOS**

**HLGT: Término del grupo de alto nivel**

**HLT: Término de alto nivel**

**Término preferido**

	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>
Cualquier clase	1 (0,6 %)	0
<b>TRASTORNOS CARDIACOS</b>	1 (0,6 %)	0
HLGT: Trastornos aterotrombóticos	1 (0,6 %)	0
HLT: Trastornos aterotrombóticos isquémicos	1 (0,6 %)	0
Infarto agudo de miocardio	1 (0,6 %)	0

TEAE: Acontecimiento adverso emergente del tratamiento. SOC: Sistema de clase de órganos. HLT: Término del grupo de alto nivel. HLT: Término de alto nivel. PT: Término preferido.

Versión del MedDRA: 14.0.

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

Nota: período de tratamiento de todo el estudio = el tiempo transcurrido desde la primera dosis de la medicación en estudio a doble ciego hasta 3 días después de la administración de la última dosis.

La tabla se clasifica según el orden del SOC acordado a nivel internacional, y por orden alfabético de los HLT, HLT, PT.

**Tabla 19 - Número (%) de pacientes que experimentan TEAE graves presentados según el SOC primario, HLT, HLT y PT durante el período de tratamiento de todo el estudio - Población de seguridad**

**SISTEMA PRIMARIO DE CLASE DE ÓRGANOS**

<b>HLGT: Término del grupo de alto nivel</b>	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>
<b>HLT: Término de alto nivel</b>		
<b>Término preferido</b>		
Cualquier clase	15 (9,3 %)	24 (7,4 %)
<b>INFECCIONES E INFESTACIONES</b>	3 (1,9 %)	5 (1,5 %)
HLGT: Trastornos infecciosos bacterianos	1 (0,6 %)	0
HLT: Infecciones bacterianas NEC	1 (0,6 %)	0
Celulitis	1 (0,6 %)	0
HLGT: Infecciones - patógeno sin especificar	3 (1,9 %)	5 (1,5 %)
HLT: Infecciones abdominales y gastrointestinales	0	1 (0,3 %)
Apendicitis	0	1 (0,3 %)
HLT: Infecciones pulmonares y del tracto respiratorio inferior	3 (1,9 %)	2 (0,6 %)
Bronquitis	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Neumonía	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
HLT: Infecciones de estructuras cutáneas y de tejidos blandos	0	1 (0,3 %)
Infección del pie diabético	0	1 (0,3 %)
HLT: Infecciones del tracto urinario	0	1 (0,3 %)
Infección del tracto urinario	0	1 (0,3 %)
<b>NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y SIN ESPECIFICAR (INCLUYENDO QUISTES Y PÓLIPOS)</b>	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLGT: neoplasias hepatobiliares malignas y sin especificar	1 (0,6 %)	0
HLT: neoplasias malignas del conducto biliar	1 (0,6 %)	0
Cáncer del conducto biliar	1 (0,6 %)	0
HLGT: Neoplasias respiratorias y mediastinales malignas y sin especificar	0	1 (0,3 %)
HLT: Neoplasias de células no pequeñas malignas de tipo de célula del tracto respiratorio específicas	0	1 (0,3 %)
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	0	1 (0,3 %)
<b>TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICIONALES</b>	1 (0,6 %)	0
HLGT: Trastornos del metabolismo de la glucosa (incluyendo la diabetes mellitus)	1 (0,6 %)	0
HLT: Trastornos hiperglucémicos NEC	1 (0,6 %)	0
Hiperglucemia	1 (0,6 %)	0
<b>TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO</b>	1 (0,6 %)	3 (0,9 %)
HLGT: Trastornos vasculares del sistema nervioso central	0	2 (0,6 %)
HLT: Hemorragias y accidentes cerebrovasculares del sistema nervioso central	0	1 (0,3 %)
Infarto cerebral	0	1 (0,3 %)
HLT: Acontecimientos cerebrovasculares transitorios	0	1 (0,3 %)
Ataque isquémico transitorio	0	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos mentales	1 (0,6 %)	0
HLT: Pérdida de memoria (excluyendo la demencia)	1 (0,6 %)	0
Deterioro de la memoria	1 (0,6 %)	0
HLGT: Trastornos de la médula espinal y de las raíces nerviosas	0	1 (0,3 %)

**SISTEMA PRIMARIO DE CLASE DE ÓRGANOS****HLGT: Término del grupo de alto nivel**

<b>HLT: Término de alto nivel</b> <b>Término preferido</b>	<b>Placebo</b> <b>(N = 161)</b>	<b>Lixisenatida</b> <b>(N = 323)</b>
HLT: Trastornos de la médula espinal lumbar y de las raíces nerviosas	0	1 (0,3 %)
Ciática	0	1 (0,3 %)
<b>TRASTORNOS OCULARES</b>	0	2 (0,6 %)
HLGT: Infecciones, irritaciones e inflamaciones oculares	0	1 (0,3 %)
HLT: Infecciones e inflamaciones de la retina, coroides y vítreo	0	1 (0,3 %)
Edema macular	0	1 (0,3 %)
HLGT: Cambio, depósito y degeneración estructural ocular NEC	0	1 (0,3 %)
HLT: Cambio, depósito y degeneración estructural de la retina	0	1 (0,3 %)
Desprendimiento de la retina	0	1 (0,3 %)
HLGT: Hemorragias y trastornos vasculares de la retina, coroides y vítreo	0	2 (0,6 %)
HLT: Hemorragias y trastornos vasculares del coroides y vítreo	0	1 (0,3 %)
Hemorragia del vítreo	0	1 (0,3 %)
HLT: Retinopatías NEC	0	1 (0,3 %)
Retinopatía diabética	0	1 (0,3 %)
<b>TRASTORNOS CARDIACOS</b>	4 (2,5 %)	3 (0,9 %)
HLGT: Trastornos de válvula cardiaca	1 (0,6 %)	0
HLT: Trastornos valvulares mitrales	1 (0,6 %)	0
Incompetencia valvular mitral	1 (0,6 %)	0
HLGT: Trastornos aterotrombóticos	3 (1,9 %)	3 (0,9 %)
HLT: Trastornos aterotrombóticos NEC	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
Arteriosclerosis	0	1 (0,3 %)
Enfermedad de las arterias coronarias	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLT: Trastornos aterotrombóticos isquémicos	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Síndrome coronario agudo	0	1 (0,3 %)
Infarto de miocardio agudo	1 (0,6 %)	0
Angina inestable	1 (0,6 %)	0
	0	2 (0,6 %)
<b>TRASTORNOS VASCULARES</b>		
HLGT: Trastornos y choque de reducción de la presión arterial y de la presión arterial sin especificar	0	1 (0,3 %)
HLT: Colapso y choque circulatorio	0	1 (0,3 %)
Choque hemorrágico	0	1 (0,3 %)
HLGT: Embolia y trombosis	0	1 (0,3 %)
HLT: Embolia y trombosis periféricas	0	1 (0,3 %)
Síndrome del dedo del pie azul	0	1 (0,3 %)
<b>TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTINALES</b>	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos del tracto respiratorio inferior (excluyendo la obstrucción y la infección)	1 (0,6 %)	0
HLT: Afecciones inflamatorias e inmunológicas del tracto respiratorio inferior	1 (0,6 %)	0
Neumonitis	1 (0,6 %)	0

**SISTEMA PRIMARIO DE CLASE DE ÓRGANOS**

<b>HLGT: Término del grupo de alto nivel</b>	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>
<b>HLT: Término de alto nivel</b>		
<b>Término preferido</b>		
HLGT: Trastornos respiratorios NEC	0	1 (0,3 %)
HLT: Insuficiencias respiratorias (excluyendo la neonatal)	0	1 (0,3 %)
Insuficiencia respiratoria aguda	0	1 (0,3 %)
<b>TRASTORNOS GASTROINTESTINALES</b>	<b>1 (0,6 %)</b>	<b>3 (0,9 %)</b>
HLGT: Hernias abdominales y otras afecciones de la pared abdominal	0	2 (0,6 %)
HLT: Hernias umbilicales	0	2 (0,6 %)
Hernia umbilical	0	2 (0,6 %)
HLGT: Signos y síntomas gastrointestinales	1 (0,6 %)	0
HLT: Dolores gastrointestinales y abdominales (excluyendo boca y garganta)	1 (0,6 %)	0
Dolor abdominal	1 (0,6 %)	0
HLGT: Afecciones peritoneales y retroperitoneales	0	1 (0,3 %)
HLT: Hemorragias peritoneales y retroperitoneales	0	1 (0,3 %)
Hemorragia peritoneal	0	1 (0,3 %)
<b>TRASTORNOS HEPATOBILIARES</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,3 %)</b>
HLGT: Trastornos de la vesícula biliar	0	1 (0,3 %)
HLT: Colecistitis y colelitiasis	0	1 (0,3 %)
Colecistitis crónica	0	1 (0,3 %)
<b>TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO</b>	<b>1 (0,6 %)</b>	<b>3 (0,9 %)</b>
HLGT: Trastornos de las articulaciones	0	3 (0,9 %)
HLT: Artropatías NEC	0	1 (0,3 %)
Artropatía neuropática	0	1 (0,3 %)
HLT: Trastornos artropáticos cristalinos	0	1 (0,3 %)
Artritis gotosa	0	1 (0,3 %)
HLT: Osteoartropatías	0	1 (0,3 %)
Osteoartritis	0	1 (0,3 %)
HLGT: Deformidades musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo (incluyendo trastornos de discos intervertebrales)	1 (0,6 %)	0
HLT: Deformidades espinales y de cuello	1 (0,6 %)	0
Estenosis de la columna espinal	1 (0,6 %)	0
<b>TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,3 %)</b>
HLGT: Urolitiasis	0	1 (0,3 %)
HLT: Litiasis renal	0	1 (0,3 %)
Cálculo en asta de ciervo	0	1 (0,3 %)
<b>TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE LA ADMINISTRACIÓN</b>	<b>0</b>	<b>3 (0,9 %)</b>
HLGT: Trastornos del sistema general NEC	0	3 (0,9 %)
HLT: Dolor y malestar NEC	0	3 (0,9 %)

**SISTEMA PRIMARIO DE CLASE DE ÓRGANOS****HLGT: Término del grupo de alto nivel****HLT: Término de alto nivel****Término preferido****Placebo  
(N = 161)****Lixisenatida  
(N = 323)**

Dolor de pecho no cardíaco	0	3 (0,9 %)
<b>EXÁMENES</b>	3 (1,9 %)	0
HLGT: Exámenes endocrinos (incluyendo las hormonas sexuales)	1 (0,6 %)	0
HLT: Análisis de hormonas APUD, pancreáticas y gastrointestinales	1 (0,6 %)	0
Aumento de la calcitonina sanguínea	1 (0,6 %)	0
HLGT: Exámenes gastrointestinales	1 (0,6 %)	0
HLT: Procedimientos de generación de imágenes gastrointestinales y abdominales	1 (0,6 %)	0
Colonoscopia	1 (0,6 %)	0
HLGT: Temas de reconocimientos físicos	1 (0,6 %)	0
HLT: Procedimientos de reconocimientos físicos	1 (0,6 %)	0
Reducción de peso	1 (0,6 %)	0
<b>COMPLICACIONES POR LESIÓN, ENVENENAMIENTO Y DEL PROCEDIMIENTO</b>	1 (0,6 %)	3 (0,9 %)
HLGT: Lesiones óseas y articulares	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
HLT: Fracturas y dislocaciones NEC	0	1 (0,3 %)
Fracturas múltiples	0	1 (0,3 %)
HLT: Lesiones de extremidades NEC (incluyendo la amputación por traumatismo)	1 (0,6 %)	0
Lesión de menisco	1 (0,6 %)	0
HLT: Fracturas y dislocaciones de extremidades inferiores	0	1 (0,3 %)
Fractura de pie	0	1 (0,3 %)
HLGT: Lesiones NEC	0	1 (0,3 %)
HLT: Lesiones abdominales NEC	0	1 (0,3 %)
Lesión abdominal	0	1 (0,3 %)
HLT: Lesiones de sitio no especificado NEC	0	1 (0,3 %)
Lesión	0	1 (0,3 %)
	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
<b>PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS Y MÉDICOS</b>		
HLGT: Procedimientos terapéuticos vasculares	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLT: Procedimientos terapéuticos arteriales (excluyendo la aorta)	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
Angioplastia coronaria	0	1 (0,3 %)
Derivación de arteria coronaria	2 (1,2 %)	0
Intervención coronaria percutánea	0	1 (0,3 %)

TEAE: Acontecimiento adverso emergente del tratamiento. SOC: Sistema de clase de órganos. HLGT: Término del grupo de alto nivel. HLT: Término de alto nivel. PT: Término preferido.

Versión del MedDRA: 14.0.

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

Nota: período de tratamiento de todo el estudio = el tiempo transcurrido desde la primera dosis de la medicación en estudio a doble ciego hasta 3 días después de la administración de la última dosis.

La tabla se clasifica según el orden del SOC acordado a nivel internacional, y por orden alfabético de los HLGT, HLT, PT.

**Tabla 20 - Número (%) de pacientes que experimentan TEAE que provocan la interrupción permanente del tratamiento según el SOC primario, HLG, HLT y PT durante el período de tratamiento de todo el estudio - Población de seguridad**

**SISTEMA PRIMARIO DE CLASE DE ÓRGANOS**

<b>HLG: Término del grupo de alto nivel</b>	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>
<b>HLT: Término de alto nivel</b>		
<b>Término preferido</b>		
Cualquier clase	12 (7,5 %)	30 (9,3 %)
<b>INFECCIONES E INFESTACIONES</b>	0	1 (0,3 %)
HLG: Trastornos infecciosos bacterianos	0	1 (0,3 %)
HLT: Infecciones bacterianas NEC	0	1 (0,3 %)
Celulitis	0	1 (0,3 %)
<b>TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICIONALES</b>	1 (0,6 %)	0
HLG: Trastornos del apetito y nutricionales generales	1 (0,6 %)	0
HLT: Trastornos del apetito	1 (0,6 %)	0
Disminución del apetito	1 (0,6 %)	0
<b>TRASTORNOS SIQUIÁTRICOS</b>	0	2 (0,6 %)
HLG: Trastornos y síntomas de ansiedad	0	2 (0,6 %)
HLT: Ataques y trastornos de pánico	0	2 (0,6 %)
Ataque de pánico	0	2 (0,6 %)
<b>TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO</b>	1 (0,6 %)	5 (1,5 %)
HLG: Trastornos vasculares del sistema nervioso central	0	1 (0,3 %)
HLT: Hemorragias y accidentes cerebrovasculares del sistema nervioso central	0	1 (0,3 %)
Infarto cerebral	0	1 (0,3 %)
HLG: Cefaleas	0	2 (0,6 %)
HLT: Cefaleas NEC	0	2 (0,6 %)
Cefalea	0	2 (0,6 %)
HLG: Trastornos mentales	1 (0,6 %)	0
HLT: Pérdida de memoria (excluyendo la demencia)	1 (0,6 %)	0
Deterioro de la memoria	1 (0,6 %)	0
HLG: Trastornos neurológicos NEC	0	3 (0,9 %)
HLT: Signos y síntomas neurológicos NEC	0	3 (0,9 %)
Mareos	0	3 (0,9 %)
<b>TRASTORNOS OCULARES</b>	0	1 (0,3 %)
HLG: Trastornos visuales	0	1 (0,3 %)
HLT: Pérdida parcial de la visión	0	1 (0,3 %)
Reducción de la agudeza visual	0	1 (0,3 %)
<b>TRASTORNOS AUDITIVOS Y LABERÍNTICOS</b>	0	1 (0,3 %)
HLG: Trastornos auditivos	0	1 (0,3 %)
HLT: Pérdidas de audición	0	1 (0,3 %)
Sordera bilateral	0	1 (0,3 %)

**SISTEMA PRIMARIO DE CLASE DE ÓRGANOS**

<b>HLGT: Término del grupo de alto nivel</b>	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>
<b>HLT: Término de alto nivel</b>		
<b>Término preferido</b>		
<b>TRASTORNOS CARDIACOS</b>	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
HLGT: Arritmias cardiacas	1 (0,6 %)	0
HLT: Arritmias supraventriculares	1 (0,6 %)	0
Fibrilación atrial	1 (0,6 %)	0
HLGT: Trastornos de válvula cardiaca	1 (0,6 %)	0
HLT: Trastornos valvulares mitrales	1 (0,6 %)	0
Incompetencia valvular mitral	1 (0,6 %)	0
HLGT: Trastornos aterotrombóticos	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLT: Trastornos aterotrombóticos isquémicos	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Infarto agudo de miocardio	1 (0,6 %)	0
Isquemia de miocardio	0	1 (0,3 %)
<b>TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTINALES</b>	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
HLGT: Trastornos respiratorios NEC	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
HLT: Anomalías respiratorias	0	1 (0,3 %)
Disnea	0	1 (0,3 %)
HLT: Tos y síntomas asociados	1 (0,6 %)	0
Tos	1 (0,6 %)	0
HLT: Signos y síntomas del tracto respiratorio superior	0	1 (0,3 %)
Opresión en la garganta	0	1 (0,3 %)
<b>TRASTORNOS GASTROINTESTINALES</b>	1 (0,6 %)	10 (3,1 %)
HLGT: Afecciones de defecación y motilidad gastrointestinal	0	1 (0,3 %)
HLT: Diarrea (excluyendo infecciosa)	0	1 (0,3 %)
Diarrea	0	1 (0,3 %)
HLGT: Signos y síntomas gastrointestinales	1 (0,6 %)	8 (2,5 %)
HLT: Flatulencia, hinchazón y distensión	0	2 (0,6 %)
Distensión abdominal	0	1 (0,3 %)
Flatulencia	0	1 (0,3 %)
HLT: Dolores gastrointestinales y abdominales (excluyendo boca y garganta)	1 (0,6 %)	0
Dolor abdominal inferior	1 (0,6 %)	0
HLT: Síntomas de náuseas y vómitos	0	7 (2,2 %)
Náuseas	0	6 (1,9 %)
Vómitos	0	2 (0,6 %)
HLGT: Ulceración y perforación gastrointestinales	0	1 (0,3 %)
HLT: Úlceras y perforaciones pépticas	0	1 (0,3 %)
Úlcera péptica	0	1 (0,3 %)
<b>TRASTORNOS CUTÁNEOS Y DE TEJIDO SUBCUTANEO</b>	1 (0,6 %)	3 (0,9 %)
HLGT: Angioedema y urticaria	0	1 (0,3 %)
HLT: Urticarias	0	1 (0,3 %)
Urticaria	0	1 (0,3 %)

**SISTEMA PRIMARIO DE CLASE DE ÓRGANOS**

**HLGT: Término del grupo de alto nivel**

<b>HLT: Término de alto nivel</b> <b>Término preferido</b>	<b>Placebo</b> <b>(N = 161)</b>	<b>Lixisenatida</b> <b>(N = 323)</b>
HLGT: Afecciones epidérmicas y dérmicas	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
HLT: Dermatitis y eczema	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
Dermatitis	0	1 (0,3 %)
Dermatitis alérgica	0	1 (0,3 %)
Eczema	1 (0,6 %)	0
<b>TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO</b>	0	3 (0,9 %)
HLGT: Trastornos de las articulaciones	0	1 (0,3 %)
HLT: Signos y síntomas relacionados con las articulaciones	0	1 (0,3 %)
Atralgia	0	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos musculares	0	1 (0,3 %)
HLT: Dolores musculares	0	1 (0,3 %)
Mialgia	0	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo NEC	0	1 (0,3 %)
HLT: Dolor y malestares musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	0	1 (0,3 %)
Dolor en extremidad	0	1 (0,3 %)
<b>TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE LA ADMINISTRACIÓN</b>	1 (0,6 %)	5 (1,5 %)
HLGT: Trastornos del sistema general NEC	1 (0,6 %)	5 (1,5 %)
HLT: Afecciones asténicas	0	2 (0,6 %)
Astenia	0	1 (0,3 %)
Fatiga	0	1 (0,3 %)
HLT: Edema NEC	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
Edema	0	1 (0,3 %)
Edema periférico	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLT: Dolor y malestar NEC	0	1 (0,3 %)
Dolor de pecho no cardíaco	0	1 (0,3 %)
<b>EXÁMENES</b>	4 (2,5 %)	4 (1,2 %)
HLGT: Exámenes endocrinos (incluyendo las hormonas sexuales)	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
HLT: Análisis de hormonas APUD, pancreáticas y gastrointestinales	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Aumento de la calcitonina sanguínea	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
HLGT: Exámenes gastrointestinales	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLT: Enzimas digestivas	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Aumento de amilasa en sangre	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Aumento de lipasa	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLGT: Exámenes gaseosos metabólicos, nutricionales y sanguíneos	0	1 (0,3 %)
HLT: Análisis de tolerancia a los hidratos de carbono (incluyendo diabetes)	0	1 (0,3 %)
Aumento de hemoglobina glucosilada	0	1 (0,3 %)
HLGT: Temas de reconocimientos físicos	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLT: Procedimientos de reconocimientos físicos	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Aumento de peso	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)

**SISTEMA PRIMARIO DE CLASE DE ÓRGANOS**

**HLGT: Término del grupo de alto nivel**

**HLT: Término de alto nivel**

**Término preferido**

**Placebo  
(N = 161)**

**Lixisenatida  
(N = 323)**

	Placebo (N = 161)	Lixisenatida (N = 323)
COMPLICACIONES POR LESIÓN, ENVENENAMIENTO Y DEL PROCEDIMIENTO	0	1 (0,3 %)
HLGT: Lesiones NEC	0	1 (0,3 %)
HLT: Lesiones abdominales NEC	0	1 (0,3 %)
Lesión abdominal	0	1 (0,3 %)

TEAE: Acontecimiento adverso emergente del tratamiento. SOC: Sistema de clase de órganos. HLG: Término del grupo de alto nivel. HLT: Término de alto nivel. PT: Término preferido.

Versión del MedDRA: 14.0.

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un TEAE que provocó la interrupción permanente del tratamiento.

Nota: período de tratamiento de todo el estudio = el tiempo transcurrido desde la primera dosis de la medicación en estudio a doble ciego hasta 3 días después de la administración de la última dosis.

La tabla se clasifica según el orden del SOC acordado a nivel internacional, y por orden alfabético de los HLG, HLT, PT.

5 Durante el período de tratamiento de todo el estudio, un total de 36 pacientes (27 del grupo de lixisenatida y 9 del grupo de placebo) informó de TEAE en un formulario de AE previamente especificado para la "hipoglucemia sintomática". Entre ellos, 23 (7,1 %) pacientes del grupo de lixisenatida sufrieron hipoglucemia sintomática por definición de protocolo, en comparación con 7 (4,3 %) del grupo de placebo (Tabla 21). Ninguno de los acontecimientos de hipoglucemia sintomática fue de intensidad grave. Los acontecimientos producidos en los 6 pacientes restantes (4 del grupo de lixisenatida y 2 del grupo de placebo) no cumplían con la definición de hipoglucemia sintomática especificada por el protocolo debido a que los valores de glucosa asociados era  $\geq 60$  mg/dl o a que no se informó de síntomas.

10 Veintidós (6,8 %) pacientes del grupo de lixisenatida y 8 (5,0 %) del grupo de placebo experimentaron AE de reacción en el sitio de la inyección (Tabla 22). Los AE de reacción en el sitio de la inyección se identificaron mediante la búsqueda del término "sitio de la inyección" bien en los PT codificados a partir de los términos informados por los investigadores o los PT del diagnóstico del ARAC tras la clasificación de reacción alérgica. 15 Ninguno de estos acontecimientos de reacción en el sitio de la inyección fue de intensidad importante o grave, ni produjo la interrupción del PI.

20 Los investigadores informaron de un total de 56 posibles acontecimientos alérgicos en 39 pacientes y se enviaron al ARAC para su clasificación durante el período de tratamiento de todo el estudio. De estos, 19 acontecimientos producidos en 12 pacientes (9 [2,8 %] pacientes del grupo de lixisenatida y 3 [1,9 %] del grupo de placebo) fueron clasificados como reacciones alérgicas por el ARAC, incluyendo 5 acontecimientos en 3 pacientes del grupo de lixisenatida (1 con dermatitis alérgica, 1 con urticaria y 1 con angioedema, reacción anafiláctica y conjuntivitis alérgica) clasificados como posiblemente relacionados con el PI. (Tabla 23).

- 25 • Paciente 124713001 (grupo de lixisenatida): con una historia clínica de la urticaria y alergias múltiples, así como prurito, en el Día 258 (7 de noviembre de 2009), tras iniciarse el PI, experimentó un TEAE no grave de RONCHA POR AGUJA (codificado como PT "urticaria en el sitio de la inyección") de intensidad leve. No se dio tratamiento correctivo y el acontecimiento desapareció tras 7 días. El acontecimiento no se consideró como relacionado con el PI. Desde el Día 264 hasta el Día 368 tras iniciarse la ingesta de PI, el paciente tuvo que interrumpir de manera intermitente la administración del PI durante un día. Del Día 369 al Día 386, el paciente no recibió el PI. Del Día 387 al Día 393, al paciente recibió de nuevo por inyección 20  $\mu$ g de PI al día. Entonces, se tuvo que interrumpir una vez más la administración del PI durante 2 días y se inyectó por última vez el Día 396. El PI se interrumpió de forma permanente debido a un TEAE sin gravedad de intensidad leve de REAPARICIÓN DE RONCHAS TRAS REINICIAR LA MEDICACIÓN DEL ESTUDIO (codificado como PT "urticaria") el Día 396 después de iniciarse la administración del PI. Este acontecimiento se consideró como relacionado con el PI. El acontecimiento desapareció 11 días después de la última administración del PI sin ningún tratamiento correctivo. Ambos acontecimientos fueron enviados al ARAC para su clasificación, pero solo el segundo acontecimiento fue clasificado por el ARAC como urticaria por reacción alérgica (urticaria), posiblemente relacionada con el PI.
- 30
- 35
- 40 • Paciente 642701006 (grupo de lixisenatida): paciente sin antecedentes de alergia que experimentó el Día 163 (1 de octubre de 2009) después del inicio del PI un TEAE sin gravedad de ALERGIA (codificado como PT

"hipersensibilidad") de intensidad leve. Treinta minutos después de la inyección del PI, el paciente se quejó de prurito generalizado y enrojecimiento de los ojos que, de forma espontánea, desaparecieron sin tratamiento. El acontecimiento desapareció el mismo día. El Día 169 después del inicio del PI, se informó de un TEAE sin gravedad de DERMATITIS ALÉRGICA (codificado como PT "dermatitis alérgica") de intensidad moderada. Veinticinco minutos después de la administración del PI, el paciente se quejó de prurito generalizado, hinchazón de los ojos y de la lengua, e hinchazón en el sitio de la inyección. El acontecimiento desapareció el mismo día. Se inició la administración de loratadina oral el Día 169 posterior al inicio del PI, y se administró como tratamiento correctivo durante 7 días. El Día 170 posterior al inicio del PI, se informó de otro TEAE sin gravedad de DERMATITIS ALÉRGICA (codificado como PT "dermatitis alérgica") de intensidad moderada, que desapareció el mismo día. Inmediatamente después de la administración del PI, el paciente se quejó de hinchazón en el sitio de inyección, prurito generalizado, erupción generalizada, hinchazón de los ojos y de la lengua, y náuseas. Los 3 acontecimientos se consideraron como relacionados con el PI, y se interrumpió de forma permanente el PI debido al tercer acontecimiento tras Día 170. Los 3 acontecimientos fueron clasificados por el ARAC como reacciones alérgicas (conjuntivitis alérgica, angioedema y reacción anafiláctica, respectivamente), posiblemente relacionadas con el PI.

- Paciente 840864001 (grupo de lixisenatida): con una historia clínica de rinitis alérgica, alergias al polen, alergias al polvo, hinchazón (angioedema), alergias a fármacos, fiebre y dermatitis, experimentó un TEAE sin gravedad de DERMATITIS EN AMBOS BRAZOS Y ABDOMEN (codificado como PT "dermatitis") de intensidad moderada el tercer día después del inicio de la administración del PI. Se administró clindamicina como tratamiento correctivo durante tres días. La administración del PI se interrumpió temporalmente del Día 5 al Día 8 después del inicio de la administración del PI. El reinicio de la exposición al PI del Día 9 al Día 13 provocó un empeoramiento en la pared abdominal. El acontecimiento se consideró como relacionado con el PI, y se interrumpió de forma permanente tras el Día 13. El acontecimiento desapareció 12 días (21 de diciembre de 2009) después de la interrupción permanente del PI. Este TEAE fue clasificado por el ARAC como una reacción alérgica (dermatitis alérgica), posiblemente relacionada con el PI.

El ARAC no adjudicó ningún acontecimiento a la categoría de posiblemente relacionado con el PI en el grupo de placebo.

Por protocolo, cualquier aumento de la amilasa y/o lipasa por encima del doble del límite superior de normalidad (LSN) que se confirmara mediante una medición repetida se debía monitorizar y documentar en un formulario de AE previamente especificado como "sospecha de pancreatitis". Durante el período de tratamiento de todo el estudio, 2 (0,6 %) pacientes del grupo de lixisenatida y 2 (1,2 %) del grupo de placebo informaron de TEAE con el formulario de AE previamente especificado (Tabla 24). No se diagnosticó ni informó de ningún caso de pancreatitis.

Los pacientes que tuvieron al menos un valor de lipasa o amilasa  $\geq 3$  LSN durante el período de tratamiento se resumen en la (Tabla 25). Un total de 7 pacientes experimentaron un aumento de la lipasa ( $\geq 3$  LSN): 5 [1,6 %] del grupo de lixisenatida, 2 [1,3 %] del grupo de placebo. Nadie tuvo una elevación de la amilasa  $\geq 3$  LSN.

Por protocolo, cualquier valor de calcitonina  $\geq 20$  pg/ml confirmado por una medición repetida se debía monitorizar e informar en el formulario de AE previamente especificado como "aumento de calcitonina  $\geq 20$  pg/ml". Durante el período del tratamiento de todo el estudio, 9 (2,8 %) pacientes del grupo de lixisenatida y 4 (2,5 %) del grupo de placebo informaron de un aumento de la calcitonina en sangre en el formulario de AE previamente especificado (Tabla 26). Entre ellos, 8 de los 9 pacientes del grupo de lixisenatida tuvieron valores de calcitonina  $\geq 20$  pero  $< 50$  ng/l y 1 paciente tuvo valores de calcitonina  $\geq 50$  ng/l, mientras que en el grupo de placebo 3 de 4 pacientes tuvieron valores de calcitonina  $\geq 20$ , pero  $< 50$  ng/l, y 1 paciente tuvo valores de calcitonina  $\geq 50$  ng/l. Un paciente adicional del grupo de lixisenatida informó de un AE posterior al tratamiento en el formulario de acontecimientos adversos previamente especificado como "aumento de calcitonina  $\geq 20$  pg/ml" con valores de calcitonina  $\geq 20$ , pero  $< 50$  ng/l. Dos pacientes del grupo de lixisenatida y 1 paciente del grupo de placebo informaron de AE que se codificaron como PT "neoplasia tiroidea".

- Paciente 642706001 (grupo de lixisenatida): un no fumador, sin antecedentes de enfermedad tiroidea y sin insuficiencia renal experimentó un acontecimiento adverso sin gravedad de LÓBULO IZQUIERDO DEL NÓDULO TOROIDEO de intensidad leve veinticuatro días después de la última administración del PI. No se administró ninguna medicación para la tiroides. El acontecimiento se consideró como no relacionado con el PI. En la Visita 15, 255 días después del inicio del PI, se midió la calcitonina por primera vez y resultó ser de 16,4 ng/l. En el último día del PI, la calcitonina fue de 22,2 ng/l y, al repetirse el ensayo una semana después, de 18,9 ng/l.
- Paciente 840738004 (grupo de lixisenatida): un exfumador de 35 años, sin antecedentes de enfermedad tiroidea y sin insuficiencia renal experimentó un TEAE sin gravedad de LÓBULO IZQUIERDO DEL NÓDULO TOROIDEO de 6 mm, de intensidad leve, 39 días después de la primera ingesta del PI. No se administró ninguna medicación para la tiroides. Una ecografía de la tiroides 177 días después de la primera ingesta del PI confirmó un nódulo de 7 x 3 mm en el lóbulo izquierdo. El primer valor de calcitonina al iniciarse la ingesta

de PI fue de 19,7 ng/l. Doscientos sesenta y dos días después de la primera ingesta del PI, se informó de un TEAE sin gravedad de AUMENTO DE LA CALCITONINA de intensidad leve en las páginas específicas del aumento de la calcitonina debido a un valor de calcitonina de 20,1 ng/l. El acontecimiento de AUMENTO DE LA CALCITONINA se resolvió sin tratamiento 376 días después de la primera ingesta del PI. Nueve días antes, la calcitonina era de 16,3 ng/l. El último día de la ingesta del PI, la calcitonina fue de 19,4 ng/l. Ambos acontecimientos se consideraron como no relacionados con el PI.

Los pacientes con al menos una medición de la calcitonina en suero durante el período de tratamiento de todo el estudio se resumen en la Tabla 27 de acuerdo con las 4 categorías predefinidas de nivel de calcitonina en el inicio del estudio. Un total de 17 pacientes resultó tener valores de calcitonina  $\geq 20$  ng/l durante el período de tratamiento de todo el estudio: 11 (3,7 %) pacientes del grupo de lixisenatida, 6 (4,2 %) pacientes del grupo de placebo. Entre ellos, 13 pacientes (9 para lixisenatida y 4 para el placebo) informaron de un TEAE con el formulario de AE previamente especificado según lo descrito anteriormente. Dos pacientes en cada grupo de tratamiento resultaron tener al menos 1 valor de calcitonina  $\geq 20$  ng/l, pero no informaron de un TEAE con el formulario de AE previamente especificado durante el período de tratamiento de todo el estudio. Para un paciente que resultó tener múltiples valores  $\geq 20$ , pero  $< 50$  ng/l, del grupo de placebo, esto se debió a las mediciones realizadas antes de la enmienda 4 del protocolo, que requiere la repetición del ensayo. Para los otros 3 pacientes, esto se debió a una elevación de la calcitonina sin confirmar: 1 paciente de cada grupo resultó tener un solo valor  $\geq 20$ , pero  $< 50$  ng/l, y 1 del grupo de lixisenatida resultó tener un solo valor  $\geq 50$  ng/l, pero sus otras mediciones previas y/o posteriores fueron  $< 20$  ng/l. Dado que las mediciones de la calcitonina se realizaron en una enmienda del protocolo, tras la que la mayoría de los pacientes ya se había asignado al azar en el presente estudio, no se dispuso de valores de calcitonina iniciales para la mayoría de los pacientes.

Un paciente del grupo de placebo y 2 pacientes del grupo de lixisenatida resultaron tener un valor de calcitonina  $> 50$  ng/l (Tabla 27).

- Paciente 840782004 (grupo de lixisenatida): un no fumador, sin enfermedades tiroideas en la historia clínica y sin insuficiencia renal, el día de la primera administración del PI (3 de agosto de 2009), la calcitonina era de 37,8 ng/l, y se informó de un TEAE sin gravedad de AUMENTO DE LA CALCITONINA de intensidad leve un día después. Se continuó con el PI. No se administró tratamiento correctivo. No se realizó ninguna ecografía tiroidea. El acontecimiento fue considerado como relacionado con el PI. Los demás valores de calcitonina durante el estudio fueron de 64,2; 19,3; 50, 36,5, y el Día 260 (19 de abril de 2010) después de iniciarse el PI resultó ser de 29,6 ng/l. Cuarenta y tres días (24 de agosto de 2010) después de la interrupción permanente del PI (por falta de eficacia), la calcitonina resultó ser de 48,1 ng/l.
- Paciente 040702004 (grupo de lixisenatida): resultó tener un valor de calcitonina de 104 ng/l en una visita realizada durante el estudio. Al repetirse en ensayo 14 días después, la calcitonina resultó ser de 3 ng/l. Dado que, en todas las visitas anteriores y posteriores realizadas durante el estudio, los valores de calcitonina resultaron ser de entre  $< 0,6$  ng/l y 3 ng/l, no se informó de TEAE en relación con la calcitonina ni se realizó ningún examen adicional de la tiroides.

**Tabla 21 - Sumario de hipoglucemia sintomática durante el período de tratamiento de todo el estudio - Población de seguridad**

Tipo	Placebo (N = 161)	Lixisenatida (N = 323)
Años totales de los pacientes	227,6	493,9
Cualquier hipoglucemia sintomática		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	7 (4,3 %)	23 (7,1 %)
Número de pacientes con acontecimientos por cada 100 años de los pacientes <sup>a</sup>	3,1	4,7
Glucosa en sangre $< 60$ mg/dl		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	7 (4,3 %)	17 (5,3 %)
Número de pacientes con acontecimientos por cada 100 años de los pacientes <sup>a</sup>	3,1	3,4
No se informa de glucosa en sangre		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	0	9 (2,8 %)

Tipo	Placebo (N = 161)	Lixisenatida (N = 323)
Número de pacientes con acontecimientos por cada 100 años de los pacientes <sup>a</sup>	0,0	1,8

<sup>a</sup>Calculado como (número de pacientes con acontecimientos x 100 dividido entre la exposición total + 3 días en años de los pacientes).

Hipoglucemia sintomática = hipoglucemia sintomática según lo definido por el protocolo.

Nota: período de tratamiento de todo el estudio = el tiempo transcurrido desde la primera dosis de la medicación en estudio a doble ciego hasta 3 días después de la administración de la última dosis.

**Tabla 22 - Número (%) de pacientes que experimentan reacciones en el sitio de la inyección durante el período de tratamiento de todo el estudio - Población de seguridad**

Fuente del acontecimiento Término preferido	Placebo (N = 161)	Lixisenatida (N = 323)
Cualquier reacción en el sitio de la inyección	8 (5,0 %)	22 (6,8 %)
PT informados por el investigador	7 (4,3 %)	22 (6,8 %)
Dolor en el sitio de la inyección	4 (2,5 %)	5 (1,5 %)
Hematoma en el sitio de la inyección	3 (1,9 %)	8 (2,5 %)
Reacción en el sitio de la inyección	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
Inflamación en el sitio de la inyección	1 (0,6 %)	0
Eritema en el sitio de la inyección	0	5 (1,5 %)
Hemorragia en el sitio de la inyección	0	1 (0,3 %)
Hipersensibilidad en el sitio de la inyección	0	1 (0,3 %)
Masa en el sitio de la inyección	0	1 (0,3 %)
Prurito en el sitio de la inyección	0	4 (1,2 %)
Erupción en el sitio de la inyección	0	1 (0,3 %)
Urticaria en el sitio de la inyección	0	2 (0,6 %)
PT por diagnóstico del ARAC	3 (1,9 %)	7 (2,2 %)
Reacción en el sitio de la inyección	3 (1,9 %)	7 (2,2 %)

ARAC = Comité de evaluación de reacciones alérgicas.

Nota: período de tratamiento de todo el estudio = el tiempo transcurrido desde la primera dosis de la medicación en estudio a doble ciego hasta 3 días después de la administración de la última dosis.

5 **Tabla 23 - Número (%) de pacientes con acontecimientos clasificados como una reacción alérgica por el ARAC durante el período de tratamiento de todo el estudio - Población de seguridad**

Relación con el tratamiento del estudio (según el ARAC)	Término codificado del MedDRA (PT) para diagnóstico del ARAC	Diagnóstico del ARAC	Placebo (N = 161)	Lixisenatida (N = 323)
Todo	Acontecimientos clasificados como una reacción alérgica por el ARAC		3 (1,9 %)	9 (2,8 %)
	Reacción anafiláctica	Reacción anafiláctica	0	1 (0,3 %)
	Angioedema	Angioedema	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
	Conjuntivitis alérgica	Conjuntivitis alérgica	0	1 (0,3 %)
	Conjuntivitis	Conjuntivitis	0	1 (0,3 %)
	Dermatitis alérgica	Dermatitis alérgica	0	1 (0,3 %)
	Dermatitis de contacto	Dermatitis alérgica de contacto	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
	Dermatitis de contacto	Dermatitis alérgica de	0	1 (0,3 %)

Relación con el tratamiento del estudio (según el ARAC)	Término codificado del MedDRA (PT) para diagnóstico del ARAC	Diagnóstico del ARAC	Placebo (N = 161)	Lixisenatida (N = 323)
		contacto (hiedra venenosa)		
	Dermatitis de contacto	Dermatitis de contacto (hiedra venenosa)	1 (0,6 %)	0
	Erupción por fármaco	Dermatitis alérgica a la glipizida	0	1 (0,3 %)
	Prurito generalizado	Picor generalizado	1 (0,6 %)	0
	Rinitis alérgica	Rinitis alérgica	0	1 (0,3 %)
	Rinitis	Rinitis	0	1 (0,3 %)
	Urticaria	Urticaria (ronchas)	0	1 (0,3 %)
Relacionado	Acontecimientos clasificados como una reacción alérgica por el ARAC		0	3 (0,9 %)
	Reacción anafiláctica	Reacción anafiláctica	0	1 (0,3 %)
	Angioedema	Angioedema	0	1 (0,3 %)
	Conjuntivitis alérgica	Conjuntivitis alérgica	0	1 (0,3 %)
	Dermatitis alérgica	Dermatitis alérgica	0	1 (0,3 %)
	Urticaria	Urticaria (ronchas)	0	1 (0,3 %)
No relacionado	Acontecimientos clasificados como una reacción alérgica por el ARAC		3 (1,9 %)	6 (1,9 %)
	Angioedema	Angioedema	1 (0,6 %)	0
	Conjuntivitis	Conjuntivitis	0	1 (0,3 %)
	Dermatitis de contacto	Dermatitis alérgica de contacto	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
	Dermatitis de contacto	Dermatitis alérgica de contacto (hiedra venenosa)	0	1 (0,3 %)
	Dermatitis de contacto	Dermatitis de contacto (hiedra venenosa)	1 (0,6 %)	0
	Erupción por fármaco	Dermatitis alérgica a la glipizida	0	1 (0,3 %)
	Prurito generalizado	Picor generalizado	1 (0,6 %)	0
	Rinitis alérgica	Rinitis alérgica	0	1 (0,3 %)
	Rinitis	Rinitis	0	1 (0,3 %)

ARAC = Comité de evaluación de reacciones alérgicas, PI = Producto en investigación.

Nota: período de tratamiento de todo el estudio = el tiempo transcurrido desde la primera dosis de la medicación en estudio a doble ciego hasta 3 días después de la administración de la última dosis.

**Tabla 24 - Número (%) de pacientes con un formulario de acontecimientos adversos específico de sospecha de pancreatitis cumplimentado durante el período de tratamiento de todo el estudio - Población de seguridad**

Término preferido	Placebo (N = 161)	Lixisenatida (N = 323)
Cualquiera	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
Aumento de amilasa en sangre	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
Aumento de lipasa	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)

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

Nota: período de tratamiento de todo el estudio = el tiempo transcurrido desde la primera dosis de la medicación en estudio a doble ciego hasta 3 días después de la administración de la última dosis.

**Tabla 25 -Enzimas pancreáticas: Número (%) de pacientes con anomalías (PCSA) durante el período de tratamiento de todo el estudio de acuerdo con el estado de PCSA inicial - Población de seguridad**

<b>Parámetro de laboratorio</b>		
<b>Inicio según criterios de PCSA n/N1 (%)</b>	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>
<b>Lipasa (IU/l)</b>		
Total*		
≥ 3 LSN	2/160 (1,3 %)	5/317 (1,6 %)
Normal/ausente		
≥ 3 LSN	2/159 (1,3 %)	5/317 (1,6 %)
<b>Amilasa (IU/l)</b>		
Total*		
≥ 3 LSN	0/160	0/317
Normal/Ausente		
≥ 3 LSN	0/160	0/317

PCSA: Anomalías potencialmente clínicamente significativas. LSN = Límite superior de normalidad.

\*Independientemente del inicio.

Nota: período de tratamiento de todo el estudio = el tiempo transcurrido desde la primera dosis de la medicación en estudio a doble ciego hasta 3 días después de la administración de la última dosis.

El número (n) representa el subconjunto del número total de pacientes que cumplieron con el criterio en cuestión al menos una vez. El denominador (N1) para cada parámetro de un grupo de tratamiento es el número de pacientes para el grupo de tratamiento cuyo parámetro fue evaluado tras el inicio del estudio según el estado de PCSA inicial. Solo se presenta el empeoramiento del peor de los casos para cada paciente según el estado inicial.

5

**Tabla 26 - Número (%) de pacientes con aumento de calcitonina durante el período de tratamiento de todo el estudio - Población de seguridad**

<b>Término preferido</b>	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>
Cualquiera	4 (2,5 %)	9 (2,8 %)
Aumento de calcitonina en sangre	4 (2,5 %)	9 (2,8 %)

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

Nota: período de tratamiento de todo el estudio = el tiempo transcurrido desde la primera dosis de la medicación en estudio a doble ciego hasta 3 días después de la administración de la última dosis.

10

**Tabla 27 - Calcitonina en suero: Número (%) de pacientes por categorías predefinidas durante el período de tratamiento de todo el estudio de acuerdo con la categoría inicial - Población de seguridad**

<b>Criterios de laboratorio</b>		
<b>Estado inicial posterior al inicio</b>	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>
<b>Calcitonina (ng/l)</b>		
Total*		
≤ LSN	117/144 (81,3 %)	265/303 (87,5 %)
> LSN - < 20 ng/l	21/144 (14,6 %)	27/303 (8,9 %)
≥ 20 ng/l - < 50 ng/l	5/144 (3,5 %)	9/303 (3,0 %)
≥ 50 ng/l	1/144 (0,7 %)	2/303 (0,7 %)

<b>Criterios de laboratorio</b>		
<b>Estado inicial posterior al inicio</b>	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>
<b>Ausente</b>		
≤ LSN	72/83 (86,7 %)	161/178 (90,4 %)
> LSN - < 20 ng/l	8/83 (9,6 %)	12/178 (6,7 %)
≥ 20 ng/l - < 50 ng/l	3/83 (3,6 %)	5/178 (2,8 %)
≥ 50 ng/l	0/83	0/178
<b>≤ LSN</b>		
≤ LSN	44/53 (83,0 %)	104/110 (94,5 %)
>LSN - < 20 ng/l	9/53 (17,0 %)	5/110 (4,5 %)
≥ 20 ng/l - < 50 ng/l	0/53	0/110
≥ 50 ng/l	0/53	1/110 (0,9 %)
<b>&gt;LSN - &lt; 20 ng/l</b>		
≤ LSN	1/5 (20,0 %)	0/12
>LSN - < 20 ng/l	4/5 (80,0 %)	10/12 (83,3 %)
≥ 20 ng/l - < 50 ng/l	0/5	2/12 (16,7 %)
≥ 50 ng/l	0/5	0/12
<b>≥ 20 ng/l - &lt; 50 ng/l</b>		
≤ LSN	0/3	0/3
>LSN - < 20 ng/l	0/3	0/3
≥ 20 ng/l - < 50 ng/l	2/3 (66,7 %)	2/3 (66,7 %)
≥ 50 ng/l	1/3 (33,3 %)	1/3 (33,3 %)
<b>≥ 50 ng/l</b>		
≤ LSN	0/0	0/0
>LSN - < 20 ng/l	0/0	0/0
≥ 20 ng/l - < 50 ng/l	0/0	0/0
≥ 50 ng/l	0/0	0/0

LSN = Límite superior de normalidad.

\*Independientemente del inicio.

Nota: período de tratamiento de todo el estudio = el tiempo transcurrido desde la primera dosis de la medicación en estudio a doble ciego hasta 3 días después de la administración de la última dosis.

El numerador representa el número de pacientes que estaban en las categorías previamente especificadas tras el inicio en cada categoría inicial. El denominador para cada parámetro de un grupo de tratamiento es el número de pacientes para el grupo de tratamiento cuyo parámetro se evaluó tras el inicio según el estado inicial.

Solo se registra un paciente en la peor categoría.

## 7 APÉNDICE

**Tabla 28 - Número (%) de pacientes por dosis diaria total al final de la valoración - Población de seguridad**

<b>Dosis al final de la valoración</b>	<b>Placebo (N = 161)</b>	<b>Lixisenatida (N = 323)</b>
10 µg	1 (0,6 %)	13 (4,0 %)
15 µg	5 (3,1 %)	21 (6,5 %)
20 µg	155 (96,3 %)	289 (89,5 %)

Dosis = Dosis de fármaco activo o volumen correspondiente de placebo.

La visita programada para el final de la valoración por protocolo sería la Visita 5/Semana 2.

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

Tabla 29 - Cambio medio en HbA<sub>1c</sub> (%) desde el inicio por visita - mITT

Tratamiento	Datos observados											Cambio desde el inicio			
	N	Media	DE	SE	Mediana	Mín	Máx	N	Media	DE	SE	Mediana	Mín	Máx	
Placebo (N = 159)															
Reconocimiento	159	8,14	0,82	0,065	8,00	7,0	10,0								
Inicio del estudio	159	8,06	0,79	0,063	7,90	6,5	10,2								
Semana 8	144	7,74	0,83	0,069	7,55	6,3	10,2	144	-0,31	0,75	0,062	-0,30	-2,2	2,3	
Semana 12	141	7,67	0,95	0,080	7,60	6,0	10,4	141	-0,39	0,89	0,075	-0,40	-2,6	2,7	
Semana 24	123	7,44	0,86	0,077	7,30	5,5	10,1	123	-0,57	0,93	0,084	-0,40	-4,0	1,6	
Semana 24 (LOCF)	148	7,59	0,96	0,079	7,40	5,5	10,4	148	-0,46	1,00	0,082	-0,40	-4,0	2,5	
Semana 36	100	7,22	0,82	0,082	7,10	5,1	9,7	100	-0,77	0,99	0,099	-0,70	-4,4	1,6	
Semana 44	90	7,16	0,73	0,077	7,10	5,3	8,9	90	-0,77	0,92	0,097	-0,70	-3,9	1,4	
Semana 52	86	7,17	0,75	0,081	7,20	5,5	8,9	86	-0,74	0,92	0,100	-0,70	-3,9	1,4	
Semana 60	80	7,22	0,76	0,085	7,20	5,7	9,1	80	-0,67	0,97	0,109	-0,50	-3,8	1,6	
Semana 68	72	7,21	0,87	0,103	7,20	5,8	10,0	72	-0,66	1,03	0,121	-0,65	-3,6	1,5	
Semana 76	71	7,25	0,97	0,115	7,10	5,3	11,0	71	-0,62	1,07	0,127	-0,70	-3,9	2,0	
Semana 84	48	7,26	1,19	0,172	7,10	5,4	11,9	48	-0,58	1,11	0,160	-0,70	-2,7	2,9	
Semana 92	30	7,13	0,78	0,143	7,15	5,2	9,9	30	-0,67	0,86	0,156	-0,75	-3,0	1,5	
Semana 100	22	7,20	0,82	0,176	7,35	4,7	9,0	22	-0,69	0,78	0,167	-0,55	-2,4	0,9	
Semana 108	8	7,31	0,67	0,238	7,50	6,3	8,2	8	-0,65	0,98	0,347	-0,60	-2,5	0,4	
Semana 116	4	7,55	0,70	0,352	7,45	6,8	8,5	4	-0,25	0,76	0,380	-0,25	-1,0	0,5	
Semana 124	2	7,30	1,13	0,800	7,30	6,5	8,1	2	-0,50	0,85	0,600	-0,50	-1,1	0,1	
Semana 132	1	6,70	NC	NC	6,70	6,7	6,7	1	-0,90	NC	NC	-0,90	-0,9	-0,9	
Último valor en el tratamiento	148	7,74	1,09	0,090	7,70	4,7	11,9	148	-0,30	1,12	0,092	-0,30	-3,9	2,9	
Lixisenatida (N = 320)															
Reconocimiento	319	8,15	0,83	0,046	8,00	7,0	10,0								
Inicio del estudio	320	8,08	0,90	0,050	7,90	6,5	12,7								
Semana 8	293	7,30	0,82	0,048	7,10	5,5	10,9	293	-0,78	0,80	0,047	-0,70	-6,0	3,2	
Semana 12	285	7,12	0,88	0,052	6,90	5,3	12,2	285	-0,97	0,93	0,055	-0,90	-5,1	3,1	

Tratamiento	Datos observados											Cambio desde el inicio			
	Punto temporal	N	Media	DE	SE	Mediana	Mín	Máx	N	Media	DE	SE	Mediana	Mín	Máx
Semana 24		276	6,92	0,82	0,050	6,80	5,3	11,3	276	-1,16	1,02	0,061	-1,00	-5,4	3,1
Semana 24 (LOCF)		308	7,06	0,96	0,055	6,90	5,3	11,3	308	-1,02	1,09	0,062	-0,90	-5,4	3,5
Semana 36		242	6,80	0,80	0,051	6,75	5,2	11,4	242	-1,23	1,03	0,066	-1,10	-5,7	2,3
Semana 44		231	6,81	0,72	0,047	6,80	5,3	9,4	231	-1,23	0,99	0,065	-1,10	-5,8	1,3
Semana 52		223	6,84	0,73	0,049	6,80	5,2	9,4	223	-1,17	0,97	0,065	-1,00	-5,6	1,1
Semana 60		203	6,81	0,67	0,047	6,80	5,1	9,1	203	-1,18	0,95	0,067	-1,00	-5,8	0,6
Semana 68		207	6,84	0,72	0,050	6,80	4,6	9,5	207	-1,17	1,07	0,075	-0,90	-6,1	2,1
Semana 76		194	6,87	0,74	0,053	6,80	4,8	9,5	194	-1,13	1,04	0,075	-1,05	-5,8	1,5
Semana 84		142	6,91	0,78	0,065	6,80	5,5	10,2	142	-1,04	1,05	0,088	-0,90	-5,9	2,6
Semana 92		114	6,96	0,72	0,068	6,90	5,2	9,0	114	-0,99	1,00	0,094	-0,80	-6,0	2,1
Semana 100		87	7,08	0,82	0,088	7,00	5,7	10,3	87	-0,97	1,11	0,119	-0,85	-6,1	2,1
Semana 108		46	6,86	0,63	0,093	6,80	5,6	8,3	46	-1,26	0,97	0,143	-1,00	-3,9	0,8
Semana 116		20	7,06	0,73	0,162	6,85	6,1	8,6	20	-0,97	0,91	0,203	-0,80	-3,0	0,3
Semana 124		6	7,47	1,11	0,455	7,55	6,1	8,8	6	-0,98	0,52	0,210	-0,95	-1,9	-0,5
Último valor en el tratamiento		308	7,33	1,09	0,062	7,20	4,8	11,3	308	-0,75	1,20	0,068	-0,70	-6,0	3,5

NC = No calculable.

LOCF = Última observación realizada.

Nota: El análisis excluye las mediciones obtenidas después de la introducción de la medicación de rescate y/o después de la interrupción del tratamiento más 3 días. Para la Semana 24 (LOCF), el análisis incluye las mediciones obtenidas hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en investigación a doble ciego en o antes de la Visita 12 (Semana 24) o del Día 169 si la Visita 12 (Semana 24) no se encuentra disponible.

**Tabla 30 - Número (%) de pacientes que experimentaron TEAE comunes (PT ≥ 1 % en cualquier grupo de tratamiento) presentado según el SOC primario, HLTG, HLT y PT durante el período de tratamiento de todo el estudio - Población de seguridad**

**SISTEMA PRIMARIO DE CLASE DE ÓRGANOS**

<b>HLGT: Término del grupo de alto nivel</b>	<b>Placebo</b>	<b>Lixisenatida</b>
<b>HLT: Término de alto nivel</b>	<b>(N = 161)</b>	<b>(N = 323)</b>
<b>Término preferido</b>		
Cualquier clase	134 (83,2 %)	284 (87,9 %)
<b>INFECCIONES E INFESTACIONES</b>	<b>77 (47,8 %)</b>	<b>173 (53,6 %)</b>
HLGT: Trastornos infecciosos bacterianos	12 (7,5 %)	8 (2,5 %)
HLT: Infecciones bacterianas NEC	8 (5,0 %)	8 (2,5 %)
Celulitis	5 (3,1 %)	6 (1,9 %)
HLT: Infecciones por estreptococos	4 (2,5 %)	0
Faringitis estreptocócica	4 (2,5 %)	0
HLGT: Enfermedades infecciosas micóticas	6 (3,7 %)	10 (3,1 %)
HLT: Infecciones por tiña	3 (1,9 %)	3 (0,9 %)
<i>Tinea pedis</i>	3 (1,9 %)	2 (0,6 %)
HLGT: Infecciones - patógeno sin especificar	66 (41,0 %)	152 (47,1 %)
HLT: Infecciones abdominales y gastrointestinales	4 (2,5 %)	11 (3,4 %)
Gastroenteritis	2 (1,2 %)	8 (2,5 %)
HLT: Infecciones dentales y de tejido blando oral	2 (1,2 %)	7 (2,2 %)
Absceso dental	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLT: Infecciones de oído	7 (4,3 %)	6 (1,9 %)
Infección de oído	6 (3,7 %)	2 (0,6 %)
HLT: Infecciones NEC	2 (1,2 %)	12 (3,7 %)
Infección localizada	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Infección del tracto respiratorio	0	5 (1,5 %)
HLT: Infecciones pulmonares y del tracto respiratorio inferior	24 (14,9 %)	28 (8,7 %)
Bronquitis	17 (10,6 %)	25 (7,7 %)
Infección del tracto respiratorio inferior	4 (2,5 %)	1 (0,3 %)
Neumonía	5 (3,1 %)	2 (0,6 %)
HLT: Infecciones de estructuras cutáneas y de tejidos blandos	3 (1,9 %)	8 (2,5 %)
Furúnculo	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
HLT: Infecciones del tracto respiratorio superior	47 (29,2 %)	107 (33,1 %)
Sinusitis aguda	2 (1,2 %)	5 (1,5 %)
Nasofaringitis	24 (14,9 %)	53 (16,4 %)
Faringitis	5 (3,1 %)	7 (2,2 %)
Sinusitis	8 (5,0 %)	16 (5,0 %)
Infección del tracto respiratorio superior	18 (11,2 %)	41 (12,7 %)
HLT: Infecciones del tracto urinario	11 (6,8 %)	30 (9,3 %)
Infección del tracto urinario	11 (6,8 %)	24 (7,4 %)
HLGT: Trastornos infecciosos virales	15 (9,3 %)	40 (12,4 %)
HLT: Infecciones por virus gripal	9 (5,6 %)	24 (7,4 %)
Gripe	9 (5,6 %)	24 (7,4 %)
HLT: Infecciones virales NEC	5 (3,1 %)	11 (3,4 %)
Gastroenteritis viral	3 (1,9 %)	9 (2,8 %)

**SISTEMA PRIMARIO DE CLASE DE ÓRGANOS**

<b>HLGT: Término del grupo de alto nivel</b>	<b>Placebo</b>	<b>Lixisenatida</b>
<b>HLT: Término de alto nivel</b>	<b>(N = 161)</b>	<b>(N = 323)</b>
<b>Término preferido</b>		
<b>TRASTORNOS SANGUÍNEOS Y DEL SISTEMA LINFÁTICO</b>	3 (1,9 %)	12 (3,7 %)
HLGT: Anemias no hemolíticas y depresión de la médula	1 (0,6 %)	9 (2,8 %)
HLT: Anemias NEC	1 (0,6 %)	8 (2,5 %)
Anemia	1 (0,6 %)	7 (2,2 %)
<b>TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNE</b>	3 (1,9 %)	5 (1,5 %)
HLGT: Afecciones alérgicas	3 (1,9 %)	5 (1,5 %)
HLT: Trastornos atópicos	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
Alergia estacional	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
<b>TRASTORNOS ENDOCRINOS</b>	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
HLGT: Trastornos de la glándula tiroidea	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
HLT: Trastornos hipofuncionales de la tiroides	2 (1,2 %)	0
Hipotiroidismo	2 (1,2 %)	0
<b>TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICIONALES</b>	26 (16,1 %)	65 (20,1 %)
HLGT: Trastornos del apetito y nutricionales generales	5 (3,1 %)	14 (4,3 %)
HLT: Trastornos del apetito	5 (3,1 %)	14 (4,3 %)
Disminución del apetito	4 (2,5 %)	13 (4,0 %)
HLGT: Trastornos del metabolismo de la glucosa (incluyendo la diabetes mellitus)	12 (7,5 %)	27 (8,4 %)
HLT: Afecciones hiperglucémicas NEC	3 (1,9 %)	2 (0,6 %)
Hiperglucemia	3 (1,9 %)	2 (0,6 %)
HLT: Afecciones hipoglucémicas NEC	9 (5,6 %)	26 (8,0 %)
Hipoglucemia	8 (5,0 %)	25 (7,7 %)
HLGT: Trastornos del metabolismo de lípidos	6 (3,7 %)	8 (2,5 %)
HLT: Triglicéridos elevados	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
Hipertrigliceridemia	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
HLT: Hiperlipidemias NEC	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Hiperlipidemia	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
HLT: Trastornos de depósito y metabolismo de lípidos NEC	1 (0,6 %)	5 (1,5 %)
Dislipidemia	1 (0,6 %)	5 (1,5 %)
HLGT: Trastornos del metabolismo de la purina y la pirimidina	3 (1,9 %)	8 (2,5 %)
HLT: Trastornos del metabolismo de la purina	3 (1,9 %)	8 (2,5 %)
Gota	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
Hiperuricemia	1 (0,6 %)	6 (1,9 %)
<b>TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS</b>	14 (8,7 %)	31 (9,6 %)
HLGT: Trastornos y síntomas de ansiedad	4 (2,5 %)	9 (2,8 %)
HLT: Síntomas de ansiedad	4 (2,5 %)	7 (2,2 %)
Ansiedad	2 (1,2 %)	5 (1,5 %)
Estrés	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)

**SISTEMA PRIMARIO DE CLASE DE ÓRGANOS****HLGT: Término del grupo de alto nivel**

<b>HLT: Término de alto nivel</b>	<b>Placebo</b>	<b>Lixisenatida</b>
<b>Término preferido</b>	<b>(N = 161)</b>	<b>(N = 323)</b>
HLGT: Trastornos y perturbaciones del humor	7 (4,3 %)	13 (4,0 %)
HLT: Trastornos depresivos	7 (4,3 %)	12 (3,7 %)
Depresión	7 (4,3 %)	12 (3,7 %)
HLGT: Trastornos y perturbaciones del sueño	4 (2,5 %)	6 (1,9 %)
HLT: Perturbaciones de inicio y mantenimiento del sueño	4 (2,5 %)	5 (1,5 %)
Insomnio	4 (2,5 %)	5 (1,5 %)
<b>TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO</b>	<b>44 (27,3 %)</b>	<b>98 (30,3 %)</b>
HLGT: Cefaleas	20 (12,4 %)	44 (13,6 %)
HLT: Cefaleas NEC	19 (11,8 %)	44 (13,6 %)
Cefalea	19 (11,8 %)	43 (13,3 %)
HLT: Migrañas	3 (1,9 %)	0
Migraña	3 (1,9 %)	0
HLGT: Trastornos del movimiento (incluyendo parkinsonismo)	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
HLT: Temblores (excluyendo los congénitos)	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
Temblor	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLGT: Trastornos neurológicos NEC	22 (13,7 %)	48 (14,9 %)
HLT: Signos y síntomas neurológicos NEC	13 (8,1 %)	34 (10,5 %)
Mareos	13 (8,1 %)	33 (10,2 %)
HLT: Parestesias y disestesias	6 (3,7 %)	8 (2,5 %)
Parestesia	5 (3,1 %)	5 (1,5 %)
HLT: Anomalías sensoriales NEC	5 (3,1 %)	5 (1,5 %)
Hipoestesia	4 (2,5 %)	3 (0,9 %)
HLGT: Neuropatías periféricas	6 (3,7 %)	10 (3,1 %)
HLT: Neuropatías periféricas NEC	3 (1,9 %)	4 (1,2 %)
Neuropatía periférica	3 (1,9 %)	3 (0,9 %)
HLGT: Trastornos de la médula espinal y de las raíces nerviosas	0	7 (2,2 %)
HLT: Trastornos de la médula espinal lumbar y de las raíces nerviosas	0	5 (1,5 %)
Ciática	0	5 (1,5 %)
<b>TRASTORNOS OCULARES</b>	<b>10 (6,2 %)</b>	<b>26 (8,0 %)</b>
HLGT: Cambio estructural, depósito y degeneración de la parte anterior del ojo	2 (1,2 %)	7 (2,2 %)
HLT: Cataratas	2 (1,2 %)	7 (2,2 %)
Cataratas	2 (1,2 %)	7 (2,2 %)
HLGT: Infecciones, irritaciones e inflamaciones oculares	1 (0,6 %)	8 (2,5 %)
HLT: Infecciones, irritaciones e inflamaciones de conjuntivitis	0	6 (1,9 %)
Conjuntivitis	0	6 (1,9 %)
HLGT: Hemorragias y trastornos vasculares de la retina, coroides y vítreo	2 (1,2 %)	4 (1,2 %)
HLT: Retinopatías NEC	2 (1,2 %)	4 (1,2 %)
Retinopatía diabética	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
HLGT: Trastornos visuales	4 (2,5 %)	5 (1,5 %)
HLT: Trastornos de la visión NEC	4 (2,5 %)	4 (1,2 %)

**SISTEMA PRIMARIO DE CLASE DE ÓRGANOS**

<b>HLGT: Término del grupo de alto nivel</b>	<b>Placebo</b>	<b>Lixisenatida</b>
<b>HLT: Término de alto nivel</b>	<b>(N = 161)</b>	<b>(N = 323)</b>
<b>Término preferido</b>		
Visión borrosa	4 (2,5 %)	4 (1,2 %)
<b>TRASTORNOS AUDITIVOS Y LABERÍNTICOS</b>	<b>10 (6,2 %)</b>	<b>11 (3,4 %)</b>
HLGT: Trastornos del oído externo (excluyendo congénitos)	2 (1,2 %)	0
HLT: Trastornos del oído externo NEC	2 (1,2 %)	0
Impactación de cerumen	2 (1,2 %)	0
HLGT: Trastornos del oído interno y octavo nervio craneal	6 (3,7 %)	7 (2,2 %)
HLT: Signos y síntomas en el oído interno	6 (3,7 %)	6 (1,9 %)
Tinnitus	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
Vértigo	4 (2,5 %)	3 (0,9 %)
<b>TRASTORNOS CARDIACOS</b>	<b>11 (6,8 %)</b>	<b>22 (6,8 %)</b>
HLGT: Arritmias cardiacas	6 (3,7 %)	8 (2,5 %)
HLT: Arritmias supraventriculares	5 (3,1 %)	4 (1,2 %)
Fibrilación atrial	4 (2,5 %)	1 (0,3 %)
HLGT: Signos y síntomas de trastornos cardiacos	1 (0,6 %)	6 (1,9 %)
HLT: Signos y síntomas cardiacos NEC	0	6 (1,9 %)
Palpitaciones	0	6 (1,9 %)
HLGT: Trastornos miocárdicos	2 (1,2 %)	0
HLT: Trastornos miocárdicos NEC	2 (1,2 %)	0
Hipertrofia ventricular izquierda	2 (1,2 %)	0
<b>TRASTORNOS VASCULARES</b>	<b>12 (7,5 %)</b>	<b>26 (8,0 %)</b>
HLGT: Trastornos de hipertensión vascular	9 (5,6 %)	17 (5,3 %)
HLT: Trastornos de hipertensión vascular NEC	9 (5,6 %)	17 (5,3 %)
Hipertensión	9 (5,6 %)	17 (5,3 %)
<b>TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTINALES</b>	<b>27 (16,8 %)</b>	<b>48 (14,9 %)</b>
HLGT: Trastornos bronquiales (excluyendo neoplasmas)	4 (2,5 %)	4 (1,2 %)
HLT: Broncoespasmos y obstrucción	4 (2,5 %)	4 (1,2 %)
Asma	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLGT: Trastornos respiratorios NEC	18 (11,2 %)	40 (12,4 %)
HLT: Anomalías respiratorias	1 (0,6 %)	11 (3,4 %)
Disnea	0	7 (2,2 %)
HLT: Tos y síntomas asociados	11 (6,8 %)	18 (5,6 %)
Tos	11 (6,8 %)	18 (5,6 %)
HLT: Signos y síntomas del tracto respiratorio superior	6 (3,7 %)	13 (4,0 %)
Dolor orofaríngeo	3 (1,9 %)	8 (2,5 %)
HLGT: Trastornos del tracto respiratorio superior (excluyendo infecciones)	6 (3,7 %)	12 (3,7 %)
HLT: Congestión e inflamaciones nasales	2 (1,2 %)	5 (1,5 %)
Congestión nasal	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLT: Trastornos de los senos paranasales (excluyendo infecciones y neoplasmas)	4 (2,5 %)	6 (1,9 %)

**SISTEMA PRIMARIO DE CLASE DE ÓRGANOS**

<b>HLGT: Término del grupo de alto nivel</b>	<b>Placebo</b>	<b>Lixisenatida</b>
<b>HLT: Término de alto nivel</b>	<b>(N = 161)</b>	<b>(N = 323)</b>
<b>Término preferido</b>		
Congestión de los senos nasales	4 (2,5 %)	6 (1,9 %)
<b>TRASTORNOS GASTROINTESTINALES</b>	<b>62 (38,5 %)</b>	<b>156 (48,3 %)</b>
HLGT: Hernias abdominales y otras afecciones de la pared abdominal	4 (2,5 %)	6 (1,9 %)
HLT: Hernias umbilicales	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
Hernia umbilical	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
HLGT: Neoplasmas gastrointestinales benignos	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
HLT: Neoplasmas gastrointestinales benignos (excluyendo la cavidad oral)	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
Pólipo de colon	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
HLGT: Afecciones dentales y gingivales	3 (1,9 %)	11 (3,4 %)
HLT: Trastornos de dolor y sensación dental	3 (1,9 %)	4 (1,2 %)
Dolor de muelas	2 (1,2 %)	4 (1,2 %)
HLGT: Afecciones inflamatorias gastrointestinales	8 (5,0 %)	14 (4,3 %)
HLT: Gastritis (excluyendo la infecciosa)	8 (5,0 %)	9 (2,8 %)
Gastritis	8 (5,0 %)	9 (2,8 %)
HLGT: Afecciones de defecación y motilidad gastrointestinal	27 (16,8 %)	53 (16,4 %)
HLT: Diarrea (excluyendo la infecciosa)	23 (14,3 %)	35 (10,8 %)
Diarrea	23 (14,3 %)	35 (10,8 %)
HLT: Trastornos de hipomotilidad y atónicos gastrointestinales NEC	6 (3,7 %)	21 (6,5 %)
Estreñimiento	4 (2,5 %)	13 (4,0 %)
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	3 (1,9 %)	10 (3,1 %)
HLGT: Signos y síntomas gastrointestinales	42 (26,1 %)	113 (35,0 %)
HLT: Signos y síntomas dispépticos	6 (3,7 %)	6 (1,9 %)
Dispepsia	6 (3,7 %)	5 (1,5 %)
HLT: Flatulencia, hinchazón y distensión	2 (1,2 %)	13 (4,0 %)
Distensión abdominal	1 (0,6 %)	5 (1,5 %)
Flatulencia	1 (0,6 %)	9 (2,8 %)
HLT: Dolores gastrointestinales y abdominales (excluyendo oral y de garganta)	10 (6,2 %)	16 (5,0 %)
Dolor abdominal	6 (3,7 %)	7 (2,2 %)
Dolor abdominal inferior	3 (1,9 %)	2 (0,6 %)
Dolor abdominal superior	3 (1,9 %)	6 (1,9 %)
HLT: Signos y síntomas gastrointestinales NEC	6 (3,7 %)	8 (2,5 %)
Malestar abdominal	5 (3,1 %)	7 (2,2 %)
HLT: Síntomas de náuseas y vómitos	25 (15,5 %)	91 (28,2 %)
Náuseas	22 (13,7 %)	84 (26,0 %)
Vómitos	8 (5,0 %)	26 (8,0 %)
<b>TRASTORNOS DE TEJIDO CUTÁNEO Y SUBCUTÁNEO</b>	<b>21 (13,0 %)</b>	<b>52 (16,1 %)</b>
HLGT: Afecciones epidérmicas y dérmicas	14 (8,7 %)	39 (12,1 %)
HLT: Dermatitis y eczema	6 (3,7 %)	14 (4,3 %)
Dermatitis	2 (1,2 %)	4 (1,2 %)
Dermatitis de contacto	1 (0,6 %)	5 (1,5 %)

**SISTEMA PRIMARIO DE CLASE DE ÓRGANOS**

<b>HLGT: Término del grupo de alto nivel</b>	<b>Placebo</b>	<b>Lixisenatida</b>
<b>HLT: Término de alto nivel</b>	<b>(N = 161)</b>	<b>(N = 323)</b>
<b>Término preferido</b>		
Eczema	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
HLT: Eritemas	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Eritema	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
HLT: Prurito NEC	2 (1,2 %)	9 (2,8 %)
Prurito	2 (1,2 %)	9 (2,8 %)
HLT: Sarpullidos, erupciones y exantemas NEC	3 (1,9 %)	15 (4,6 %)
Sarpullido	3 (1,9 %)	13 (4,0 %)
HLGT: Afecciones de apéndices cutáneos	7 (4,3 %)	9 (2,8 %)
HLT: Alopecias	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Alopecia	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
HLT: Trastornos de glándulas apocrina y ecrina	5 (3,1 %)	4 (1,2 %)
Sarpullido por calor	2 (1,2 %)	0
Hiperhidrosis	3 (1,9 %)	4 (1,2 %)
HLGT: Anomalías vasculares de la piel	0	5 (1,5 %)
HLT: Púrpura y afecciones relacionadas	0	5 (1,5 %)
Equimosis	0	4 (1,2 %)
<b>TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DE TEJIDO CONJUNTIVO</b>	<b>43 (26,7 %)</b>	<b>99 (30,7 %)</b>
HLGT: Trastornos de las articulaciones	17 (10,6 %)	41 (12,7 %)
HLT: Trastornos relacionados con las articulaciones NEC	3 (1,9 %)	4 (1,2 %)
Síndrome del manguito rotador	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLT: Signos y síntomas relacionados con las articulaciones	11 (6,8 %)	25 (7,7 %)
Artralgia	11 (6,8 %)	24 (7,4 %)
HLT: Osteoartropatías	5(3,1 %)	11 (3,4 %)
Osteoartritis	4 (2,5 %)	10(3,1 %)
HLGT: Trastornos musculares	11 (6,8 %)	18 (5,6 %)
HLT: Dolores musculares	3 (1,9 %)	7 (2,2 %)
Mialgia	3 (1,9 %)	6 (1,9 %)
HLT: Signos y síntomas relacionados con los músculos NEC	8 (5,0 %)	9 (2,8 %)
Espasmos musculares	8 (5,0 %)	9 (2,8 %)
HLGT: Deformidades musculoesqueléticas y de tejido conjuntivo (incluyendo trastornos de discos intervertebrales)	4 (2,5 %)	2 (0,6 %)
HLT: Trastornos de discos intervertebrales NEC	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
Protrusión de disco intervertebral	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLGT: Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo NEC	24 (14,9 %)	54 (16,7 %)
HLT: Dolor y malestar musculoesquelético y de tejido conjuntivo	22 (13,7 %)	51 (15,8 %)
Dolor de espalda	14 (8,7 %)	22 (6,8 %)
Dolor de costado	2 (1,2 %)	5 (1,5 %)
Dolor musculoesquelético	4 (2,5 %)	9 (2,8 %)
Dolor de cuello	3 (1,9 %)	4 (1,2 %)
Dolor de extremidad	8 (5,0 %)	15 (4,6 %)
HLT: Signos y síntomas musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo NEC	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)

**SISTEMA PRIMARIO DE CLASE DE ÓRGANOS**

<b>HLGT: Término del grupo de alto nivel</b>	<b>Placebo</b>	<b>Lixisenatida</b>
<b>HLT: Término de alto nivel</b>	<b>(N = 161)</b>	<b>(N = 323)</b>
<b>Término preferido</b>		
Rigidez musculoesquelética	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLGT: Trastornos sinoviales y bursales	2 (1,2 %)	8 (2,5 %)
HLT: Trastornos bursales	1 (0,6 %)	6 (1,9 %)
Bursitis	1 (0,6 %)	6 (1,9 %)
<b>TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS</b>	<b>10 (6,2 %)</b>	<b>24 (7,4 %)</b>
HLGT: Urolitiasis	2 (1,2 %)	8 (2,5 %)
HLT: Litiasis renal	2 (1,2 %)	8 (2,5 %)
Nefrolitiasis	2 (1,2 %)	7 (2,2 %)
<b>TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE ADMINISTRACIÓN</b>	<b>32 (19,9 %)</b>	<b>84 (26,0 %)</b>
HLGT: Reacciones en el sitio de administración	7 (4,3 %)	23 (7,1 %)
HLT: Reacciones en el sitio de inyección	7 (4,3 %)	22 (6,8 %)
Eritema en el sitio de inyección	0	5 (1,5 %)
Hematoma en el sitio de inyección	3 (1,9 %)	8 (2,5 %)
Dolor en el sitio de inyección	4 (2,5 %)	5 (1,5 %)
Prurito en el sitio de inyección	0	4 (1,2 %)
Reacción en el sitio de inyección	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
HLGT: Afecciones de temperatura corporal	3 (1,9 %)	6 (1,9 %)
HLT: Trastornos febriles	2 (1,2 %)	6 (1,9 %)
Pirexia	2 (1,2 %)	6 (1,9 %)
HLGT: Trastornos del sistema general NEC	24 (14,9 %)	65 (20,1 %)
HLT: Afecciones asténicas	5 (3,1 %)	30 (9,3 %)
Astenia	2 (1,2 %)	10 (3,1 %)
Fatiga	3 (1,9 %)	21 (6,5 %)
HLT: Signos y síntomas generales NEC	1 (0,6 %)	7 (2,2 %)
Enfermedad de tipo gripal	0	4 (1,2 %)
HLT: Edema NEC	12 (7,5 %)	23 (7,1 %)
Edema	3 (1,9 %)	6 (1,9 %)
Edema periférico	9 (5,6 %)	17 (5,3 %)
HLT: Dolor y malestar NEC	7 (4,3 %)	11 (3,4 %)
Malestar en el pecho	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Dolor en el pecho no cardiaco	0	5 (1,5 %)
Dolor	5 (3,1 %)	3 (0,9 %)
HLGT: Trastornos tisulares NEC	3 (1,9 %)	2 (0,6 %)
HLT: Afecciones de masas NEC	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
Quiste	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)

## ES 2 550 357 T3

EXÁMENES	20 (12,4 %)	40 (12,4 %)
HLGT: Exámenes endocrinos (incluyendo hormonas sexuales)	7 (4,3 %)	10 (3,1 %)
HLT: Análisis de hormonas APUD, pancreáticas y gastrointestinales	6 (3,7 %)	10 (3,1 %)
Aumento de la calcitonina sanguínea	6 (3,7 %)	10 (3,1 %)
HLGT: Exámenes gastrointestinales	4 (2,5 %)	6 (1,9 %)
HLT: Enzimas digestivas	3 (1,9 %)	6 (1,9 %)
Aumento de amilasa en sangre	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
Aumento de lipasa	3 (1,9 %)	6 (1,9 %)
HLGT: Análisis de lípidos	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
HLT: Análisis de triglicéridos	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
Aumento de triglicéridos en sangre	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
HLGT: Exámenes gaseosos metabólicos, nutricionales y sanguíneos	6 (3,7 %)	7 (2,2 %)
HLT: Análisis de tolerancia a los hidratos de carbono (incluyendo diabetes)	5 (3,1 %)	5 (1,5 %)
Aumento de hemoglobina glucosilada	4 (2,5 %)	4 (1,2 %)
HLGT: Temas de reconocimientos físicos	3 (1,9 %)	7 (2,2 %)
HLT: Procedimientos de reconocimientos físicos	3 (1,9 %)	7 (2,2 %)
Aumento de peso	2 (1,2 %)	5 (1,5 %)
COMPLICACIONES POR LESIÓN, ENVENENAMIENTO Y DEL PROCEDIMIENTO	20 (12,4 %)	60 (18,6 %)
HLGT: Lesiones óseas y de articulaciones	6 (3,7 %)	26 (8,0 %)
HLT: Lesiones de extremidades NEC (incluyendo amputación por traumatismo)	5 (3,1 %)	17 (5,3 %)
Esguince articular	2 (1,2 %)	6 (1,9 %)
Lesión de extremidad	0	9 (2,8 %)
Lesión de menisco	3 (1,9 %)	1 (0,3 %)
HLGT: Lesiones NEC	12 (7,5 %)	41 (12,7 %)
HLT: Lesiones de músculos, tendones y ligamentos	3 (1,9 %)	7 (2,2 %)
Distensión muscular	3 (1,9 %)	4 (1,2 %)
HLT: Lesiones no específicas del sitio NEC	4 (2,5 %)	17 (5,3 %)
Caída	1 (0,6 %)	5 (1,5 %)
Accidente de tráfico	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
HLT: Lesiones específicas del sitio NEC	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
Rotura de piezas dentales	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
HLT: Lesiones cutáneas NEC	5 (3,1 %)	17 (5,3 %)
Contusión	5 (3,1 %)	12 (3,7 %)
Excoriación	0	4 (1,2 %)
PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS Y MÉDICOS	5 (3,1 %)	6 (1,9 %)
HLGT: Procedimientos terapéuticos de cabeza y cuello	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLT: Procedimientos terapéuticos paranasales	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Operación de senos nasales	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
HLGT: Procedimientos terapéuticos vasculares	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLT: Procedimientos terapéuticos arteriales (excluyendo aórtico)	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
Derivación de arteria coronaria	2 (1,2 %)	0

TEAE: Acontecimiento adverso emergente del tratamiento. SOC: Sistema de clase de órganos. HLG: Término del grupo de alto nivel. HLT: Término de alto nivel. PT: Término preferido.

Versión del MedDRA: 14.0.

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

Nota: período de tratamiento de todo el estudio = el tiempo transcurrido desde la primera dosis de la medicación en estudio a doble ciego hasta 3 días después de la administración de la última dosis.

La tabla se clasifica según el orden del SOC acordado a nivel internacional, y por orden alfabético de los HLG, HLT, PT.

Se presenta cualquier SOC con al menos un PT  $\geq$  1 % en al menos un grupo.

**Listado de secuencias**

- 5 <110> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
  - <120> Combinaciones farmacéuticas para su uso en el control glucémico en pacientes de diabetes de tipo 2
  - <130> 51538PEP
  - 10 <140> EP11179149.7
  - <141> 29-8-2011
  - <160> 2
  - 15 <170> PatentIn versión 3.5
  - <210> 1
  - <211> 44
  - <212> PRT
  - 20 < 213> Secuencia artificial
  - <220>
  - <223> Péptido
  - 25 <220>
  - <221> MOD\_RES
  - <222> (44)..(44)
  - <223> AMIDACIÓN, C-terminal
  - 30 <400> 1
- His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu**  
**1 5 10 15**
- Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser**  
**20 25 30**
- Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys**  
**35 40**
- 35 <210> 2
  - <211> 39
  - <212> PRT
  - <213> Secuencia artificial
  - <220>
  - <223> Péptido
  - 40 <220>
  - <221> MOD\_RES
  - <222> (39) ...(39)
  - 45 <223> AMIDACIÓN, C-terminal

ES 2 550 357 T3

<400> 2

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
1 5 10 15  
20 25 30  
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

5

**REIVINDICACIONES**

1. Una combinación farmacéutica para su uso en el control glucémico en pacientes de diabetes de tipo 2, comprendiendo dicha combinación:
  - (a) desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y
  - (b) una glitazona y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además:
  - (c) metformina o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
3. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se prepara para la administración oral.
4. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el paciente de diabetes de tipo 2 es obeso.
5. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el paciente de diabetes de tipo 2 tiene un índice de masa corporal de 30 kg/m<sup>2</sup>.
6. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el paciente de diabetes de tipo 2 es un paciente adulto.
7. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el paciente de diabetes de tipo 2 no recibe un tratamiento para la diabetes.
8. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, en el paciente de diabetes de tipo 2, se ha diagnosticado diabetes mellitus de tipo 2 al menos 1 año o al menos 2 años antes de la aparición de la terapia.
9. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el paciente de diabetes de tipo 2 tiene un valor de HbA<sub>1c</sub> del aproximadamente 7 % al aproximadamente 10 %.
10. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el paciente de diabetes de tipo 2 tiene una concentración de glucosa en plasma en ayunas de al menos 8 mmol/l.
11. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el paciente de diabetes de tipo 2 tiene una concentración de glucosa en plasma postprandial de 2 horas de al menos 10 mmol/l, al menos 12 mmol/l o al menos 14 mmol/l.
12. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el paciente de diabetes de tipo 2 tiene una excursión de glucosa de al menos 2 mmol/l, al menos 3 mmol/l, al menos 4 mmol/l o al menos 5 mmol/l, siendo la excursión de glucosa la diferencia entre la concentración de glucosa en plasma postprandial de 2 horas y la concentración de glucosa en plasma 30 minutos antes de un ensayo de comida.
13. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se prepara para la administración parenteral.
14. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que desPro<sup>36</sup>exendin-4(1-39)-Lys<sub>6</sub>-NH<sub>2</sub> o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se prepara para la administración en una dosis diaria seleccionada del intervalo de 10 µg a 20 µg.
15. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la glitazona o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se prepara para la administración oral.
16. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la glitazona es pioglitazona.



Figura 2

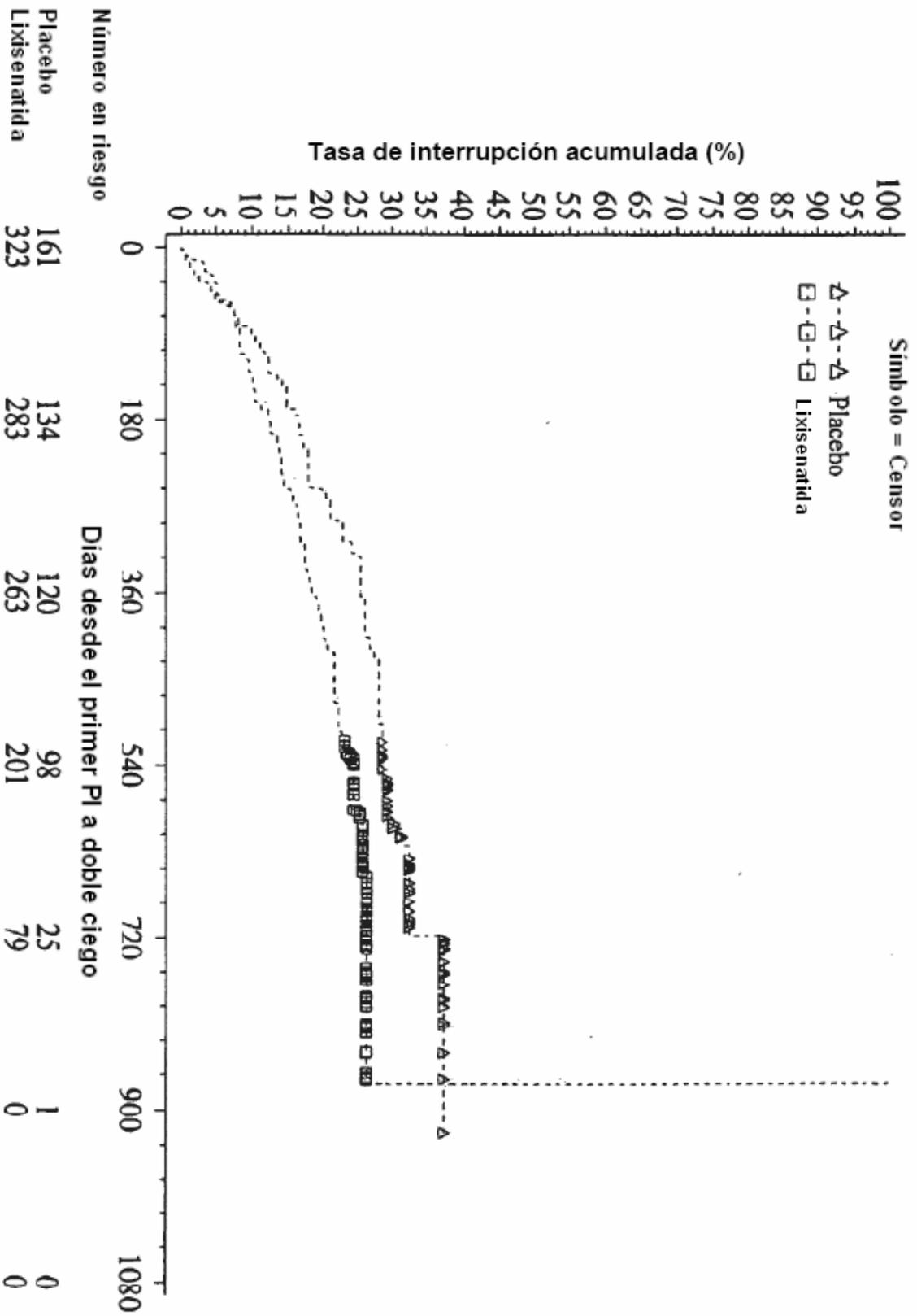


Figura 3

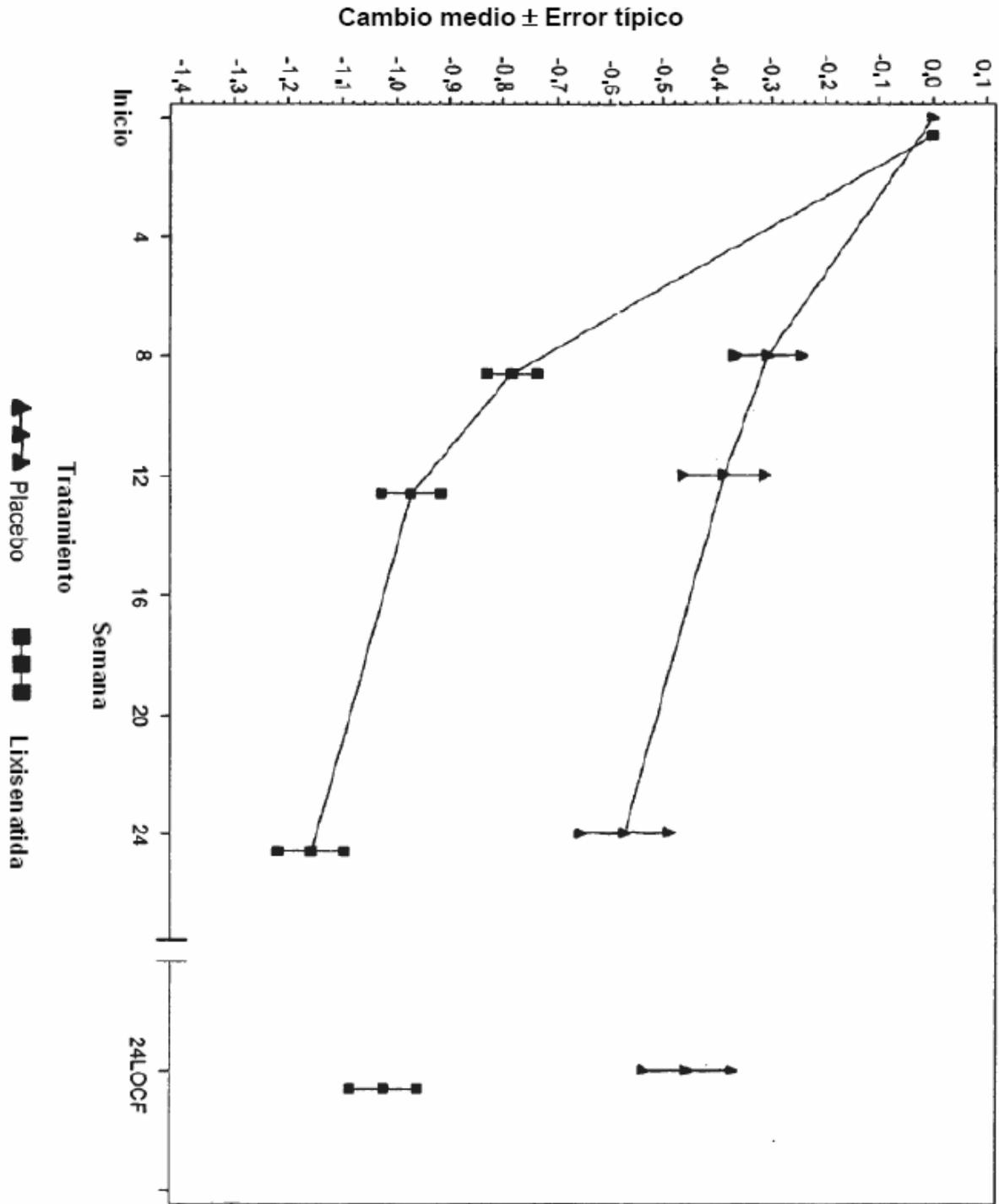


Figura 4

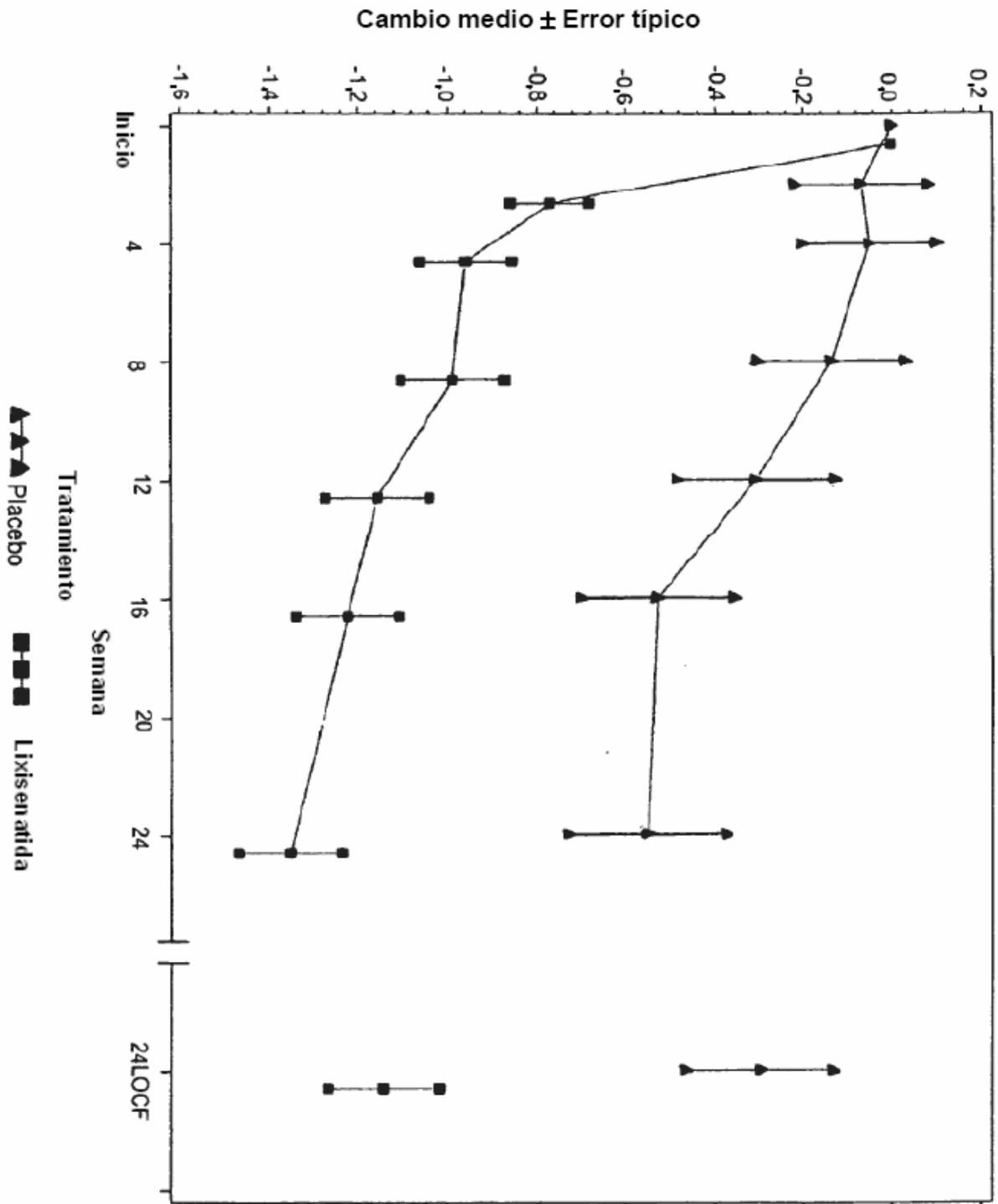


Figura 5

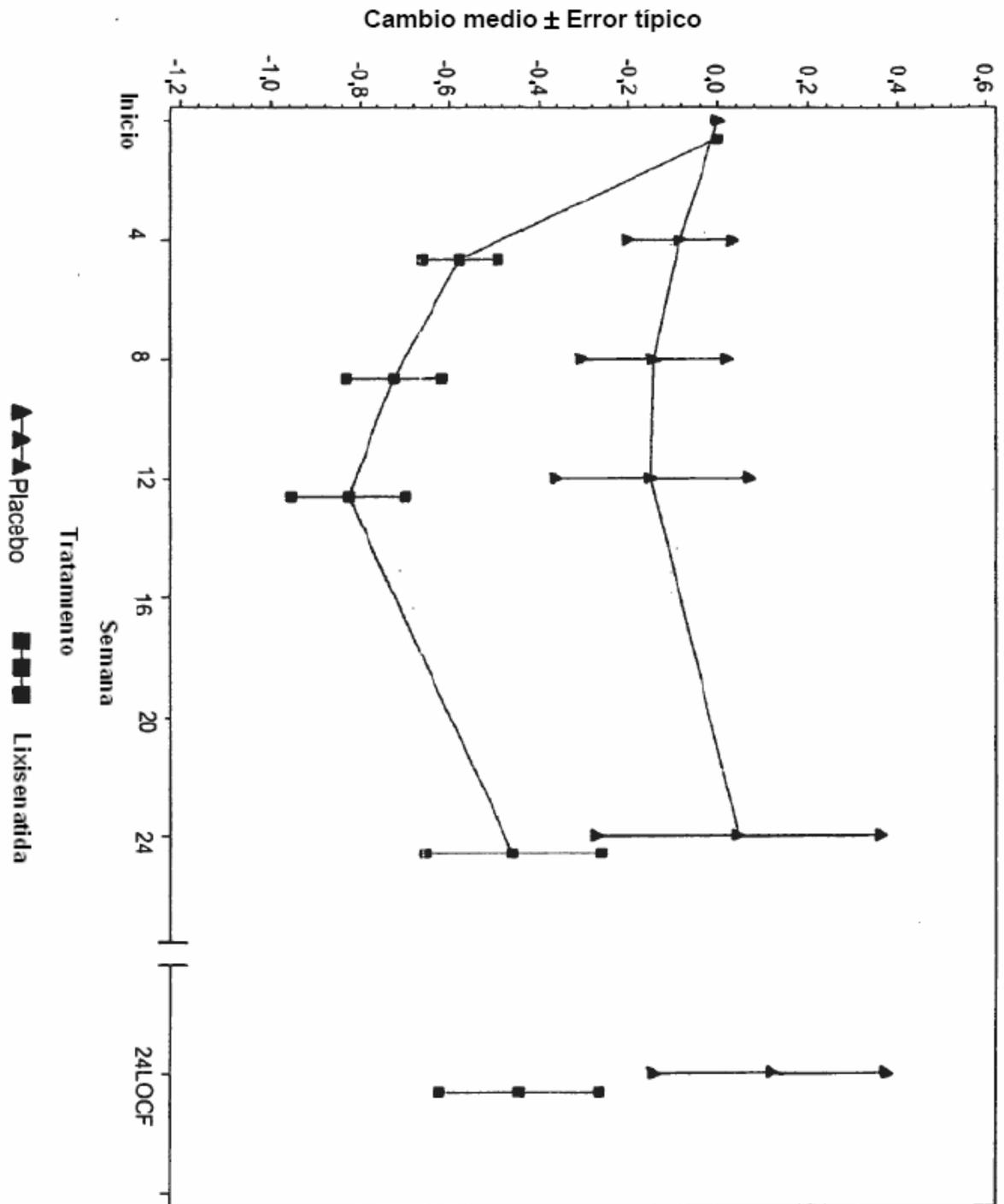


Figura 6

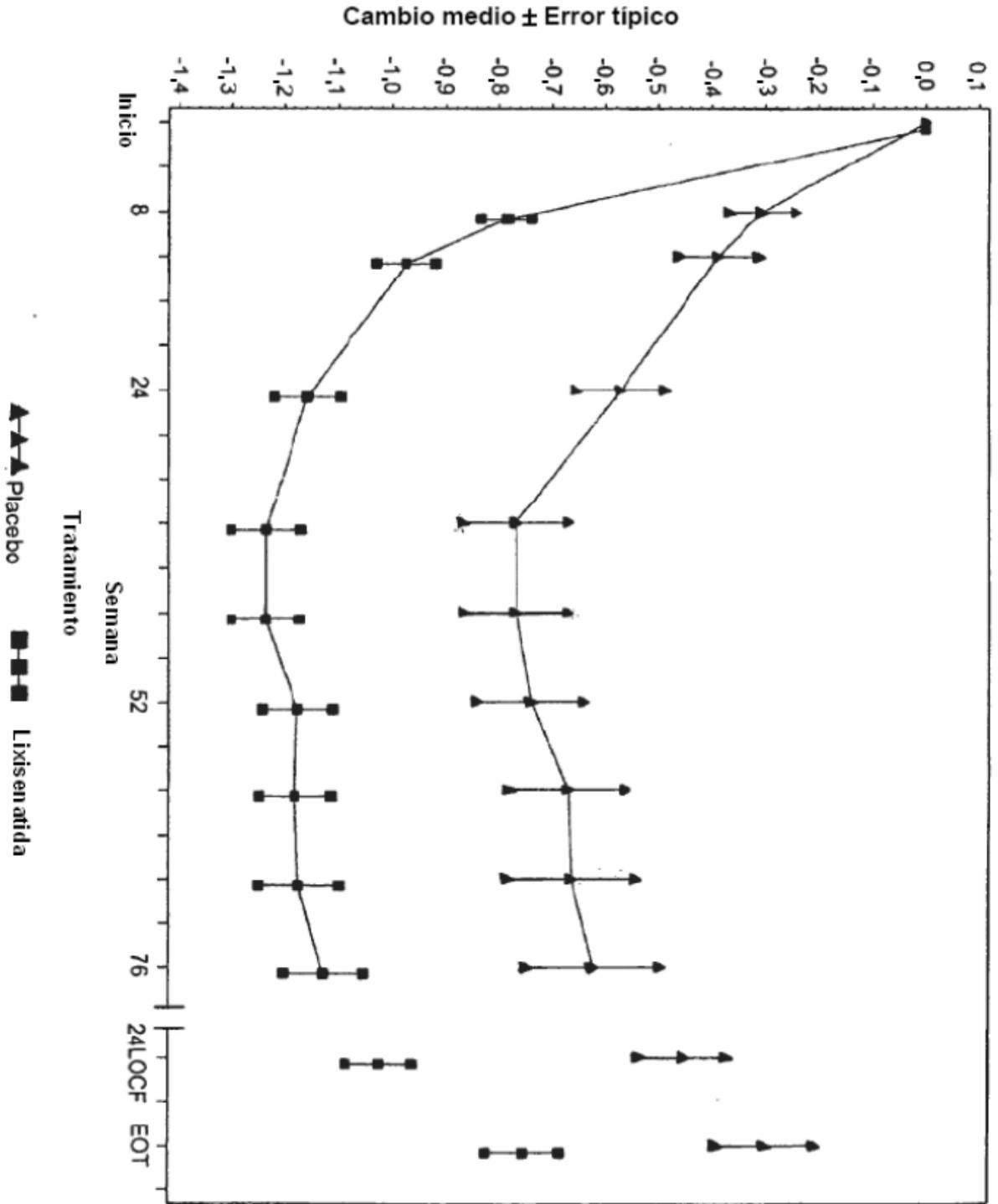


Figura 7

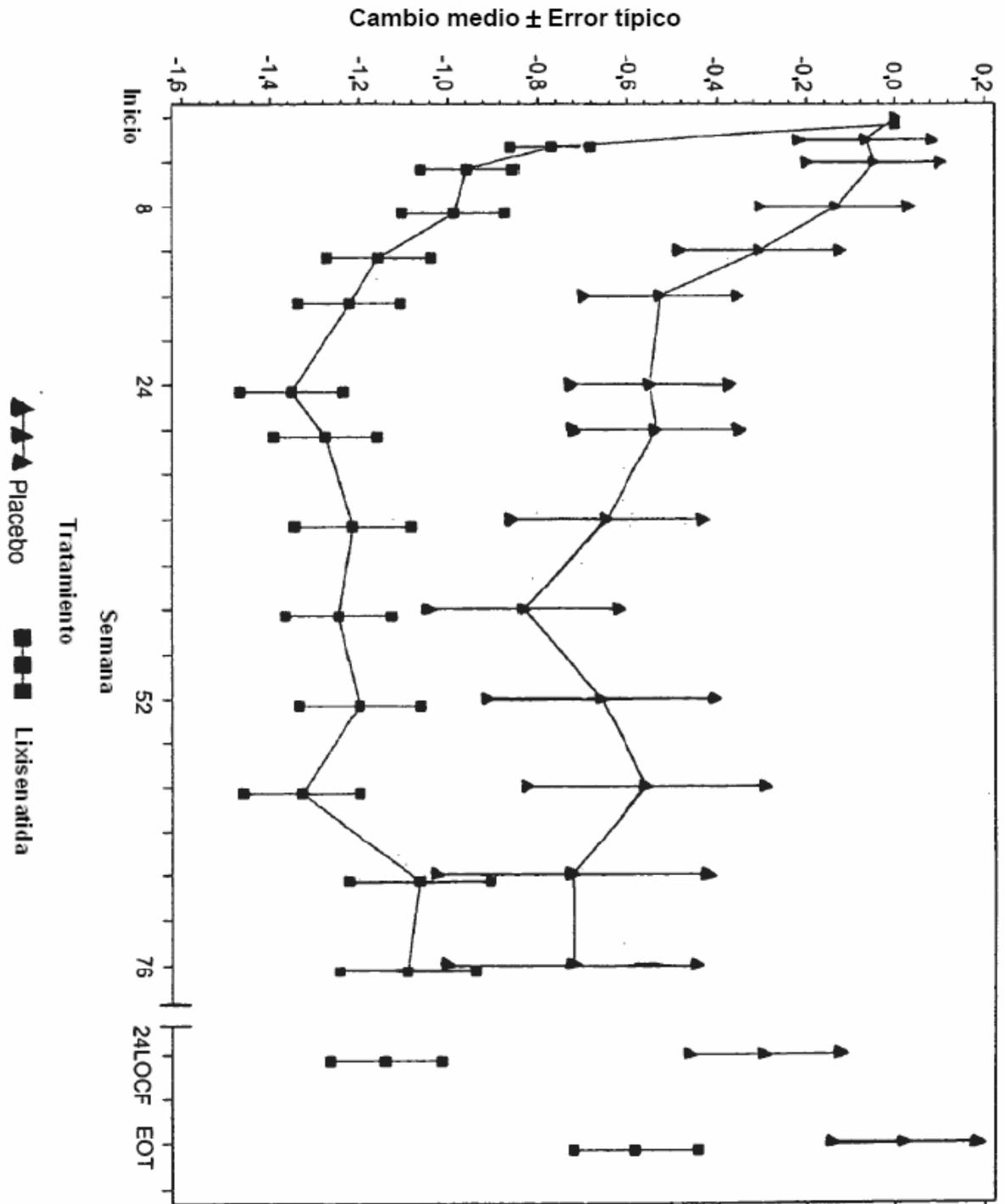


Figura 8

