

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 466**

51 Int. Cl.:

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2012 E 12723132 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2707017**

54 Título: **Lixisenatida y metformina para el tratamiento de la diabetes tipo 2**

30 Prioridad:

13.05.2011 EP 11166120

10.04.2012 EP 12163637

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

18.01.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RUUS, PETER;
SILVESTRE, LOUISE;
MIOSSEC, PATRICK;
PINQUIER, JEAN-LOUIS y
HINCELIN-MERY, AGNES**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 556 466 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

Lixisenatida y metformina para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

5 La materia de la presente invención es una combinación farmacéutica para el uso en la reducción de los niveles de glucagón en pacientes con diabetes tipo 2, comprendiendo dicha combinación (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (b) metformina o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (c) una sulfonilurea, en donde el sujeto que se va a tratar tiene una concentración de glucosa en plasma posprandial a las 2 horas de al menos 14 mmol/l.

10 En una persona sana la liberación de insulina por el páncreas está estrictamente acoplada a la concentración de glucosa en sangre. Un incremento en la glucosa en sangre, como el que aparece después de las comidas, es rápidamente contrarrestado por un incremento respectivo en la secreción de insulina. En condiciones de ayunas, el nivel plasmático de insulina cae hasta un valor basal que es suficiente para asegurar el suministro continuo de glucosa a órganos y tejidos sensibles a insulina y para mantener la producción hepática de glucosa a un nivel bajo por la noche.

15 En contraste con la diabetes tipo 1, generalmente no hay una falta de insulina en la diabetes tipo 2, sino que en muchos casos, particularmente en casos progresivos, el tratamiento con insulina se considera la terapia más adecuada, si se requiere en combinación con fármacos antidiabéticos administrados oralmente.

20 Un incremento del nivel de glucosa en sangre a lo largo de varios años sin síntomas iniciales representa un riesgo significativo para la salud. Se podría observar claramente mediante el estudio DCCT a gran escala en los EE. UU. de A. (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986) que los niveles crónicamente incrementados de glucosa en sangre son una razón importante para el desarrollo de complicaciones de la diabetes. Ejemplos de complicaciones de la diabetes son daños micro- y macrovasculares que posiblemente se manifiestan en retinopatías, nefropatías o neuropatías y conducen a ceguera, insuficiencia renal y la pérdida de extremidades y están acompañados por un incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Así, se puede concluir que una terapia mejorada de la diabetes tiene principalmente como objetivo mantener la glucosa en sangre en el intervalo fisiológico tanto como sea posible.

25 Existe un riesgo particular para los pacientes con sobrepeso que sufren diabetes tipo 2, p. ej. pacientes con un índice masa corporal (IMC) ≥ 30 . En estos pacientes, los riesgos de la diabetes se solapan con los riesgos del sobrepeso, conduciendo, p. ej., a un incremento de enfermedades cardiovasculares en comparación con pacientes con diabetes tipo 2 que tienen un peso normal. Así, es particularmente necesario tratar la diabetes en estos pacientes mientras se reduce el sobrepeso.

30 La metformina es un agente hipoglucémico de biguanida usado en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes mellitus tipo 2) que no responde a una modificación de la dieta. La metformina mejora el control glucémico mejorando la sensibilidad a insulina y disminuyendo la absorción intestinal de glucosa. Habitualmente, la metformina se administra oralmente. Sin embargo, controlar la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes obesos mediante metformina puede ser insuficiente. Así, en estos pacientes, se pueden requerir medidas adicionales para controlar la diabetes mellitus tipo 2.

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

SEQ ID N°: 1: AVE0010 (44 AS)

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

SEQ 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-S-NH₂

45 Las exendinas son un grupo de péptidos que pueden disminuir la concentración de glucosa en sangre. El análogo de exendina desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ se caracteriza por el truncamiento C-terminal de la secuencia de exendina-4 natural. La desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ comprende seis residuos de lisina C-terminales no presentes en la exendina-4.

50 En el contexto de la presente invención, desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ incluye sus sales farmacéuticamente aceptables. El experto en la técnica conoce sales farmacéuticamente aceptables de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ empleada en la presente invención es el acetato.

En el Ejemplo 1 de la presente invención, se demostró en pacientes con diabetes tipo 2 que la lixisenatida (AVE0010) en una terapia complementaria a la metformina mejoraba significativamente el control glucémico:

- La lixisenatida reducía significativamente el $ABC_{0:30-4:30h}$ ($h \cdot mg/dl$) de glucosa en plasma corregida desde la referencia: -227,25 en comparación con -72,83 en el grupo de la liraglutida.
- 5 • La lixisenatida reducía el incremento en la glucosa en plasma después de un desayuno estándar hasta un nivel mucho mayor en comparación con la liraglutida.
- Había una modificación sustancial de la fluctuación de PPG el Día 28 en el grupo de la lixisenatida, con un efecto significativo con niveles de PPG máximos (mg/dl): -70,43 en el grupo de la lixisenatida en comparación con -24,93 en el grupo de la liraglutida con una estimación de diferencia de tratamiento media de -45,50 para la lixisenatida en comparación con la liraglutida. Esta diferencia era estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).
- 10 • El número de pacientes con niveles de glucosa en plasma dos horas después de la comida por debajo de 140 mg/dl después de 4 semanas de tratamiento (Día 28) era superior en el grupo de la lixisenatida.
- Los perfiles de glucosa en plasma de 24 horas para los tratamientos con lixisenatida y liraglutida en Día 28 en comparación con el Día -1 exhibían una reducción global en la glucosa en plasma, con disminuciones en los niveles de glucosa máximos que se producen en respuesta a la ingestión de alimentos.
- 15 • Los niveles medios de HbA1C disminuían en ambos grupos de tratamiento.
- Un ABC disminuida para el nivel de glucagón en plasma era más pronunciada en el grupo de la lixisenatida en comparación con el grupo de la liraglutida.

20 El Ejemplo 2 de la presente invención se refiere al control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 en países asiáticos (China, Malasia, Tailandia y Hong Kong). Estos pacientes no son controlados adecuadamente con metformina y una sulfonilurea solas. Se ha encontrado que en estos pacientes de raza asiática o/y oriental, a la semana 24 del estudio, se podía alcanzar una mejora significativa del control glucémico mediante la combinación de lixisenatida y metformina en comparación con un placebo (metformina sola):

- 25 • La eficacia de la lixisenatida frente al placebo se demostró mediante una disminución significativa en la HbA_{1c} en el grupo de la lixisenatida (-0,83%) en comparación con el grupo del placebo (-0,47%). La diferencia media minimocuadrática frente al placebo es -0,36% (Tabla 10 en el Ejemplo 2). La Tabla 28 demostró un efecto similar en el subgrupo de pacientes chinos.
- 30 • El análisis de pacientes que responden en cuanto a la HbA_{1c} demostró una diferencia de tratamientos estadísticamente significativa entre los grupos de la lixisenatida y el placebo. 32,4% de los pacientes en el grupo de la lixisenatida alcanzaba una $HbA_{1c} \leq 6,5\%$, mientras que en el grupo del placebo, solo 18,1% alcanzaba este valor. 53% de pacientes en el grupo de la lixisenatida alcanzaba una $HbA_{1c} < 7\%$, frente a 38,8% en el grupo del placebo (Tabla 11 en el Ejemplo 2).
- 35 • Para la glucosa en plasma posprandial (PPG, por sus siglas en inglés) a las 2 horas después de una comida estandarizada, el grupo de la lixisenatida demostró una mejora estadísticamente significativa sobre el grupo del placebo con una diferencia media minimocuadrática de -4,28 $mmol/l$ (Tabla 12 en el Ejemplo 2). El análisis de la fluctuación de glucosa mostraba una diferencia media minimocuadrática de -3,99 $mmol/l$ en el grupo de la lixisenatida en comparación con el placebo (Tabla 17 del Ejemplo 2).
- 40 • La diferencia entre grupos en la glucosa en plasma en ayunas (FPG, por sus siglas en inglés) en comparación con el placebo también era estadísticamente significativa para el grupo de la lixisenatida con una diferencia media minimocuadrática de -0,48 $mmol/l$ (Tabla 13 del Ejemplo 2).
- La seguridad global de la combinación de lixisenatida y metformina era satisfactoria en pacientes asiáticos/orientales.

45 Se divulga en la presente memoria una combinación farmacéutica para el uso en el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, comprendiendo dicha combinación

(a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y

(b) metformina o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como se demuestra por los Ejemplos de la presente invención, la combinación que se describe en la presente memoria se puede usar para mejorar el control glucémico. En la presente invención, "mejora del control glucémico" o "control glucémico" se refiere en particular a la mejora de la concentración de glucosa en plasma posprandial, la mejora de la concentración de glucosa en plasma en ayunas o/y la mejora del valor de HbA_{1c}.

5 Un aspecto de la presente invención es una combinación farmacéutica para el uso en la reducción del nivel de glucagón en plasma en pacientes con diabetes tipo 2, comprendiendo dicha combinación

(a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

(b) metformina o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y

(c) una sulfonilurea,

10 en donde el sujeto que se va a tratar tiene una concentración de glucosa en plasma posprandial a las 2 horas de al menos 14 mmol/l.

Como se demostró mediante el Ejemplo 1 de la presente invención, la combinación que se describe en la presente memoria se puede usar para disminuir el nivel de glucagón en plasma.

15 Metformina es el nombre común internacional de la 1,1-dimetilbiguanida (Número del CAS 657-24-9). En la presente invención, el término "metformina" incluye cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la presente invención, la metformina se puede administrar oralmente. El experto conoce formulaciones de metformina adecuadas para el tratamiento de la diabetes tipo 2 mediante administración oral. La metformina se puede administrar a un sujeto que lo necesite, en una cantidad suficiente para inducir un efecto terapéutico. La metformina se puede administrar en una dosis de al menos 1,0 g/día o 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 o/y sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables adecuados.

20

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

25 En la presente invención, los términos "complemento", "tratamiento complementario" y "terapia complementaria" se refieren al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con metformina y desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂. La metformina y la desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ se pueden administrar dentro de un intervalo de tiempo de 24 h. La metformina y la desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ se pueden administrar cada una en una dosificación de una vez al día. La metformina y la desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ se pueden administrar mediante vías de administración diferentes. La metformina se puede administrar oralmente y la desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ se puede administrar parenteralmente.

30

La combinación de la presente invención comprende una sulfonilurea. En la combinación, la sulfonilurea se puede administrar oralmente. El experto conoce formulaciones adecuadas de sulfonilureas. La sulfonilurea se puede administrar en un tratamiento complementario a la combinación de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y metformina, como se describe en la presente memoria.

35

La sulfonilurea se puede seleccionar de glibenclamida, glibenclamida MR, gliclacida, gliclacida LM, glimepirida, glipicida, glipicida XL, gliquidona y tolbutamida. En realizaciones específicas, cualquiera de las sulfonilureas específicas divulgadas en la presente memoria se puede combinar con un aspecto específico de la combinación de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y metformina, como se describe en la presente memoria.

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

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

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

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

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

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

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

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

Una dosis preferida de tolbutamida es ≤ 1.500 mg/día o ≥ 1.500 mg/día.

5 El sujeto que se va a tratar mediante la combinación de la presente invención puede ser un sujeto de raza asiática o/y oriental. En el Ejemplo 2 de la presente invención, se ha encontrado que en pacientes de raza asiática o/y oriental se podría conseguir una mejora significativa del control glucémico mediante la combinación de lixisenatida, metformina y una sulfonilurea en comparación con el placebo (metformina y una sulfonilurea solas).

El sujeto que se va a tratar mediante el medicamento o la combinación de la presente invención puede ser un sujeto que sufre diabetes tipo 2.

10 El sujeto que se va a tratar mediante el medicamento o la combinación de la presente invención que sufre diabetes tipo 2 puede ser un sujeto que sufre diabetes tipo 2 en el que la diabetes tipo 2 no está adecuadamente controlada con metformina sola, por ejemplo con una dosis de al menos 1,0 g/día de metformina o al menos 1,5 g/día de metformina durante 3 meses. En la presente invención, un sujeto cuya diabetes tipo 2 no está adecuadamente controlada puede tener un valor de HbA_{1c} en el intervalo de 7% a 10%.

15 El sujeto que se va a tratar mediante el medicamento o la combinación de la presente invención que sufre diabetes tipo 2 puede ser un sujeto obeso. En la presente invención, un sujeto obeso puede tener un índice de masa corporal de al menos 30 kg/m².

El sujeto que se va a tratar mediante el medicamento o la combinación de la presente invención que sufre diabetes tipo 2 puede tener un peso corporal normal. En la presente invención, un sujeto que tiene un peso corporal normal puede tener un índice de masa corporal en el intervalo de 17 kg/m² a 25 kg/m² o de 17 kg/m² a < 30 kg/m².

20 El sujeto que se va a tratar mediante el medicamento o la combinación de la presente invención puede ser un sujeto adulto. El sujeto puede tener una edad de al menos 18 años o 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 sujeto puede ser menor de 50 años.

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

25 El sujeto que se va a tratar mediante el medicamento o la combinación de la presente invención puede sufrir diabetes mellitus tipo 2 durante al menos 1 año o al menos 2 años. En particular, en el sujeto que se va a tratar, la diabetes mellitus tipo 2 se ha diagnosticado al menos 1 año o al menos 2 años antes del comienzo de la terapia mediante el medicamento o la combinación de la presente invención.

30 El sujeto que se va a tratar puede tener un valor de HbA_{1c} de al menos aproximadamente 8% o al menos aproximadamente 7,5%. El sujeto también puede tener un valor de HbA_{1c} de aproximadamente 7 a aproximadamente 10%. Los ejemplos de la presente invención demuestran que el tratamiento mediante desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ da como resultado una reducción del valor de HbA_{1c} en pacientes con diabetes tipo 2.

35 En otro aspecto más de la presente invención, la combinación que se describe en la presente memoria se puede usar para mejorar el valor de HbA_{1c} en un paciente que sufre diabetes tipo 2. Mejorar el valor de HbA_{1c} significa que el valor de HbA_{1c} se reduce por debajo de 6,5% o 7%, por ejemplo después del tratamiento durante al menos un mes, al menos dos meses o al menos tres meses.

40 También se describe en la presente memoria que la combinación que se describe en la presente memoria se puede usar para mejorar la tolerancia a la glucosa en un paciente que sufre diabetes tipo 2. Mejorar la tolerancia a la glucosa significa que la concentración de glucosa en plasma posprandial es reducida por el agente activo de la presente invención. Reducción significa en particular que la concentración de glucosa en plasma alcance valores normoglucémicos o al menos se aproxime a estos valores.

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

45 El sujeto que se va a tratar tiene una concentración de glucosa en plasma posprandial a las 2 horas de al menos 14 mmol/l. Esta concentración de glucosa en plasma supera las concentraciones normoglucémicas.

50 El sujeto que se va a tratar puede tener una fluctuación 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 fluctuación de glucosa es en particular la diferencia de la concentración de glucosa en plasma posprandial a las 2 horas y la concentración de glucosa en plasma 30 minutos antes de una prueba de comida.

"Posprandial" es un término que es muy conocido para un experto en la técnica de la diabetología. El término "posprandial" describe en particular la fase después de una comida o/y la exposición a glucosa bajo condiciones experimentales. En una persona sana, esta fase se caracteriza por un incremento y la disminución posterior en la

concentración de glucosa en sangre. El término "posprandial" o "fase posprandial" típicamente acaba a las 2 h después de una comida o/y exposición a glucosa.

5 El sujeto que se va a tratar como se divulga en la presente memoria 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.

Se describe en la presente memoria que la combinación que se describe en la presente memoria se puede usar para mejorar (es decir, reducir) la glucosa en plasma en ayunas en un paciente que sufre diabetes tipo 2. La reducción significa en particular que la concentración de glucosa en plasma alcance valores normoglucémicos o al menos se aproxime a estos valores.

10 La combinación de la presente invención se puede usar en el tratamiento de una o más de las indicaciones médicas descritas en la presente memoria, por ejemplo en el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2, o para afecciones asociadas con la diabetes tipo 2, tal como la mejora del control glucémico, la reducción de la concentración de glucosa en plasma en ayunas, para la mejora de la fluctuación de glucosa, la reducción de la concentración de glucosa en plasma posprandial, la mejora de la tolerancia a la glucosa, la mejora del valor de HbA_{1c}, la reducción del nivel de glucagón en plasma, la pérdida de peso o/y la prevención del aumento de peso.

15 En la presente invención, desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y su sal farmacéuticamente aceptable se puede administrar a un sujeto que lo necesite, en una cantidad suficiente para inducir un efecto terapéutico.

En la presente invención, la desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y su sal farmacéuticamente aceptable se puede formular con vehículos, adyuvantes o/y sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables adecuados.

20 El compuesto desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede administrar parenteralmente, p. ej. mediante inyección (tal como mediante inyección intramuscular o subcutánea). Se conocen dispositivos de inyección adecuados, por ejemplo las llamadas "plumas" que comprenden un cartucho que comprende el ingrediente activo, y una aguja para inyección. El compuesto desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede 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.

25 En la presente invención, la desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede administrar en 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. La desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede administrar mediante una inyección al día.

30 En la presente invención, la desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede proporcionar en una composición líquida. El experto conoce composiciones líquidas de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ adecuadas para la administración parenteral. Una composición líquida de la presente invención puede tener un pH ácido o fisiológico. Un pH ácido está preferiblemente en el intervalo de pH 1 - 6,8, pH 3,5 - 6,8 o pH 3,5 - 5. Un pH fisiológico está preferiblemente 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 diluido farmacéuticamente aceptable (típicamente HCl) o una base diluida farmacéuticamente aceptable (típicamente NaOH).

La composición líquida que comprende desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede comprender un conservante adecuado. Un conservante adecuado se puede seleccionar de fenol, m-cresol, alcohol bencílico y éster de ácido p-hidroxibenzoico. Un conservante preferido es el m-cresol.

40 La composición líquida que comprende desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede comprender un agente de tonicidad. Un agente de tonicidad adecuado se puede seleccionar de glicerol, lactosa, sorbitol, manitol, glucosa, NaCl y compuestos que contienen calcio o magnesio tales como CaCl₂. La concentración de glicerol, lactosa, sorbitol, manitol y glucosa puede estar en el intervalo de 100 - 250 mM. La concentración de NaCl puede ser hasta 150 mM. Un agente de tonicidad preferido es el glicerol.

45 La composición líquida que comprende desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede comprender metionina de 0,5 µg/ml a 20 µg/ml, preferiblemente de 1 µg /ml a 5 µg/ml. Preferiblemente, la composición líquida comprende L-metionina.

50 También se describe en la presente memoria un método para la mejora del control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, comprendiendo dicho método administrar desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con metformina, a un sujeto que lo necesite. En particular, se puede administrar la combinación que se describe en la presente memoria. En el método de la presente invención, el sujeto puede ser el sujeto definido en la presente memoria.

55 También se describe en la presente memoria un método para reducir el nivel de glucagón en plasma en pacientes con diabetes tipo 2, comprendiendo dicho método administrar desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con metformina, a un sujeto que lo necesite. En particular, se

puede administrar la combinación que se describe en la presente memoria. En el método de la presente invención, el sujeto puede ser el sujeto definido en la presente memoria.

5 También se describe en la presente memoria el uso de la combinación que se describe en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una indicación médica, como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, la combinación de la presente invención se puede usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2, o para el tratamiento de afecciones asociadas con la diabetes tipo 2, tal como la mejora del control glucémico, la reducción de la concentración de glucosa en plasma en ayunas, para la mejora de la fluctuación de glucosa, la reducción de la concentración de glucosa en plasma posprandial, la mejora del valor de HbA_{1c} o/y la mejora de la tolerancia a la glucosa. La combinación de la presente invención también se puede usar para la fabricación de un medicamento para la reducción del nivel de glucagón en plasma en pacientes con diabetes tipo 2. El medicamento se puede formular como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, el medicamento puede comprender una formulación parenteral de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y una formulación oral de metformina o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables. El medicamento puede comprender además una formulación de una sulfonilurea, como se describe en la presente memoria. En particular, la formulación de la sulfonilurea es una formulación oral.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y figuras.

Leyendas de las figuras

20 Figura 1: Perfil de glucosa en plasma posprandial corregida media (\pm EEM) el Día -1 y el Día 28, mediante tratamiento.

Figura 2: Diseño de estudio en el Ejemplo 1.

Figura 3: Prueba de estimulación con comida – Valores de insulina en plasma (μ UI/ml) el D-1 y el D28.

Figura 4: Prueba de estimulación con comida – Cambio de datos de insulina en plasma (μ UI/ml) desde antes de la comida el Día -1 y el Día 28.

25 Figura 5: Prueba de estimulación con comida – Valores de glucagón (pg/ml) el Día -1 y el Día 28.

Figura 6: Valores de glucosa en plasma (mg/dl) el D-1 y el D28.

Figura 7: diseño de estudio en el Ejemplo 2.

Figura 8: Representación de Kaplan-Meier del tiempo hasta la interrupción del tratamiento debido a cualquier razón – Población aleatorizada.

30 Figura 9: Representación del cambio medio en la HbA_{1c} (%) desde la referencia por visita y a la Semana 24 – población mITT. LOCF = Última observación extrapolada. Nota: El análisis excluía medidas obtenidas después de la introducción de medicación de rescate y/o después del cese del tratamiento más 3 días.

35 Figura 10: Representación del cambio medio en la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) desde la referencia por visita y a la Semana 24 - población mITT. LOCF = Última observación extrapolada. Nota: El análisis excluía medidas obtenidas después de la introducción de medicación de rescate y/o después del cese del tratamiento más 1 día.

Figura 11: Representación del cambio medio en el peso corporal (kg) desde la referencia por visita y a la Semana 24 - población mITT. LOCF = Última observación extrapolada. Nota: El análisis excluía medidas obtenidas después de la introducción de medicación de rescate y/o después del cese del tratamiento más 3 días.

Ejemplos

Ejemplo 1

Título del estudio: Un estudio abierto de grupos paralelos de dos ramas aleatorizado para comparar los efectos de un tratamiento una vez al día de 4 semanas con lixisenatida o liraglutida sobre la glucosa en plasma posprandial en pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente con metformina (PDY10931)	
Centros de estudio: 7 centros en Alemania	
Publicaciones (referencia): Ninguna	
Fase de desarrollo: Fase 2 A	
Objetivos:	
<p>Principal: Investigar los efectos de dosis subcutáneas repetidas de 20 µg de lixisenatida en comparación con 1,8 mg de liraglutida en la reducción de la glucosa en plasma posprandial (PPG) determinada como área bajo la curva de concentración de glucosa en plasma (ABC) después de un desayuno estandarizado al final de un período de tratamiento de 4 semanas en pacientes con diabetes tipo 2</p> <p>Secundario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar los efectos de la lixisenatida en comparación con liraglutida después de un período de tratamiento de 4 semanas en pacientes con diabetes tipo 2: <ul style="list-style-type: none"> - sobre la fluctuación de PPG máxima y sobre los cambios en las concentraciones de insulina, proinsulina, péptido C y glucagón después de un desayuno estandarizado - sobre el perfil de glucosa en plasma a las 24 h - sobre la HbA_{1c} - sobre marcadores de saciedad (obestatina, PYY-36 y oxintomodulina) • Determinar el perfil de seguridad clínico y de laboratorio de lixisenatida y liraglutida a lo largo de un período de 4 semanas en pacientes con diabetes tipo 2 	
Metodología: estudio de grupos paralelos de 2 ramas multicéntrico, abierto, aleatorizado, con dosificación de una vez al día durante un período de tratamiento de 4 semanas (dosis de ajuste 2 semanas y dosis de mantenimiento 2 semanas). Para el diseño del estudio, véase la Figura 1	
Número de pacientes:	Planificados: 120 (60 en cada grupo) Aleatorizados: 148 (77 para la lixisenatida y 71 para la liraglutida) Tratados: 148 (77 para la lixisenatida y 71 para la liraglutida)
Evaluados:	Farmacodinámica: 143 (75 para la lixisenatida y 68 para la liraglutida) Seguridad: 148 (77 para la lixisenatida y 71 para la liraglutida)
Diagnóstico y criterios para la inclusión: Pacientes hombres y mujeres con diabetes mellitus tipo 2 según se define por la OMS (Organización Mundial de la Salud; glucosa en plasma en ayunas ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) o glucosa en plasma posprandial (PPG) a las 2 horas ≥ 11,1 mmol/l (200 mg/dl), diagnosticados al menos 1 año antes de la visita de cribado y no controlados adecuadamente mediante metformina en una dosis de al menos 1,5 g/día durante al menos 3 meses antes del cribado; HbA _{1c} (hemoglobina glicosilada) ≥ 6,5% y ≤ 9% en el cribado	
Producto en fase de investigación: lixisenatida, 100 µg/ml de solución para inyección en un cartucho de vidrio de 3 ml	
Dosis: dosis de ajuste 10 µg; dosis de mantenimiento 20 µg	
Administración: inyección subcutánea una vez al día con un inyector de tipo pluma (OptiClik®), en ayunas	
Número del lote: FRA-01282/40C008 C1005517	

<p>Duración del tratamiento: 10 µg (dosis de ajuste) durante 2 semanas seguido por 20 µg (dosis de mantenimiento) durante 2 semanas</p> <p>Duración de la observación: hasta 7 semanas para cada paciente</p>
<p>Terapia comparativa: liraglutida, solución de 6 mg/ml para inyección en una pluma Victoza® de 3 ml precargada</p>
<p>Dosis: dosis de ajuste de 0,6 mg durante 1 semana seguido por 1,2 mg durante 1 semana; dosis de mantenimiento de 1,8 mg durante 2 semanas</p> <p>Administración: inyección subcutánea una vez al día con la pluma Victoza, en ayunas</p> <p>Número del lote: YP50068</p>
<p>Criterios para la evaluación:</p>
<p>Farmacodinámicos:</p> <p><u>Criterio de valoración primario:</u> El cambio desde la referencia en el área bajo la curva de concentración de glucosa en plasma corregida (es decir, relativa a la concentración de glucosa anterior a la comida)-tiempo calculada usando la regla trapezoidal lineal (GLU-ABC_{0:30-4:30}), determinada a partir de las evaluaciones de glucosa el Día 28 desde el momento del inicio del desayuno estandarizado (30 min. después de la inyección de la medicación de estudio) hasta 4 horas después de la inyección</p> <p><u>Criterios de valoración secundarios:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambio desde la referencia en la fluctuación de glucosa en plasma posprandial (cambio posprandial máximo en la glucosa en plasma) determinado a partir del momento del inicio del desayuno (30 min. después de la inyección de la medicación de estudio) el Día 28 hasta 4 horas más tarde, con relación a la concentración de glucosa en plasma anterior a la comida • Perfil de glucosa en plasma de 24 horas en la referencia y el Día 28/29 • Perfiles de concentración en plasma de proinsulina, insulina, péptido C y glucagón los Días -1/1 y los Días 28/29 • Cambio desde la referencia en el ABC_{0:30-4:30} corregida (es decir, relativa al valor anterior a la comida) para las concentraciones en plasma posprandiales para proinsulina, insulina, péptido C y glucagón determinadas desde el momento del inicio del desayuno estandarizado (30 min. después de la inyección de la medicación de estudio) hasta 4 horas después el Día 28 (perfil de 7 momentos) • Cambio en la relación de proinsulina a insulina desde la referencia hasta el Día 28 • Cambio en la HbA1c desde la referencia hasta el Día 29 • Cambio en los marcadores de saciedad (PYY-36, oxintomodulina y obestatina) desde la referencia de tiempo equivalente hasta el Día 28 <p>Para los criterios de valoración farmacodinámicos, la proinsulina, la insulina y el péptido C se ensayaron en suero mientras que la glucosa, el glucagón, PYY-36, la oxintomodulina y la obestatina se ensayaron en plasma.</p> <p>Seguridad: episodios adversos presentados por el paciente u observados por el investigador; hematología y análisis bioquímico de la sangre estándar; ECG de lectura automática (electrocardiograma), signos vitales</p>

Métodos estadísticos

Farmacodinámica:

La población farmacodinámica primaria era la población por intención de tratar modificada (mITT, por sus siglas en inglés), que incluye todos los pacientes aleatorizados que recibían al menos una dosis de lixisenatida o liraglutida y tenían ambas una evaluación de referencia y al menos 1 evaluación posterior a la referencia de cualquier variable farmacodinámica primaria o secundaria, independientemente del cumplimiento terapéutico del protocolo y los procedimientos del estudio. Todos los parámetros farmacodinámicos continuos, incluyendo el criterio de valoración primario (cambios desde la referencia hasta la Semana 4 en GLU-ABC_{0:30-4:30h}), se analizaron usando un modelo de análisis de varianza (ANOVA) con tratamiento y un centro como efectos fijos y el valor de referencia del parámetro correspondiente como covariable. Las estimaciones de la media (con el correspondiente intervalo de confianza [IC] al 95% bilateral) de comparación entre la lixisenatida y la liraglutida se obtuvieron usando contrastes lineales dentro del marco modélico. La prueba estadística para la variable farmacodinámica primaria era bilateral al nivel α de 0,05.

Seguridad:

Los análisis de seguridad para el período de tratamiento aleatorizado de 4 semanas eran descriptivos y se basaban en la población de seguridad, definida como todos los pacientes aleatorizados y expuestos a al menos 1 dosis de lixisenatida o liraglutida, independientemente de la cantidad de tratamiento administrada. Los pacientes que recibían un tratamiento diferente al dictaminado por aleatorización se analizaron según el tratamiento recibido. El análisis de seguridad se basó en la revisión de los valores individuales (anormalidades clínicamente significativas) y la estadística descriptiva (tablas de resumen y representaciones si es apropiado para ECG y parámetros de signos vitales solamente) mediante tratamiento. Los episodios adversos que surgen del tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) clasificados en clases de sistemas y órganos y términos preferidos se tabularon, a continuación se resumieron por número y porcentaje de pacientes y número de TEAE. Los datos de laboratorio clínico, los signos vitales y los datos de ECG individuales se listaron y se identificaron con respecto a anormalidades potencialmente clínicamente significativas (PCSA, por sus siglas en inglés) y con respecto a los límites de laboratorio clínico inferior y superior. La frecuencia de pacientes con anormalidades y con PCSA se resume para cada tipo de parámetro mediante tratamiento.

Sumario

Un total de 148 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM, por sus siglas en inglés) se aleatorizaron en este estudio, y 144 completaron el tratamiento de 4 semanas, 75 pacientes tratados con lixisenatida y 69 con liraglutida. Cuatro pacientes (2 en cada grupo de tratamiento) se retiraron del estudio debido a TEAE (véase la sección de resultados de Seguridad). La demografía y las características de referencia era similares entre los dos grupos de tratamiento (véase la tabla posterior).

Demografía y características de los pacientes en la población de seguridad de referencia

	Grupo de la lixisenatida	Grupo de la liraglutida
N	77	71
Edad Media (años) [mín.-máx.]	60,5 [44-74]	59,7 [37-74]
Sexo (n, %)		
Hombres	49 (63,6%)	50 (70,4%)
Mujeres	28 (36,4%)	21 (29,6%)
IMC Medio (kg/m ²) [mín.-máx.]	31,23 [23,3-38,2]	31,33 [21,8-38,5]
Duración de la diabetes (años): media [mín.-máx.]	6,71 [1,1-30,8]	6,69 [1,1-25,6]
Duración del tratamiento con metformina (años): media [mín.-máx.]	5,03 [0,3-16,6]	4,67 [0,3-16,8]

Resultados farmacodinámicos:

En este estudio de tratamiento de 4 semanas en pacientes con T2DM, la lixisenatida redujo significativamente la AUC_{0:30-4:30h} (h*mg/dl) de la glucosa en plasma corregida desde la referencia: -227,25 en comparación con -72,83 en el grupo de la liraglutida. La diferencia media estimada entre los dos tratamientos era -154,42 [IC al 95%: -180,30 a -128,54] para lixisenatida frente a liraglutida y era estadísticamente significativa (p < 0,0001) (véase la tabla posterior).

Cambios del AUC_{0:30-4:30h} (h*mg/dl) de la glucosa en plasma después de la comida desde la referencia para el grupo de tratamiento y diferencia de tratamientos

Grupo de tratamiento	N	Media (EEM o EE) ¹			IC al 95% de la diferencia	Valor de p
		AUC _{0:30-4:30h} corregida (referencia) el Día 1	Cambio de AUC _{0:30-4:30h} corregida estimado desde la referencia hasta el Día 28	Diferencia estimada de lixisenatida frente a liraglutida		
Lixisenatida	75	169,41 (9,70)	-227,25 (9,93)	-154,42	(-180,30; -128,54)	<0,0001
Liraglutida	68	183,86 (12,24)	-72,83 (10,30)			

¹ EEM para los valores de referencia y EE para valores estimados del ABC

La lixisenatida reducía el incremento en la glucosa en plasma después de un desayuno estandarizado hasta un grado muy superior en comparación con la liraglutida (véase la Figura 2).

Había una modificación sustancial de la fluctuación de PPG el Día 28 en el grupo de la lixisenatida, con un efecto significativo sobre los niveles de PPG (mg/dl) máximos : -70,43 en el grupo de la lixisenatida en comparación con -24,93 en el grupo de la liraglutida con una estimación de la diferencia de tratamiento media de -45,50 [IC al 95%: -55,21 a -35,80] para la lixisenatida en comparación con la liraglutida. Esta diferencia era estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

El número de pacientes con niveles de glucosa en plasma después de la comida a las dos horas por debajo de 140 mg/dl después de 4 semanas de tratamiento (Día 28) era superior en el grupo de la lixisenatida (52 pacientes [69,3%]) que en el grupo de la liraglutida (20 pacientes [29,4%]).

Los perfiles de glucosa en plasma de 24-horas para los tratamientos con lixisenatida y liraglutida el Día 28 en comparación con el Día -1 exhibían una reducción global en la glucosa en plasma, con disminuciones en los niveles de glucosa máximos que se producen en respuesta a la ingestión de una comida (excepto antes de la cena a T12h30 en el grupo de la lixisenatida).

Los cambios en el perfil de 7 momentos de insulina libre y péptido C después de la prueba de la comida eran diferentes entre los dos grupos de tratamiento. Se observó una disminución en la ABC desde la referencia hasta el Día 28 para insulina libre y péptido C en el grupo de la lixisenatida mientras que se producía un incremento en el grupo de la liraglutida; las diferencias entre los grupos de tratamiento para ambos parámetros eran estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) (véase la tabla posterior). En ambos grupos de tratamiento, el ABC de la proinsulina se disminuyó hasta un grado menor en el grupo de la lixisenatida. La disminución del ABC para el glucagón fue más pronunciada en el grupo de la lixisenatida en comparación con el grupo de la liraglutida.

Cambios del AUC_{0:30-4:30h} desde la referencia para proinsulina, insulina libre, péptido C y glucagón para el grupo de tratamiento y diferencia de tratamientos

Parámetro	Grupo de tratamiento	N	Media (EEM o EE) ¹				
			AUC _{0:30-4:30h} corregida (referencia) el Día 1	Cambio de AUC _{0:30-4:30h} corregida estimado desde la referencia hasta el Día 28	Diferencia estimada de lixisenatida frente a liraglutida	IC al 95% de la diferencia	Valor de p
Proinsulina (μ UI*h/ml)	Lixisenatida	75	5,68 (0,72)	-1,27 (0,55)	1,20	(-0,24; 2,63)	0,1007
	Liraglutida	68	6,54 (0,66)	-2,47 (0,57)			
Insulina libre (μ UI*h/ml)	Lixisenatida	75	99,55 (5,04)	-64,22 (7,07)	-69,56	(-87,98; -51,14)	<0,0001
	Liraglutida	68	93,24 (6,95)	5,34 (7,33)			
Péptido C (ng*h/ml)	Lixisenatida	75	10,61 (0,51)	-5,03 (0,66)	-6,07	(-7,78; -4,35)	<0,0001
	Liraglutida	68	9,99 (0,59)	1,04 (0,68)			
Glucagón (pg*h/ml)	Lixisenatida	75	27,10 (6,99)	-46,71 (7,52)	-21,24	(-41,02; -1,86)	0,032
	Liraglutida	68	16,47 (9,58)	-25,28 (7,77)			

¹ EEM para los valores de referencia y EE para valores estimados del ABC

La relación proinsulina a insulina libre se disminuyó ligeramente el Día 28 antes de la prueba de la comida, con una disminución similar en ambos grupos (el cambio medio antes de la prueba de la comida era -0,07 y -0,06 en los grupos de la lixisenatida y la liraglutida, respectivamente) y se presentaron pocos cambios a lo largo del tiempo después de la prueba de la comida en cualquier grupo y en cada momento.

Los niveles medios de HbA_{1c} disminuyeron en ambos grupos de tratamiento, de 7,20% y 7,41% (referencia) a 6,89% y 6,92% (el Día 29) en los grupos de la lixisenatida y la liraglutida, respectivamente. La diferencia de tratamiento estimada para el cambio desde la referencia era 0,14 (lixisenatida frente a liraglutida, p<0,01).

Resultados de seguridad:

No se produjeron muertes ni SAE durante el estudio. Cuatro (4) pacientes (2 de cada grupo de tratamiento) interrumpieron el estudio debido a TEAE. En el grupo de la lixisenatida, se producía un sarpullido en el punto de inyección (después de la prueba de estimulación el Día 16) un día después de una erupción transitoria provocada por fármaco en un paciente, y apareció una reacción de hipersensibilidad al fármaco el Día 21 en otro paciente. Estas dos reacciones fueron atribuidas a reacciones alérgicas relacionadas con el fármaco por el comité de evaluación de reacciones alérgicas (ARAC, por sus siglas en inglés). En el grupo de la liraglutida, la administración del fármaco de ensayo se detuvo el Día 12 en 2 pacientes debido a diarrea de intensidad fuerte asociada con calambres abdominales y dolor en un paciente (diagnosticado más tarde con enfermedad de Crohn) y debido a náuseas moderadas y dispepsia leve en el otro paciente.

No se presentaban hipoglucemia ni pancreatitis en ningún grupo durante el estudio.

La incidencia de TEAE era inferior en el grupo de la lixisenatida en comparación con el grupo de la liraglutida (58,4% frente a 73,2%), principalmente relacionado con un desequilibrio en la disminución del apetito, en los episodios gastrointestinales (diarrea, distensión abdominal y dolor abdominal superior) y trastornos del sistema nervioso (mareos). Los TEAE más comúnmente presentados (> 10% en un grupo) fueron náuseas, disminución del apetito, cefalea, dispepsia, distensión abdominal y vómitos.

Conclusiones: En este estudio con un período de tratamiento de cuatro semanas con T2DM, se obtuvo una mejora mayor en la fluctuación de PPG con lixisenatida en comparación con liraglutida. Después de un desayuno estandarizado, el AUC_{0:30-4:30h} (h*mg/dl) de la glucosa en plasma se redujo significativamente desde la referencia: -227,25 en el grupo de la lixisenatida en comparación con -72,83 en el grupo de la liraglutida (p < 0,0001). Este efecto reductor de la glucosa en plasma posprandial en pacientes tratados con lixisenatida se asoció a lo largo del mismo espacio de tiempo con una disminución en los niveles de insulina en suero y una disminución en los niveles de glucagón en plasma, que se producían hasta un grado mucho mayor en el grupo de la lixisenatida.

Generalmente, tanto la lixisenatida como la liraglutida eran bien toleradas.

Ejemplo 2

Resumen

- Este Ejemplo describe un estudio multinacional aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado por placebo, de grupos paralelos de 2 ramas, de diseño equilibrado, que compara el tratamiento mediante lixisenatida con placebo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) controlados insuficientemente mediante metformina con o sin sulfonilurea. Es estudio se efectuó en 37 centros de 4 países o zonas (China, Malasia, Tailandia y Hong Kong). El principal objetivo de este estudio fue evaluar los efectos sobre el control glucémico de lixisenatida en comparación con placebo como un tratamiento complementario a la metformina con o sin sulfonilurea en lo relativo a la reducción de HbA_{1c} a lo largo de un período de 24 semanas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM).
- Un total de 391 pacientes se aleatorizó a uno de los dos grupos de tratamiento (196 en el grupo de la lixisenatida y 195 en el grupo del placebo). Un paciente aleatorizado en el grupo de placebo no se expuso al tratamiento del estudio debido a razones personales. En total, 390 pacientes se expusieron a tratamiento con enmascaramiento doble. Las características de referencia demográficas y de los pacientes generalmente eran similares a través de los grupos de tratamiento. De los 390 pacientes, 363 (93,1%) completaron el tratamiento con enmascaramiento doble de 24 semanas (179 pacientes [91,3%] en el grupo de la lixisenatida y 184 pacientes [94,8%] en el grupo del placebo). Dos pacientes (1 paciente [0,5%] en cada grupo) se excluyeron de la población por intención de tratar modificada (mITT) para los análisis de eficacia debido a la falta de datos de eficacia posteriores a la referencia.
- Para los criterios de valoración primarios de HbA_{1c}, se demostró la eficacia de la lixisenatida frente al placebo basándose en el análisis primario especificado previamente de los cambios medios minimocuadráticos (LS, por sus siglas en inglés) desde la referencia hasta la Semana 24 en la HbA_{1c} (-0,83% y -0,47% en los grupos de la lixisenatida y el placebo, respectivamente; diferencia media minimocuadrática frente al placebo = -0,36%; intervalo de confianza [EE] 95%: -0,551,-0,162; valor de p = 0,0004).

El análisis de pacientes que responden en cuanto a la HbA_{1c} (es decir, pacientes con HbA_{1c} ≤ 6,5 o < 7% en la Semana 24) usando el método de Cochran-Mantel Haenszel (CMH) también mostró una diferencia de tratamientos estadísticamente significativa entre los grupos de lixisenatida y placebo (para HbA_{1c} ≤ 6,5%, 32,4% en el grupo de la lixisenatida frente a 18,1% en el grupo del placebo, valor de p = 0,001; para HbA_{1c} < 7%, 53% en el grupo de la lixisenatida frente a 38,8% en el grupo del placebo, valor de p = 0,003).

Para la glucosa en plasma posprandial (PPG) a las dos horas después de una comida estandarizada, el grupo de la lixisenatida demostró una mejora estadísticamente significativa sobre el grupo del placebo con una diferencia media minimocuadrática de 4,28 mmol/l (valor de p < 0,0001). El análisis de la fluctuación de glucosa mostró resultados similares. La diferencia entre grupos en la glucosa en plasma en ayunas (FPG) en comparación con el placebo también era estadísticamente significativa para el grupo de la lixisenatida con una diferencia media minimocuadrática de 0,48 mmol/l (valor de p = 0,0109). Para el peso corporal, se observó una disminución similar de hasta 1,5 kg en ambos grupos de tratamiento y no se observó una diferencia estadísticamente significativa (diferencia media minimocuadrática lixisenatida frente a placebo = 0,27 kg; valor de p = 0,2960). El porcentaje de pacientes que requería terapia de rescate era 3,6% en el grupo de la lixisenatida y 6,7% en el grupo del placebo.

La incidencia de episodios adversos que surgen del tratamiento (TEAE) era superior en el grupo tratado con lixisenatida en comparación con el grupo tratado con placebo (64,3% y 47,4%, respectivamente). Ningún paciente tenía SAE durante el tratamiento que condujeran a la muerte. El número de pacientes con TEAE serios era similar en ambos grupos de tratamiento (3 [1,5%] y 4 [2,1%] en los grupos de la lixisenatida y el placebo, respectivamente). Más pacientes en el grupo de la lixisenatida (11 pacientes [5,6%]) interrumpían el tratamiento debido a TEAE que en el grupo del placebo (3 pacientes [1,5%]), principalmente debido a episodios adversos (AE, por sus siglas en inglés) procedentes de la clase de sistemas y órganos (SOC, por sus siglas en inglés) de trastornos gastrointestinales. El TEAE más comúnmente presentado en el grupo de la lixisenatida eran las náuseas, que son coherentes con el perfil de seguridad conocido de agonistas del receptor de péptido similar a glucagón 1 (GLP-1). Un porcentaje de pacientes superior tenía náuseas en el grupo de tratamiento con lixisenatida en comparación con el grupo de tratamiento con placebo (32 pacientes [16,3%] y 5 pacientes [2,6%], respectivamente). Estos episodios se producían más frecuentemente al principio del estudio. El segundo TEAE más frecuentemente presentado en el grupo tratado con lixisenatida era la hipoglucemia (18 [9,2%] lixisenatida frente a 9 [4,6%] placebo). En total, 16 pacientes [4,1%] tenían episodios de hipoglucemia sintomática según se define en el protocolo: 11 pacientes (5,6%) en el grupo de la lixisenatida y 5 pacientes (2,6%) en el grupo del placebo. Los grados de incidencia de hipoglucemia sintomática con glucosa en sangre < 60 mg/dl eran exactamente iguales en los dos grupos de tratamiento (3 pacientes [1,5%] en cada grupo). Ninguno de los episodios de hipoglucemia sintomática eran serios o graves. Un porcentaje de pacientes superior tenía mareos y vómitos en el grupo de la lixisenatida en comparación con el grupo del placebo (para los mareos, 17 pacientes [8,7%] y 8 pacientes [4,1%], respectivamente; para los vómitos, 15 pacientes [7,7%] y 2 pacientes [1,0%], respectivamente). Un total de 3 pacientes (2 pacientes [1,0%] con lixisenatida y 1 paciente [0,5%] con placebo) tenían TEAE dictaminados como reacciones alérgicas por el comité de valoración de reacciones alérgicas (ARAC), de los que se consideraba que 2 episodios de 2 pacientes (choque anafiláctico y reacción en el punto de inyección) en el grupo de la lixisenatida estaban posiblemente relacionados con el producto en fase de investigación (IP, por sus siglas en inglés). No se presentó ningún paciente con sospechas de pancreatitis o incremento de calcitonina se presentaba en ningún grupo de tratamiento.

En resumen, los resultados del estudio demostraron la eficacia superior del tratamiento con lixisenatida en comparación con placebo en cuanto al control glucémico según se evidencia por el cambio en la HbA_{1c}, la PPG a las 2 horas y la reducción de FPG desde la referencia hasta la Semana 24 y las tasas de pacientes que responden en cuanto a la HbA_{1c} en la Semana 24. La lixisenatida era bien tolerada durante el período de tratamiento de 24 semanas. Las incidencias de TEAE serios eran similares en los grupos de la lixisenatida y el placebo. Un porcentaje de pacientes superior tratado con lixisenatida en comparación con placebo experimentaba hipoglucemia sintomática. Sin embargo, las tasas de incidencia de hipoglucemia sintomática con glucosa en sangre <60 mg/dl eran exactamente iguales en los dos grupos de tratamiento. Se presentaron más frecuentemente náuseas, mareos y vómitos con la lixisenatida que con el placebo. No se observó ningún problema de seguridad específico inesperado durante el experimento. En general, la lixisenatida era bien tolerada y eficaz en comparación con la terapia con placebo en pacientes con T2DM controlados insuficientemente mediante metformina con o sin sulfonilurea.

1 Objetivos

1.1 Objetivo primario

El objetivo primario de este estudio era evaluar los efectos sobre el control glucémico de la lixisenatida en comparación con placebo como un tratamiento complementario a la metformina con o sin sulfonilurea en lo relativo a la reducción de HbA_{1c} a lo largo de un período de 24 semanas en pacientes con T2DM.

1.2 Objetivo(s) secundario(s)

Los objetivos secundarios de este estudio eran:

- Evaluar los efectos de la lixisenatida a lo largo de 24 semanas sobre:
 - El porcentaje de pacientes que alcanzan $HbA_{1c} < 7\%$ o $HbA_{1c} \leq 6,5\%$,
 - La FPG,
 - La PPG a las dos horas y la fluctuación de glucosa durante la prueba de comida estandarizada (aproximadamente 50% de todos los pacientes aleatorizados),
 - El peso corporal,
- Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la lixisenatida
- Evaluar la farmacocinética (PK) de la lixisenatida y el desarrollo de anticuerpos antilixisenatida.

2 Diseño del experimento

10 El estudio era un estudio multinacional, con enmascaramiento doble, aleatorizado, controlado por placebo, de grupos paralelos de 2 ramas, de diseño equilibrado (relación 1:1), con 190 pacientes planificados en cada rama. El estudio era con enmascaramiento doble con respecto a los tratamientos con ingrediente activo y placebo. El volumen del fármaco de estudio (es decir, la dosis de fármaco activo o placebo equivalente durante las fases de ajuste y mantenimiento) no estaba enmascarado.

15 Los pacientes fueron estratificados por HbA_{1c} ($< 8\%$, $\geq 8\%$) y el uso de sulfonilurea (Sí, No) en el cribado. Se planificó que el número de pacientes en cada uno de los estratos de sulfonilurea (con sulfonilurea, sin sulfonilurea) fuera equilibrado.

20 El estudio comprendía 3 períodos: 1) un período de cribado de hasta 3 semanas, que incluían una fase de cribado inicial de hasta 2 semanas y una fase de rodaje con placebo con enmascaramiento único de 1 semana; 2) un período de tratamiento controlado por placebo, con enmascaramiento doble, de 24 semanas; 3) un período de seguimiento de seguridad de 3 días para todos los pacientes después de una interrupción permanente de IP (excepto para pacientes que interrumpían prematuramente el tratamiento de estudio).

25 Se usó en el experimento un régimen de incremento de la dosis de una etapa. Durante el período con enmascaramiento doble, la dosis de partida por inyección era 10 μg de lixisenatida o volumen equivalente de placebo administrados una vez al día (QD) en 1 hora (es decir, de 0 a 60 minutos) antes del desayuno. La dosis por inyección se incrementó después de 2 semanas hasta 20 μg , con tal de que la seguridad y la tolerabilidad no impidieran el incremento de la dosis hasta el nivel de tratamiento buscado de 20 μg /inyección o volumen equivalente de placebo desde la Visita 5 (semana 2) en adelante a lo largo de todo el estudio para todos los pacientes.

30 Para la terapia de fondo, la dosis de metformina se mantuvo estable en su dosis de referencia de al menos 1,0 g/día y no más de 1,5 g/día a lo largo del estudio. En pacientes con sulfonilurea administrada tras la metformina, la dosis de sulfonilurea se disminuyó en de 25% a 50% en la aleatorización a fin de disminuir el riesgo de hipoglucemia en pacientes con una HbA_{1c} de cribado $< 8\%$; en pacientes con $HbA_{1c} \geq 8\%$ en el cribado, la dosis de sulfonilurea se mantuvo estable a su dosis de referencia de al menos la dosis eficaz máxima (es decir, la mitad de la dosis máxima recomendada según la ficha técnica local).

35 Los pacientes que interrumpieron prematuramente el tratamiento de estudio continuaron el estudio hasta la fecha de terminación del estudio programada. Se siguieron según los procedimientos del estudio como se especifica en el protocolo (excepto el seguimiento posterior al tratamiento de 3 días, la prueba de la comida y las evaluaciones farmacocinéticas).

40 La duración del estudio para los pacientes era 27 semanas \pm 10 días (hasta 2 semanas de cribado + 1 semana de rodaje + 24 semanas de tratamiento con enmascaramiento doble + 3 días de seguimiento). Para los detalles, véase la Figura 7.

3 Criterios de valoración primario y secundarios clave

3.1 Criterio de valoración primario

45 La variable de eficacia primaria era el cambio absoluto en la HbA_{1c} desde la referencia hasta la Semana 24, que se definió como: valor de HbA_{1c} en la Semana 24-valor de HbA_{1c} en la referencia.

5 Si un paciente interrumpía permanentemente el tratamiento o recibía terapia de rescate durante el período de tratamiento con enmascaramiento doble de 24 semanas o no tenía valor de HbA_{1c} en la semana 24, la última medida de HbA_{1c} posterior a la referencia durante el período con tratamiento con enmascaramiento doble de 24 semanas se usó como valor de HbA_{1c} a la semana 24 o en caso de rescate el último valor antes del rescate (procedimiento de última observación extrapolada [LOCF]).

3.2 Criterios de valoración secundarios

3.2.1 Criterios de valoración de la eficacia

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

10 *Variables continuas*

- Cambio en la FPG (mmol/l) desde la referencia hasta la Semana 24
- Cambio en la PPG a las 2 horas (mmol/l) después de una comida estandarizada desde la referencia hasta la Semana 24
- 15 • Cambio en la fluctuación de glucosa (PPG-glucosa en plasma a las 2 horas 30 minutos antes de la prueba de la comida antes de la administración del fármaco de ensayo) (mmol/l) después de una prueba de estimulación con comida estandarizada desde la referencia hasta la Semana 24
- Cambio en el peso corporal (kg) desde la referencia hasta la Semana 24

Variables categóricas

- Porcentaje de pacientes con HbA_{1c} < 7% en la Semana 24
- 20 • Porcentaje de pacientes con HbA_{1c} ≤ 6,5% en la Semana 24
- Porcentaje de pacientes que requieren terapia de rescate durante el período de tratamiento con enmascaramiento doble de 24 semanas
- Porcentaje de pacientes con ≥ 5% de pérdida de peso (kg) desde la referencia hasta la Semana 24

3.2.2 Criterios de valoración de seguridad

25 El análisis de seguridad se basó en los TEAE presentados y otra información de seguridad incluyendo hipoglucemia sintomática e hipoglucemia sintomática grave, tolerabilidad local en el punto de inyección, episodios alérgicos (según se dictaminan por el ARAC), sospecha de pancreatitis, incremento de calcitonina, signos vitales, electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones y pruebas de seguridad de laboratorio.

30 También se recogieron episodios cardiovasculares importantes y fueron dictaminados por un comité de dictamen cardiovascular (CAC). Los episodios dictaminados y confirmados por el CAC a partir de este estudio y otros estudios de Fase 3 con lixisenatida se reunieron 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.

4 Suposiciones de cálculo del tamaño de la muestra

35 Los cálculos del tamaño de la muestra se realizaron basándose en la variable de eficacia primaria del cambio absoluto en la HbA_{1c} desde la referencia hasta la Semana 24.

40 Se esperaba que un total de 380 pacientes (190 por rama) proporcionara una potencia de 96% para detectar una diferencia de 0,5% en el cambio absoluto en la HbA_{1c} desde la referencia hasta la Semana 24 entre el grupo de tratamiento con lixisenatida y el grupo del placebo, suponiendo una DE común de 1,3% con una prueba bilateral al nivel de significación de 5%. Los cálculos del tamaño de la muestra se basaron en la prueba de 2 muestras y se realizaron usando nQuery® Advisor 6.01.

5 Métodos estadísticos

5.1 Poblaciones de análisis

5 La población mITT consistía en todos los pacientes aleatorizados que recibían al menos una dosis de IP con enmascaramiento doble, y tenía tanto una evaluación de referencia como al menos una evaluación posterior a la referencia de variables de eficacia, independientemente del cumplimiento terapéutico con el protocolo y los procedimientos del estudio.

La población de seguridad se definió como todos los pacientes aleatorizados que tomaban al menos una dosis de IP con enmascaramiento doble.

5.2 Análisis de eficacia primario

10 La variable de eficacia primaria (cambio en la HbA_{1c} desde la referencia hasta la Semana 24) se analizó usando un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA_{1c} de cribado (< 8,0, ≥ 8,0 %), estratos de aleatorización de uso de sulfonilurea de cribado (Sí, No) y país como efectos fijos y usando el valor de HbA_{1c} de referencia como una covariable. La diferencia entre la lixisenatida y el placebo y el IC al 95% bilateral así como el valor de p se estimaron dentro del marco de ANCOVA.

15 El análisis primario de la variable de eficacia primaria se realizó basándose en la población mITT y las medidas obtenidas durante el período con tratamiento con enmascaramiento doble para variables de la eficacia. El período con tratamiento con enmascaramiento doble para variables de la eficacia excepto las de la prueba de estimulación con comida se definió como el tiempo desde la primera dosis del IP con enmascaramiento doble hasta 3 días (excepto para la FPG por el laboratorio central, que era de hasta 1 día) después de la última dosis de la inyección de IP con enmascaramiento doble, o hasta la introducción de la terapia de rescate, lo que se produjera en primer lugar.
20 El procedimiento de LOCF se usó al tomar esta última medida disponible de HbA_{1c} con tratamiento posterior a la referencia (antes del inicio de la nueva medicación en caso de terapia de rescate) como el valor de HbA_{1c} en la Semana 24.

5.3 Análisis de eficacia secundario

25 El período con tratamiento con enmascaramiento doble para variables de eficacia procedentes de la prueba de estimulación con comida incluyendo PPG y fluctuación de glucosa se definió como el tiempo desde la primera dosis del IP con enmascaramiento doble hasta la fecha de la última dosis de la inyección de IP con enmascaramiento doble, o hasta la introducción de la terapia de rescate, lo que se produjera en primer lugar.

30 Una vez que la variable primaria fuera estadísticamente significativa a $\alpha = 0,05$, se realizó el procedimiento de prueba para probar las siguientes variables de eficacia secundarias mediante el siguiente orden priorizado. Las pruebas se detuvieron tan pronto como un criterio de valoración se encontrara no estadísticamente significativo a $\alpha = 0,05$.

1. Cambio en la PPG a las 2 horas (mmol/l) después de una prueba de comida estandarizada desde la referencia hasta la Semana 24,

35 2. Cambio en la FPG (mmol/l) desde la referencia hasta la Semana 24,

3. Cambio en el peso corporal (kg) desde la referencia hasta la Semana 24,

4. Porcentaje de pacientes que requieren terapia de rescate durante el período de tratamiento con enmascaramiento doble de 24 semanas.

40 Todas las variables de eficacia secundarias continuas en la Semana 24 que se describen en la Sección 3.2.1 se analizaron usando el enfoque similar y un modelo ANCOVA según se describe anteriormente para el análisis primario del criterio de valoración de eficacia primario. Se proporcionaron las estimaciones ajustadas de la diferencia media de tratamientos entre la lixisenatida y el placebo y IC al 95% bilateral.

45 Las siguientes variables de eficacia secundarias categóricas en la Semana 24 se analizaron usando un método de CMH estratificado en estratos de aleatorización (HbA_{1c} de cribado [$<8,0, \geq 8\%$] y uso de sulfonilurea en el cribado [Sí, No]):

- Porcentaje de pacientes con HbA_{1c} < 7,0% en la Semana 24,
- Porcentaje de pacientes con HbA_{1c} ≤ 6,5% en la Semana 24,

- Porcentaje de pacientes que requieren terapia de rescate durante el período de tratamiento con enmascaramiento doble de 24 semanas.

El número y el porcentaje de pacientes con $\geq 5\%$ de pérdida de peso en la Semana 24 fueron presentados por grupos de tratamiento.

5 5.4 Análisis de seguridad

Los análisis de seguridad se basaron principalmente en el período con tratamiento. El período con tratamiento se definió como el tiempo desde la primera dosis de IP con enmascaramiento doble hasta 3 días después de la última dosis de administración de IP independientemente del estado de rescate. El intervalo de 3 días se eligió basándose en la semivida de la lixisenatida (aproximadamente 5 veces la semivida).

10 El resumen de resultados de seguridad (estadística descriptiva o tablas de frecuencia) fue presentado por grupos de tratamiento.

6 Resultados

6.1 Pacientes de estudio

6.1.1 Recuento de pacientes

15 El estudio se efectuó en 37 centros de 4 países o zonas (China, Malasia, Tailandia y Hong Kong). Un total de 655 pacientes se cribó y 391 se aleatorizaron a uno de los dos grupos de tratamiento. La principal razón del fallo de cribado era el valor de HbA_{1c} en la visita de cribado fuera de los intervalos definidos del protocolo (147 pacientes [22,4%]).

20 La Tabla 1 proporciona el número de pacientes incluidos en cada población de análisis. Un paciente aleatorizado (en el grupo del placebo) no se expuso al tratamiento de estudio ya que el paciente se retiró del estudio. Los otros 390 pacientes aleatorizados se expusieron al tratamiento de estudio. Dos pacientes (1 paciente [0,5%] de cada grupo) se excluyeron de la población mITT para el análisis de eficacia debido a ausencia de datos de eficacia posteriores a la referencia.

Tabla 1 Poblaciones de análisis – Población aleatorizada

	Placebo (N=195)	Lixisenatida (N=196)	Total (N=391)
Población aleatorizada	195 (100%)	196 (100%)	391 (100%)
Población de eficacia			
Intención de tratar modificada (mITT)	193 (99,0%)	195 (99,5%)	388 (99,2%)
Población de seguridad	194	196	390

Nota: La población de seguridad se tabula según el tratamiento realmente recibido (según se trata).

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

25

6.1.2 Disposición del estudio

La Tabla 2 proporciona el resumen de la disposición de pacientes para cada grupo de tratamiento. Durante el período con tratamiento, 27 pacientes interrumpieron prematuramente el tratamiento de estudio. El porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento era superior en el grupo de la lixisenatida que en el grupo del placebo (8,7% y 5,1%, respectivamente). La principal razón para la interrupción del tratamiento eran los "episodios adversos" (14 pacientes) con más pacientes en el grupo de la lixisenatida que en el grupo del placebo (11 pacientes [5,6%] y 3 pacientes [1,5%], respectivamente), principalmente debido a AE procedentes de la SOC de trastornos gastrointestinales (**Tabla 20**). El tiempo hasta el comienzo de la interrupción del tratamiento debida a cualquier razón para el período de tratamiento se representa en la Figura 8, que muestra que la interrupción se produjo más frecuentemente al principio del estudio. El Día 181, había 2 pacientes en el grupo de la lixisenatida, 1 de 2 pacientes detuvo el tratamiento y esto fue registrado por el investigador como interrupción del tratamiento de estudio por el investigador.

35

Tabla 2 Disposición de los pacientes - Población aleatorizada

	Placebo (N=195)	Lixisenatida (N=196)
Aleatorizados y no tratados	1 (0,5%)	0
Petición de sujetos para no ser tratados	1 (0,5%)	0
Aleatorizados y no tratados	1 (0,5%)	0
Razón para no ser tratados	1 (0,5%)	0
Episodio adverso	0	0
Falta de eficacia	0	0
Escaso cumplimiento terapéutico del protocolo	0	0
Otras razones	1 (0,5%)	0
Aleatorizados y tratados	194 (99,5%)	196 (100%)
Período de tratamiento con enmascaramiento doble de 24 semanas completado	184 (94,4%)	179 (91,3%)
El tratamiento de estudio no se completó	10 (5,1%)	17 (8,7%)
Petición de sujetos de interrupción del tratamiento	10 (5,1%)	16 (8,2%)
Razón para la interrupción del tratamiento de estudio	10 (5,1%)	17 (8,7%)
Episodio adverso	3 (1,5%)	11 (5,6%)
Falta de eficacia	1 (0,5%)	0
Escaso cumplimiento terapéutico del protocolo	1 (0,5%)	1 (0,5%)
Otras razones	5 (2,6%)	5 (2,6%)
Estado en el último contacto del estudio	195 (100%)	196 (100%)
Vivos	195 (100%)	196 (100%)
Muertos	0	0

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

6.1.3 Demografía y características de referencia

Las características demográficas y de referencia de los pacientes generalmente eran similares entre los dos grupos de tratamiento para la población de seguridad (Tabla 3). En general, la edad media de la población del estudio era 56 años, la HbA_{1c} de cribado mediana era 7,90% y el índice de masa corporal (IMC) mediano era 26,30 kg/m².

Tabla 3 Demografía y características de los pacientes en el cribado o la referencia – Población de seguridad

	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)	Total (N=390)
Edad (años)			
Número	194	196	390
Media (DE)	55,1 (10,5)	54,5 (10,3)	54,8 (10,4)
Mediana	56,0	55,0	56,0
Mín.:Máx.	21 : 83	18 : 75	18 : 83
Grupo de edad (años) [n (%)]			
Número	194	196	390
< 50	53 (27,3%)	58 (29,6%)	111 (28,5%)
≥ 50 a < 65	105 (54,1%)	105 (53,6%)	210 (53,8%)
≥ 65 a < 75	34 (17,5%)	32 (16,3%)	66 (16,9%)
≥ 75	2 (1,0%)	1 (0,5%)	3 (0,8%)
Género [n (%)]			
Número	194	196	390
Hombres	91 (46,9%)	101 (51,5%)	192 (49,2%)
Mujeres	103 (53,1%)	95 (48,5%)	198 (50,8%)
Raza [n (%)]			
Número	194	196	390
Caucasiana/Blanca		0	0
Negra	0	0	0
Asiática/Oriental	194 (100%)	196 (100%)	390 (100%)
Otras	0	0	0
País [n (%)]			

ES 2 556 466 T3

	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)	Total (N=390)
Número	194	196	390
China	180 (92,8%)	178 (90,8%)	358 (91,8%)
Hong Kong	5 (2,6%)	13 (6,6%)	18 (4,6%)
Malasia	8 (4,1%)	5 (2,6%)	13 (3,3%)
Tailandia	1 (0,5%)	0	1 (0,3%)
HbA_{1c} de cribado (%)			
Número	194	196	390
Media (DE)	7,99 (0,68)	8,07 (0,80)	8,03 (0,74)
Mediana	7,90	7,90	7,90
Mín. : Máx.	7,0 : 9,8	7,0 : 9,9	7,0 : 9,9
Estratos de aleatorización de HbA_{1c} de cribado (%) [n (%)]			
Número	194	196	390
< 8	100 (51,5%)	101 (51,5%)	201 (51,5%)
≥ 8	94 (48,5%)	95 (48,5%)	189 (48,5%)
Estratos de aleatorización de uso de sulfonilurea en el cribado [n (%)]			
Número	194	196	390
Sí	87 (44,8%)	89 (45,4%)	176 (45,1%)
No	107 (55,2%)	107 (54,6%)	214 (54,9%)
IMC de referencia (kg/m²)			
Número	194	196	390
Media (DE)	27,08 (3,75)	26,75 (3,86)	26,91 (3,80)
Mediana	26,58	25,96	26,30
Mín. : Máx	20,3 : 40,9	20,2 : 38,9	20,2 : 40,9
Categorías de IMC de referencia (kg/m²) [n (%)]			

	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)	Total (N=390)
Número	194	196	390
< 25	57 (29,4%)	72 (36,7%)	129 (33,1%)
≥ 25 a <30	100 (51,5%)	89 (45,4%)	189 (48,5%)
≥ 30	37 (19,1%)	35 (17,9%)	72 (18,5%)

Categorías de IMC de referencia
(kg/m²) [n (%)]

IMC = Índice de masa corporal.

5 Las características de la enfermedad, incluyendo antecedentes diabéticos, eran generalmente comparables entre los dos grupos de tratamiento (**Tabla 4**). En resumen, la media (DE) de duración de T2DM era 6,64 (4,72) años y la edad media (DE) de inicio de la T2DM era 48,1 (9,8) años. Se presentaron dos pacientes (uno en cada grupo de tratamiento) de la misma zona que recibieron agonista de receptor de GLP-1 previamente debido a la participación en un experimento clínico sobre GLP-1 humano recombinante (rhGLP-1) al menos 8 meses antes de la visita de cribado.

Tabla 4 Características de la enfermedad en el cribado o la referencia – Población de seguridad

	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)	Total (N=390)
Duración de la diabetes (años)			
Número	194	196	390
Media (DE)	6,84 (4,80)	6,45 (4,64)	6,64 (4,72)
Mediana	5,62	5,52	5,58
Mín.:Máx.	0,9 : 21,4	1,0 : 25,7	0,9 : 25,7
Edad al comienzo de la diabetes tipo 2(años)			
Número	194	196	390
Media (DE)	48,3 (10,0)	48,0 (9,6)	48,1 (9,8)
Mediana	49,0	49,0	49,0
Mín.:Máx.	15 : 81	15:69	15 : 81
Antecedentes de diabetes gestacional [n (%)]			
Número (Mujeres)	103	95	198
Sí (Mujeres)	1 (1,0%)	6 (6,3%)	7 (3,5%)
No (Mujeres)	102 (99,0%)	89 (93,7%)	191 (96,5%)
Uso previo de antagonista de receptor de GLP-1 [n (%)]			
Número	194	196	390

ES 2 556 466 T3

	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)	Total (N=390)
Sí	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)
No	193 (99,5%)	195 (99,5%)	388 (99,5%)
Retinopatía diabética [n (%)]			
Número	194	196	390
Sí	6 (3,1%)	8 (4,1%)	14 (3,6%)
No	184 (94,8%)	186 (94,9%)	370 (94,9%)
Desconocido	4 (2,1%)	2 (1,0%)	6 (1,5%)
Neuropatía diabética sensorial o motriz [n (%)]			
Número	194	196	390
Sí	7 (3,6%)	9 (4,6%)	16 (4,1%)
No	186 (95,9%)	184 (93,9%)	370 (94,9%)
Desconocido	1 (0,5%)	3 (1,5%)	4 (1,0%)
Neuropatía diabética autonoma [n (%)]			
Número	194	196	390
Sí	2 (1,0%)	3 (1,5%)	5 (1,3%)
No	190 (97,9%)	192 (98,0%)	382 (97,9%)
Desconocido	2 (1,0%)	1 (0,5%)	3 (0,8%)
Nefropatía diabética [n (%)]			
Número	194	196	390
Sí	30 (15,5%)	26 (13,3%)	56 (14,4%)
Microalbuminuria	30 (15,5%)	24 (12,2%)	54 (13,8%)
Proteinuria evidente	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)
Función renal deteriorada	0	1 (0,5%)	1 (0,3%)
Diálisis o trasplante	0	0	0

	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)	Total (N=390)
No	160 (82,5%)	165 (84,2%)	325 (83,3%)
Desconocido	4 (2,1%)	5 (2,6%)	9 (2,3%)
Relación categorizada albúmina/creatinina en la aleatorización [n (%)]			
Número	194	194	388
<30 µg/mg de creatinina (Normal)	153 (78,9%)	160 (82,5%)	313 (80,7%)
≥30 a <300 µg/mg de creatinina (Microalbuminuria)	40 (20,6%)	33 (17,0%)	73 (18,8%)
≥300 µg/mg de creatinina (Macroalbuminuria)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)
Depuración de creatinina en el cribado (ml/min)			
Número	194	196	390
Media (DE)	113,38 (35,88)	114,27 (36,59)	113,83 (36,20)
Mediana	105,31	109,75	106,63
Mín.:Máx.	51,9: 253,1	32,7: 242,8	32,7 : 253,1
Categorías de depuración de creatinina en el cribado [n /%]			
Número	194	196	390
<30 ml/min (deterioro renal grave)	0	0	0
≥30 - <50 ml/min (deterioro renal moderado)	0	3 (1,5%)	3 (0,8%)
≥50 - ≤80 ml/min (deterioro renal leve)	27 (13,9%)	26 (13,3%)	53 (13,6%)
>80 ml/min (sin deterioro renal)	167 (86,1%)	167 (85,2%)	334 (85,6%)

GLP-1 = Péptido similar a glucagón 1.

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

El uso de un tratamiento de fondo (metformina y/o sulfonilurea) generalmente era similar entre los 2 grupos de tratamiento para la población de seguridad (**Tabla 5** y **Tabla 6**).

Tabla 5 Características de la enfermedad - Metformina en la referencia – Población de seguridad

	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)	Total (N=390)
Duración del tratamiento con metformina (años)			
Número	194	196	390
Media (DE)	3,49 (3,14)	3,98 (3,99)	3,74(3,60)
Mediana	2,70	2,78	2,76
Mín.:Máx.	0,3 : 17,5	0,3 : 22,0	0,3 : 22,0
Dosis diaria de metformina en la referencia (mg)			
Número	194	196	390
Media (DE)	1363,4 (221,9)	1369,9 (219,9)	1366,7 (220,7)
Mediana	1500,0	1500,0	1500,0
Mín.:Máx.	1000 : 1500	1000 : 1500	1000 : 1500
Dosis diaria categorizada de metformina en la referencia (mg) [n (%)]			
Número	194	196	390
<1000	0	0	0
≥1000 - <1250	52 (26,8%)	51 (26,0%)	103 (26,4%)
≥1250 - ≤1500	142 (73,2%)	145 (74,0%)	287 (73,6%)
>1500	0	0	0

En general, aproximadamente la mitad de los pacientes (174 pacientes [44,6%]) recibieron sulfonilurea tras la metformina en la visita de cribado (**Tabla 6**). El porcentaje de "Uso de sulfonilurea en el cribado" en la **Tabla 6** que se registra en un cuaderno de recogida de datos (CRF, por sus siglas en inglés) es diferente de los "Estratos de aleatorización de uso de sulfonilurea en el cribado" recogidos en the Interactive Voice Response System/Interactive Web Based System (IVRS/IWRS) en la **Tabla 3**. Sin embargo, en general, los dos grupos de tratamiento están equilibrados.

5

Tabla 6 Características de la enfermedad - Sulfonilurea en el cribado o la aleatorización – Población de seguridad

	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)	Total (N=390)
Uso de sulfonilurea en el cribado [n (%)]			
Número	194	196	390
Sí	92 (47,4%)	82 (41,8%)	174 (44,6%)
No	102 (52,6%)	114 (58,2%)	216 (55,4%)
Duración del tratamiento con sulfonilurea (años)			
Número	92	82	174
Media (DE)	2,79 (2,97)	3,14 (4,25)	2,95 (3,62)
Mediana	1,79	1,35	1,65
Mín.:Máx.	0,3 : 15,4	0,3 : 22,0	0,3 : 22,0
Sulfonilurea en la aleatorización por INN y formulación [n(%)]			
Número	92	82	174
Glibenclamida	4 (4,3%)	1 (1,2%)	5 (2,9%)
Gliclacida	17 (18,5%)	14 (17,1%)	31 (17,8%)
Gliclacida LM	23 (25,0%)	27 (32,9%)	50 (28,7%)
Glimepirida	30 (32,6%)	24 (29,3%)	54 (31,0%)
Glipicida	5 (5,4%)	6 (7,3%)	11 (6,3%)
Glipicida XL	7 (7,6%)	3 (3,7%)	10 (5,7%)
Gliquidona	6 (6,5%)	7 (8,5%)	13 (7,5%)
Dosis diaria categorizada de sulfonilurea en la aleatorización [n (%)]			
Número	92	82	174
Dosis diaria de SU < 50% de la dosis recomendada máxima según la ficha técnica local	4 (4,3%)	4 (4,9%)	8 (4,6%)
Dosis diaria de SU ≥ 50% a <75% de la dosis recomendada máxima según la ficha técnica local	77 (83,7%)	61 (74,4%)	138 (79,3%)
Dosis diaria de SU ≥ 75% a ≤100% de la dosis recomendada máxima según la ficha técnica local	11 (12,0%)	15 (18,3%)	26 (14,9%)
Dosis diaria de SU > 100% de la dosis recomendada máxima según la ficha técnica local	0	2 (2,4%)	2 (1,1%)

Las variables de eficacia de referencia generalmente eran comparables entre los 2 grupos de tratamiento para la población de seguridad (**Tabla 7**). La población de estudio en los dos grupos estaba bien ajustada con respecto a los parámetros glucémicos de referencia, incluyendo HbA_{1c}, PPG a las 2 horas, FPG y peso corporal.

Tabla 7 Variables de eficacia de referencia - Población de seguridad

	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)	Total (N=390)
HbA_{1c} (%)			
Número	194	196	390
Media (DE)	7,85 (0,71)	7,95 (0,81)	7,90 (0,76)
Mediana	7,75	7,90	7,80
Mín.:Máx.	5,4 : 9,7	5,4 : 10,1	5,4 : 10,1
HbA_{1c} (%)			
Peso (kg)			
Número	194	196	390
Media (DE)	72,74 (13,64)	73,18 (13,93)	72,96 (13,77)
Mediana	71,00	71,00	71,00
Mín.:Máx.	49,0 : 121,0	46,0 : 117,0	46,0 : 121,0
FPG (mmol/l)			
Número	194	196	390
Media (DE)	8,74 (1,83)	8,84 (2,12)	8,79 (1,98)
Mediana	8,41	8,52	8,44
Mín.:Máx.	4,9 : 14,9	4,6 : 16,0	4,6 : 16,0
Glucosa en plasma posprandial a las 2 horas* (mmol/l)			
Número	130	121	251
Media (DE)	17,19 (4,06)	16,07 (3,77)	16,65 (3,95)
Mediana	17,18	16,10	16,82
Mín.:Máx.	7,0 : 28,1	4,7 : 25,7	4,7 : 28,1

	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)	Total (N=390)
Fluctuación de glucosa* (mmol/l)			
Número	130	121	251
Media (DE)	8,14 (3,11)	7,12 (3,21)	7,65 (3,20)
Mediana	8,13	7,38	7,72
Mín.:Máx.	0,4 : 15,9	-8,3 : 13,9	-8,3 : 15,9

FPG = Glucosa en plasma en ayunas

*Para pacientes en zonas seleccionadas en las que se realizó la prueba de estimulación con comida.

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

5 6.1.4 Dosificación y duración

La exposición promedio al tratamiento fue similar entre los dos grupos de tratamiento (159,4 días [22,8 semanas] y 165,5 días [23,6 semanas] para los grupos de la lixisenatida y el placebo, respectivamente) (**Tabla 8**). De 390 pacientes, 325 pacientes (83,3%) tenían 168 +/-5 días de tratamiento de estudio permitidos por protocolo (164 pacientes [83,7%] y 161 pacientes [83,0%] en los grupos de la lixisenatida y el placebo, respectivamente). Un paciente con placebo no registró la última fecha de administración en la página del CRF "Final del tratamiento" y la duración de la exposición se estableció como faltante siguiendo la convención de manejo de datos del plan de análisis estadístico (SAP, por sus siglas en inglés).

Tabla 8 Exposición - Población de seguridad

	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)
Duración acumulativa de la exposición al tratamiento (años-paciente)	87,5	85,6
Duración del tratamiento de estudio (días)		
Número	193	196
Media (DE)	165,5 (26,5)	159,4 (36,6)
Mediana	169,0	169,0
Mín.:Máx.	5 : 212	1 : 181
Duración del tratamiento de estudio por categoría [n (%)]		
Duración faltante	1 (0,5%)	0
1-14 días	3 (1,5%)	4 (2,0%)
15-28 días	2 (1,0%)	5 (2,6%)
29-56 días	0	3 (1,5%)
57-84 días	0	2 (1,0%)
85-168 días	37 (19,1%)	45 (23,0%)
>168 días	151 (77,8%)	137 (69,9%)

	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)
Duración acumulativa del tratamiento de estudio por categoría [n (%)]		
Duración faltante	1 (0,5%)	0
≥ 1 día	193 (99,5%)	196 (100%)
≥ 15 días	190 (97,9%)	192 (98,0%)
≥ 29 días	188 (96,9%)	187 (95,4%)
≥ 57 días	188 (96,9%)	184 (93,9%)
≥ 85 días	188 (96,9%)	182 (92,9%)
≥ 169 días	151 (77,8%)	137 (69,9%)

Duración de la exposición = (fecha de la última inyección de producto en fase de investigación con enmascaramiento doble – fecha de la primera inyección de producto en fase de investigación con enmascaramiento doble) + 1. Más de 90% de los pacientes en los dos grupos de tratamiento recibía la dosis diaria total buscada de 20 µg al final del período de tratamiento con enmascaramiento doble (**Tabla 9**).

5 **Tabla 9 Número (%) de pacientes por dosis diaria total final al final del tratamiento - Población de seguridad**

Dosis final	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)
10 µg	3 (1,5%)	17 (8,7%)
20 µg	191 (98,5%)	179 (91,3%)

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

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

6.2 Eficacia

6.2.1 Criterio de valoración de eficacia primario

10 Análisis principal

El análisis primario especificado previamente demostró que el tratamiento con lixisenatida daba como resultado una disminución estadísticamente significativa en la HbA_{1c} desde la referencia hasta la Semana 24 en comparación con el grupo del placebo (**Tabla 10**). El cambio medio minimocuadrático en la HbA_{1c} era 0,83% para el grupo de la lixisenatida y -0,47% para el grupo del placebo; la diferencia media minimocuadrática frente al placebo era -0,36%, IC al 95%: -0,551%, -0,162%; valor de p = 0,0004. Los pacientes de China demostraron la misma tendencia (**Tabla 28**).

Tabla 10 Cambio medio en la HbA_{1c} (%) desde la referencia hasta la Semana 24 – población mITT

HbA _{1c} (%)	Placebo (N=193)	Lixisenatida (N=195)
Referencia		
Número	188	185
Media (DE)	7,83(0,70)	7,95 (0,81)
Mediana	7,75	7,90
Mín.:Máx.	5,4 : 9,7	5,4 : 10,1
Semana 24 (LOCF)		
Número	188	185
Media (DE)	7,37 (1,03)	7,11 (1,14)
Mediana	7,20	6,90
Mín.:Máx.	5,3:13,8	5,1 : 11,7
Cambio desde la referencia hasta la Semana 24 (LOCF)		
Número	188	185
Media (DE)	-0,46 (0,92)	-0,84 (1,02)
Mediana	-0,50	-0,90
Mín.:Máx.	-2,4 : 5,4	-2,9 : 4,3
Media minimocuadrática (EE) ^a	-0,47 (0,104)	-0,83 (0,102)
Diferencia media minimocuadrática (EE) frente al Placebo ^a	-	-0,36 (0,099)
IC al 95%	-	(-0,551 a -0,162)
valor de p		0,0004

LOCF = Última observación extrapolada.

^a Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA_{1c} de cribado (< 8,0, ≥ 8,0%), estratos de aleatorización del uso de sulfonilurea en el cribado (Sí, No) y país (reunido como China y otros países/zonas) como efectos fijados y valor de HbA_{1c} de referencia como una covariable.

Nota: El análisis incluyó medidas obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en fase de investigación con enmascaramiento doble. Se incluyen pacientes con medidas tanto de referencia como de la Semana 24 (LOCF).

Según se muestra mediante la Figura 9. Las HbA_{1c} en ambos grupos de tratamiento ya habían disminuido a la semana 8 y seguían reducidas durante todo el período de tratamiento.

Análisis secundario

- 5 Los análisis de un paciente que respondía en cuanto a la HbA_{1c} usando el método de CMH también mostraron una diferencia de tratamientos estadísticamente significativa entre los grupos de la lixisenatida y el placebo (**Tabla 11**). A la Semana 24, más de la mitad de los pacientes (53,0%) en el grupo de la lixisenatida había alcanzado HbA_{1c} < 7% en comparación con 38,8% de pacientes en el grupo del placebo (valor de p = 0,0030).

Tabla 11 Número (%) de pacientes con valor de HbA_{1c} ≤ 6,5% o < 7%, respectivamente, a la Semana 24 – Población mITT

HbA _{1c} (%)	Placebo (N=193)	Lixisenatida (N=195)
Número	188	185
≤6,5%	34 (18,1%)	60 (32,4%)
>6,5%	154 (81,9%)	125 (67,6%)
valor de p frente a placebo ^a	-	0,0010
Número	188	185
<7,0%	73 (38,8%)	98 (53,0%)
≥7,0%	115 (61,2%)	87 (47,0%)
valor de p frente a placebo ^a	-	0,0030

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

Nota: El análisis incluía medidas obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en fase de investigación con enmascaramiento doble.

10 6.2.2 Criterios de valoración de eficacia secundarios

Los resultados de la evaluación de PPG a las 2 horas demostraron una mejora estadísticamente significativa desde la referencia hasta la Semana 24 en el grupo de la lixisenatida en comparación con el grupo del placebo (diferencia media minimocuadrática frente a placebo = -4,28 mmol/l; valor de p < 0,0001) (**Tabla 12**). El análisis de la fluctuación de glucosa mostró resultados similares (**Tabla 17**).

15 **Tabla 12 Cambio medio en la glucosa en plasma posprandial a las 2 horas (mmol/l) desde la referencia hasta la Semana 24 en zonas seleccionadas – Población mITT**

Glucosa en plasma posprandial a las 2 horas (mmol/l)	Placebo (N=193)	Lixisenatida (N=195)
Referencia		
Número	116	107
Media (DE)	17,3 (4,16)	16,27 (3,82)
Mediana	17,26	16,54
Mín.:Máx.	7,0: 28,1	4,7 : 25,7

Glucosa en plasma posprandial a las 2 horas (mmol/l)	Placebo (N=193)	Lixisenatida (N=195)
Semana 24 (LOCF)		
Número	116	107
Media (DE)	15,67 (4,13)	10,94 (4,89)
Mediana	15,29	9,60
Mín.:Máx.	6,7 : 33,1	4,0 : 24,3
Cambio desde la referencia hasta la Semana 24 (LOCF)		
Número	116	107
Media (DE)	-1,67 (3,50)	-5,33 (5,37)
Mediana	-1,64	-5,50
Mín.:Máx.	-11,0: 10,9	-18,6 : 8,7
Media minimocuadrática (EE) ^a	-1,33 (0,376)	-5,61 (0,393)
Diferencia media minimocuadrática (EE) frente a placebo ^a	-	-4,28 (0,548)
IC al 95%	-	(-5,359 a -3,201)
valor de p		<.0001

LOCF = Última observación extrapolada.

^a Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA_{1c} de cribado (< 8,0, ≥ 8,0%), estratos de aleatorización de uso de sulfonilurea en el cribado (Sí, No) y país (reunido como China y otros países/zonas) como efectos fijados y valor de glucosa en plasma posprandial a las 2 horas de referencia como una covariable.

Nota: El análisis incluía medidas obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta la fecha de la última dosis de la inyección del producto en fase de investigación con enmascaramiento doble. Se incluyeron pacientes con medidas tanto de referencia como de la Semana 24 (LOCF).

Para la FPG, se observó una mejora estadísticamente significativa desde la referencia hasta la Semana 24 en el grupo de la lixisenatida en comparación con el grupo del placebo (diferencia media minimocuadrática frente a placebo = -0,48 mmol/l; valor de p = 0,0109) (Tabla 13, Figura 10).

Tabla 13 Cambio medio en la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) desde la referencia hasta la Semana 24 – Población mITT

Glucosa en plasma en ayunas (mmol/l)	Placebo (N=193)	Lixisenatida (N=195)
Referencia		
Número	191	190
Media (DE)	8,75 (1,84)	8,83(2,12)
Mediana	8,44	8,52
Mín.:Máx.	4,9: 14,9	4,6: 16,0

Glucosa en plasma en ayunas (mmol/l)	Placebo (N=193)	Lixisenatida (N=195)
Semana 24 (LOCF)		
Número	191	190
Media (DE)	8,60(2,32)	8,17(2,12)
Mediana	8,05	7,66
Mín.:Máx.	4,4 : 22,9	4,4: 18,7
Cambio desde la referencia hasta la Semana 24 (LOCF)		
Número	191	190
Media (DE)	-0,15 (1,81)	-0,66 (2,12)
Mediana	-0,22	-0,64
Mín.:Máx.	-7,2: 8,0	-8,6: 7,1
Media minimocuadrática (EE) ^a	-0,21 (0,200)	-0,69 (0,197)
Diferencia media minimocuadrática (EE) frente a Placebo ^a	-	-0,48 (0,187)
IC al 95%	-	(-0,845 a -0,111)
valor de p		0,0109

LOCF = Última observación extrapolada.

^a Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA_{1c} de cribado (< 8,0, ≥ 8,0%), uso de sulfonilurea en el cribado (Sí, No) y país (reunido como China y otros países/zonas) como efectos fijados y glucosa en plasma en ayunas de referencia como una covariable.

Nota: El análisis incluyó medidas obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 1 día después de la última dosis de la inyección del producto en fase de investigación con enmascaramiento doble. Se incluyeron pacientes con medidas tanto de referencia como de la Semana 24 (LOCF).

La pérdida de peso media minimocuadrática desde la referencia a la Semana 24 era 1,50 kg para los pacientes con lixisenatida y 1,24 kg para los pacientes con placebo (**Tabla 14**, Figura 11). No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento (Diferencia media minimocuadrática frente a placebo = -0,27 kg; valor de p = 0,296). Un número de pacientes ligeramente superior en el grupo de la lixisenatida tenía una pérdida de peso de 5% o más desde la referencia hasta la Semana 24 en comparación con los pacientes con placebo (19,7% y 14,7%, respectivamente) (**Tabla 15**).

5

Tabla 14 Cambio medio en el peso corporal (kg) desde la referencia hasta la Semana 24 – Población mITT

Peso corporal (kg)	Placebo (N=193)	Lixisenatida (N=195)
Referencia		
Número	191	188
Media (DE)	72,94 (13,61)	73,57 (14,03)
Mediana	71,30	72,00
Mín.:Máx.	49,0 : 121,0	46,0:117,0
Semana 24 (LOCF)		
Número	191	188
Media (DE)	71,37 (13,27)	71,72 (13,87)
Mediana	70,00	69,65
Mín.:Máx.	48,0: 120,0	45,6: 108,0
Cambio desde la referencia hasta la Semana 24 (LOCF)		
Número	191	188
Media (DE)	-1,58 (2,57)	-1,85 (2,53)
Mediana	-1,41	-2,00
Mín.:Máx.	-12,0 : 5,0	-15,0:4,0
Media minimocuadrática (EE) ^a	-1,24 (0,273)	-1,50 (0,267)
Diferencia media minimocuadrática (EE) frente a placebo ^a	-	-0,27 (0,257)
IC al 95%	-	(-0,776 a 0,237)
valor de p		0,2960

LOCF = Última observación extrapolada.

^a Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA_{1c} de cribado (< 8,0, ≥ 8,0%), uso de sulfonilurea en el cribado (Sí, No) y país (reunido como China y otros países/zonas) como efectos fijados y peso corporal de referencia como una covariable.

Nota: El análisis incluyó medidas obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en fase de investigación con enmascaramiento doble. Se incluyeron pacientes con medidas tanto de referencia como de la Semana 24 (LOCF)..

Tabla 15 Número (%) de pacientes con pérdida de peso $\geq 5\%$ desde la referencia hasta la Semana 24 – Población mITT

Pérdida de peso	Placebo (N=193)	Lixisenatida (N=195)
Número	191	188
$\geq 5\%$	28 (14,7%)	37 (19,7%)
$< 5\%$	163 (85,3%)	151 (80,3%)

Nota: El análisis incluyó medidas obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en fase de investigación con enmascaramiento doble. Se incluyeron pacientes con medidas tanto de referencia como de la Semana 24 (LOCF)..

El número of pacientes que requerían terapia de rescate en la Semana 24 era de 7 pacientes [3,6%] en el grupo de la lixisenatida en comparación con 13 pacientes [6,7%] en el grupo del placebo (**Tabla 16**).

5 **Tabla 16 Número (%) de pacientes que requerían terapia de rescate durante el período de tratamiento de 24 semanas - Población mITT**

Que requieren terapia de rescate	Placebo (N=193)	Lixisenatida (N=195)
Número	193	195
Sí	13 (6,7%)	7 (3,6%)
No	180 (93,3%)	188 (96,4%)
valor de p frente a placebo ^a	-	0,1580

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

El tratamiento con lixisenatida disminuyó sustancialmente la fluctuación de glucosa en plasma posprandial desde la referencia hasta la Semana 24 en comparación con el tratamiento con placebo (Diferencia media minimocuadrática frente a placebo = -3,99 mmol/l, IC al 95% = -4,969, -3,010).

10 **Tabla 17 Cambio medio en la fluctuación de glucosa desde la referencia hasta la Semana 24 en zonas seleccionadas - Población mITT**

Fluctuación de glucosa (mmol/l)	Placebo (N=193)	Lixisenatida (N=195)
Referencia		
Número	116	106
Media (DE)	8,34 (3,06)	7,24 (3,32)
Mediana	8,24	7,47
Mín.:Máx.	0,4: 15,9	-8,3: 13,9

Fluctuación de glucosa (mmol/l)	Placebo (N=193)	Lixisenatida (N=195)
Semana 24 (LOCF)		
Número	116	106
Media (DE)	7,20 (3,34)	2,76 (4,36)
Mediana	6,99	1,86
Mín.:Máx.	-2,0: 14,6	-6,4: 13,4
Cambio desde la referencia hasta la Semana 24 (LOCF)		
Número	116	106
Media (DE)	-1,14 (2,56)	-4,49 (5,23)
Mediana	-1,05	-4,41
Mín.:Máx.	-9,7 : 5,2	-19,6 : 13,7
Media minimocuadrática (EE) ^a	-0,79 (0,340)	-4,78 (0,356)
Diferencia media minimocuadrática (EE) frente a Placebo ^a	-	-3,99 (0,497)
IC al 95%	-	(-4,969 a -3,010)

LOCF = Última observación extrapolada. Fluctuación de glucosa = glucosa en plasma posprandial a las 2 horas – glucosa en plasma 30 minutos antes de la comida antes de la administración del fármaco de estudio.

^a Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA_{1c} de cribado (< 8,0, ≥ 8,0%), estratos de aleatorización de uso de sulfonilurea en el cribado (Sí, No) y país (reunido como China y otros países/zonas) como efectos fijados y valor de fluctuación de glucosa de referencia como una covariable.

Nota: El análisis incluyó medidas obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta la fecha de la última dosis de la inyección del producto en fase de investigación con enmascaramiento doble. Se incluyeron pacientes con medidas tanto de referencia como de la Semana 24 (LOCF)..

En resumen, los resultados del estudio demostraron la eficacia superior del tratamiento con lixisenatida en comparación con placebo a la Semana 24 en lo que respecta al control glucémico como se evidencia por los cambios en la HbA_{1c}, los pacientes que responden en cuanto a la HbA_{1c}, la PPG a las 2 horas y la reducción de FPG en pacientes con T2DM controlados insuficientemente mediante metformina con o sin sulfonilurea.

6.3 Seguridad

La **Tabla 18** presenta el resumen general de pacientes que tenían TEAE. La **Tabla 19** y la **Tabla 20** resumen TEAE serios y TEAE que conducen a la interrupción del tratamiento por SOC, término del grupo de nivel alto (HLGT, por sus siglas en inglés), término de nivel alto (HLT, por sus siglas en inglés) y término preferido (PT, por sus siglas en inglés).

Según se muestra en la **Tabla 18**, la incidencia de TEAE era superior en el grupo de la lixisenatida en comparación con el grupo del placebo (64,3% y 47,4%, respectivamente). Siete pacientes tenían TEAE serios con un grado de incidencia similar en los grupos de la lixisenatida y el placebo (3 pacientes [1,5%] y 4 pacientes [2,1%], respectivamente). Ningún paciente tenía TEAE serios que condujeran a la muerte. El porcentaje de pacientes con

TEAE que condujeron a interrupción del tratamiento era superior en el grupo de la lixisenatida en comparación con el grupo del placebo (11 pacientes [5,6%] y 3 pacientes [1,5%], respectivamente), lo que estaba relacionado principalmente con un desequilibrio en la SOC de trastornos gastrointestinales (8 pacientes [4,1%] en el grupo de la lixisenatida y 0 pacientes en el grupo del placebo, respectivamente) (**Tabla 20**).

5 La **Tabla 26** del apéndice presenta las incidencias de TEAE durante el período con tratamiento que se produjeron en al menos 1% de pacientes en los dos grupos de tratamiento. Las náuseas eran el TEAE más comúnmente presentado en el grupo de la lixisenatida (32 pacientes [16,3%]) en comparación con el grupo del placebo (5 pacientes [2,6%]). El segundo TEAE más frecuentemente presentado en los pacientes tratados con lixisenatida era la hipoglucemia (18 pacientes [9,2%]), seguido por mareos (17 pacientes [8,7%]) y vómitos (15 pacientes [7,7%]).
10 Los correspondientes números de pacientes (%) en el grupo del placebo eran 9 pacientes (4,6%) para la hipoglucemia, 8 pacientes (4,1%) para los mareos y 2 pacientes (1,0%) para los vómitos.

Durante el período con tratamiento, no se presentó ningún paciente con sospecha de pancreatitis o al menos un valor de lipasa o amilasa ≥ 3 límite superior del intervalo normal (ULN, por sus siglas en inglés) en ningún grupo de tratamiento.

15 **Tabla 18 Visión de conjunto del perfil de episodios adversos: episodios adversos que surgen por el tratamiento durante el período con tratamiento - Población de seguridad**

	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)
Pacientes con cualquier TEAE	92 (47,4%)	126 (64,3%)
Pacientes con cualquier TEAE serio	4 (2,1%)	3 (1,5%)
Pacientes con cualquier TEAE que conduce a la muerte	0	0
Pacientes con cualquier TEAE que conduce a una interrupción permanente del tratamiento	3 (1,5%)	11 (5,6%)

TEAE: Episodio adverso que surge del tratamiento

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

Nota: Período con tratamiento = el tiempo desde la primera dosis de producto en fase de investigación con enmascaramiento doble hasta 3 días después de la última administración de la dosis.

20 Tres pacientes en el grupo de la lixisenatida experimentaron al menos un episodio adverso serio (SAE) durante el período con tratamiento (**Tabla 19**), de los cuales un paciente fue presentado con 3 episodios (choque anafiláctico, infarto de miocardio agudo e infarto lagunar) después de la primera inyección de lixisenatida e interrumpió el tratamiento permanentemente; un paciente experimentó infarto cerebral (día 80 de tratamiento) que condujo a la interrupción del tratamiento; un paciente experimentó dolor abdominal con hospitalización (día 13 de tratamiento), que no condujo a una interrupción del tratamiento. Se presentó un total de 4 SAE en 4 pacientes en el grupo del placebo durante el período con tratamiento (hipertensión, función hepática anormal, prostatitis e hiperplasia prostática benigna, respectivamente). Ninguno de los 4 episodios estaban relacionados con el IP y condujeron a una
25 interrupción permanente del tratamiento de estudio.

Choque anafiláctico, infarto de miocardio agudo, infarto lagunar (156029017):

30 Un paciente de T2DM varón de 66 años de edad con antecedentes de hipertensión, dislipidemia y sin antecedentes alérgicos experimentó síntomas de tipo alérgico 10 minutos después de la primera dosis de IP, con la aparición de picazón en la piel, un sarpullido y rubefacción en todo el cuerpo. Diez minutos más tarde, su presión sanguínea disminuyó hasta 60/40 mm Hg (con un valor de glucosa 10,2 mmol/l) y se producía choque alérgico a medida que el paciente quedaba inconsciente y su respiración se hacía lenta y superficial. El paciente fue hospitalizado y tratado con dexametasona, prometacina y dopamina: Se recuperó del choque alérgico después de aproximadamente 1 hora y se recuperó de la reacción alérgica aproximadamente 6 horas más tarde. Basándose en el ECG y las enzimas cardíacas probadas el mismo día, fue diagnosticado de infarto de miocardio agudo sin síntomas isquémicos. Su
35 estado fue estable después de recibir un tratamiento corrector con clopidogrel, aspirina, heparina de bajo peso molecular, metoprolol y fosfato de creatina. El tratamiento de estudio se interrumpió debido al choque anafiláctico y el infarto de miocardio agudo. Seis días después de la interrupción permanente del IP, una exploración de diagnóstico por imagen de resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) del cerebro mostró infarto cerebral lagunar (se dictaminó por el CAC que no era una apoplejía). Dos semanas más tarde, el paciente se recuperó y fue
40 dado de alta. No hubo efectos residuales después del infarto lagunar. El caso fue desenmascarado por Sanofi (Pharmacovigilance) y el paciente había recibido lixisenatida. El investigador determinó que los episodios de choque

anafiláctico e infarto de miocardio estaban relacionados con el producto en fase de investigación y el infarto lagunar no estaba relacionado con el IP.

Infarto cerebral (156015018):

5 Un paciente de T2DM varón de 63 años de edad con antecedentes de hipertensión y dislipidemia se aleatorizó al grupo de tratamiento de lixisenatida y experimentó múltiples infartos cerebrales leves durante el tratamiento de estudio (Día 80). El tratamiento de estudio se interrumpió. Cuatro días más tarde, fue hospitalizado debido a debilidad en el lado derecho. Una exploración por MRI del cerebro reveló un infarto protuberancial, múltiples infartos cerebrales, una señal anormal en la región frontal-temporal izquierda, leucoaraiosis y aterosclerosis. Diez días más tarde, fue dado de alta en estado estable después de un tratamiento corrector (no especificado). Sin embargo, el
10 paciente fue hospitalizado de nuevo debido a debilidad en el lado derecho del cuerpo 9 días más tarde. Un segundo MRI del cerebro reveló un infarto protuberancial, múltiples infartos cerebrales, atrofia cerebral ligera, leucoaraiosis y una señal anormal procedente del lóbulo frontal izquierdo que se consideró que era aterosclerosis. Doce días más tarde, se determinó que el paciente estaba esencialmente recuperado y fue dado de alta después de recibir una terapia correctora con terapias antiplaquetaria y antihipertensiva. Fue dictaminado positivamente por el CAC que el episodio era una apoplejía isquémica no letal. El investigador determinó que el infarto cerebral no estaba relacionado con el producto en fase de investigación.
15

Dolor abdominal (156008020):

20 Una paciente de T2DM de 65 años de edad con antecedentes médicos importantes de cáncer de mama, fibromas uterinos, hipertensión, dislipidemia, angina de pecho, obesidad, hiperuricemia y antecedentes de alergia a la penicilina y alimentarias se aleatorizó al grupo de tratamiento de lixisenatida. Desarrolló un dolor abdominal con distensión moderado 7 días después de la primera dosis de IP. Fue hospitalizada 5 días más tarde para la evaluación adicional y el diagnóstico del dolor abdominal. El tratamiento de estudio se interrumpió. Aproximadamente once días más tarde, la paciente se recuperó y fue dada de alta sin tratamiento corrector. No hay información adicional disponible. El diagnóstico de ingreso era todavía dolor abdominal. El investigador determinó
25 que el episodio de dolor abdominal estaba relacionado con el producto en fase de investigación.

Hipertensión (156007024):

30 Una paciente de T2DM de 63 años de edad con antecedentes de obesidad, hipertensión, dislipidemia, isquemia de miocardio y colelitiasis se aleatorizó al grupo de tratamiento de placebo. Experimentó hipertensión moderada, elevándose su presión sanguínea hasta 200/100 mm Hg durante el tratamiento de estudio (Día 106). El tratamiento de estudio se interrumpió. Fue hospitalizada y recibió tratamiento corrector con felodipino, losartán, metoprolol y simvastatina. Su presión sanguínea se normalizó en 3 días y fue dada de alta 8 días más tarde. El investigador determinó que el episodio no estaba relacionado con el producto en fase de investigación.

Función hepática anormal (156030011):

35 Un paciente de T2DM varón de 55 años de edad con antecedentes de hígado graso y dislipidemia se aleatorizó al grupo de tratamiento de placebo. Desarrolló una disfunción hepática médicamente significativa grave durante el tratamiento de estudio (Día 86). Las pruebas de la función hepática (LFT, por sus siglas en inglés) en la Visita 9 revelaron una glutamato piruvato transaminasa sérica (SGPT) 571 U/l (normal: 6-41 U/l), transaminasa glutámico-oxaloacética sérica (SGOT) 218 U/l (normal: 9-34 U/l) y gammaglutamil transferasa (GGT) 291 U/l (normal: 11-52 U/l). El paciente solo sentía modorra sin náuseas o vómitos. Bebía alcohol sólo ocasionalmente y el hígado graso estaba bien controlado. El paciente había recibido tanto metronidazol como medicina china tradicional para el tratamiento de la periodontitis, que se estaban usando en el momento de la disfunción hepática. El tratamiento de estudio se detuvo temporalmente durante 1 semana y el paciente recibió tratamiento corrector con glicirricinato diamónico. Las LFT de cribado del paciente eran normales. En la visita de aleatorización, la SGPT se había elevado hasta 94 U/l, la SGOT era 41 U/l y la GGT era 298 U/l. Veintiún días más tarde, las LFT del paciente eran
40 aproximadamente normales. El tratamiento de estudio se reanudó 6 días más tarde. El investigador determinó que el episodio no estaba relacionado con el producto en fase de investigación.
45

Prostatitis (156015007):

50 Un paciente de T2DM varón de 62 años con antecedentes de hipertensión y prostatitis se aleatorizó al grupo de tratamiento de placebo. Fue hospitalizado el Día de estudio 97 de tratamiento debido a distensión abdominal leve que había comenzado hacía medio año. El tratamiento de estudio se continuó. El tratamiento corrector incluyó aztreonam y medicina china tradicional. Los síntomas del paciente mejoraron y fue dado de alta 11 días más tarde con el diagnóstico de prostatitis crónica. El investigador determinó que el episodio no estaba relacionado con el producto en fase de investigación.

Hiperplasia prostática benigna (156008016):

5 Un paciente de T2DM varón de 60 años con antecedentes de hipertensión y dislipidemia se aleatorizó al grupo de tratamiento de placebo. Experimentó hiperplasia prostática moderada durante el tratamiento de estudio (Día 52). Los síntomas se caracterizaron por la frecuencia de micción, retención urinaria (durante 3 días) y dificultad urinaria que había empeorado durante 1 año. El tratamiento de estudio se continuó. Fue hospitalizado y 8 días más tarde se sometió a dilatación uretral y una resección transuretral de la próstata. Posoperatoriamente, recibió medicaciones antiinflamatorias. Once días más tarde, el paciente fue dado de alta en un estado estable. El investigador determinó que el episodio no estaba relacionado con el producto en fase de investigación.

Tabla 19 Número (%) de pacientes que experimentaron TEAE serios presentados por SOC primaria, HLGT, HLT y PT - Población de seguridad

CLASE DE SISTEMAS Y ORGANOS PRIMARIA		
HLGT: Término de grupo de nivel alto		
HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=194)	(N=196)
Cualquier clase	4 (2,1%)	3 (1,5%)
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNITARIO	0	1 (0,5%)
HLGT: Afecciones alérgicas	0	1 (0,5%)
HLT: Respuestas anafilácticas	0	1 (0,5%)
Choque anafiláctico	0	1 (0,5%)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	0	1 (0,5%)
HLGT: Trastornos vasculares del sistema nervioso central	0	1 (0,5%)
HLT: Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	0	1 (0,5%)
Infarto cerebral	0	1 (0,5%)
TRASTORNOS CARDÍACOS	0	1 (0,5%)
HLGT: Trastornos de las arterias coronarias	0	1 (0,5%)
HLT: Trastornos isquémicos de las arterias coronarias	0	1 (0,5%)
Infarto de miocardio agudo	0	1 (0,5%)
TRASTORNOS VASCULARES	1 (0,5%)	0
HLGT: Trastornos vasculares hipertensivos	1 (0,5%)	0
HLT: Trastornos vasculares hipertensivos NEC	1 (0,5%)	0

CLASE DE SISTEMAS Y ÓRGANOS PRIMARIA**HLGT: Término de grupo de nivel alto**

HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=194)	(N=196)
Hipertensión	1 (0,5%)	0
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	0	1 (0,5%)
HLGT: Signos y síntomas gastrointestinales	0	1 (0,5%)
HLT: Dolores gastrointestinales y abdominales (excl. bucales y de garganta)	0	1 (0,5%)
Dolor abdominal	0	1 (0,5%)
TRASTORNOS HEPATOBILIARES	1 (0,5%)	0
HLGT: Trastornos hepáticos y hepatobiliares	1 (0,5%)	0
HLT: Enzimas hepáticas y anomalías de las funciones	1 (0,5%)	0
Función hepática anormal	1 (0,5%)	0
TRASTORNOS DE SISTEMA REPRODUCTOR Y LA MAMA	2 (1,0%)	0
HLGT: Infecciones e inflamaciones del tracto reproductor masculino	1 (0,5%)	0
HLT: Infecciones e inflamaciones de la próstata y las vesículas seminales	1 (0,5%)	0
Prostatitis	1 (0,5%)	0
HLGT: Trastornos prostáticos (excl. infecciones e inflamaciones)	1 (0,5%)	0
HLT: Neoplasmas e hipertrofia prostáticas	1 (0,5%)	0
Hiperplasia prostática benigna	1 (0,5%)	0

TEAE: Episodio adverso que surge del tratamiento, SOC: Clase de sistemas y órganos, HLGT: Término de grupo de nivel alto, HLT: Término de nivel alto, PT: Término preferido.

MedDRA versión: 14.1.

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

Nota: Período con tratamiento = el tiempo desde la primera dosis de producto en fase de investigación con enmascaramiento doble hasta 3 días después de la última administración de dosis.

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

TEAE más comunes que condujeron a la interrupción del tratamiento en el grupo de la lixisenatida eran los trastornos gastrointestinales. Once (5,6%) pacientes tratados con lixisenatida tenían una interrupción permanente del tratamiento debido a TEAE y entre ellos 8 pacientes (4,1%) interrumpían el tratamiento debido a TEAE de trastornos gastrointestinales (**Tabla 20**), mientras que ninguno de estos episodios adversos gastrointestinales condujo a la interrupción del tratamiento en el grupo del placebo. Los episodios más frecuentemente presentados

que condujeron a la interrupción del tratamiento eran las náuseas y los vómitos (3 pacientes [1,5%] y 2 pacientes [1,0%], respectivamente).

Tabla 20 Número (%) de pacientes que experimentaron TEAE que condujeron a una interrupción permanente del tratamiento por SOC primaria, HLT, HLT y PT - Población de seguridad

CLASE DE SISTEMAS Y ÓRGANOS PRIMARIA		
HLGT: Término de grupo de nivel alto		
HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=194)	(N=196)
Cualquier clase	3 (1,5%)	11 (5,6%)
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNITARIO	0	1 (0,5%)
HLGT: Afecciones alérgicas	0	1 (0,5%)
HLT: Respuestas anafilácticas	0	1 (0,5%)
Choque anafiláctico	0	1 (0,5%)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	3 (1,5%)	2 (1,0%)
HLGT: Trastornos vasculares del sistema nervioso central	0	1 (0,5%)
HLT: Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	0	1 (0,5%)
Infarto cerebral	0	1 (0,5%)
HLGT: Cefaleas	1 (0,5%)	0
HLT: Cefaleas NEC	1 (0,5%)	0
Cefalea	1 (0,5%)	0
HLGT: Trastornos neurológicos NEC	2 (1,0%)	1 (0,5%)
HLT: Alteraciones en la consciencia NEC	1 (0,5%)	0
Somnolencia	1 (0,5%)	0
HLT: Signos y síntomas neurológicos NEC	1 (0,5%)	1 (0,5%)
Mareos	1 (0,5%)	1 (0,5%)
HLT: Anormalidades sensoriales NEC	1 (0,5%)	0
Neuralgia	1 (0,5%)	0

CLASE DE SISTEMAS Y ÓRGANOS PRIMARIA

HLGT: Término de grupo de nivel alto		
HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=194)	(N=196)
TRASTORNOS CARDÍACOS	0	1 (0,5%)
HLGT: Trastornos de las arterias coronarias	0	1 (0,5%)
HLT: Trastornos isquémicos de las arterias coronarias	0	1 (0,5%)
Infarto de miocardio agudo	0	1 (0,5%)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	0	8 (4,1%)
HLGT: Movilidad gastrointestinal y afecciones de la defecación	0	2 (1,0%)
HLT: Diarrea (excl. infecciosa)	0	1 (0,5%)
Diarrea	0	1 (0,5%)
HLT: Trastornos gastrointestinales atónicos y de hipomovilidad NEC	0	1 (0,5%)
Enfermedad del reflujo gastroesofágico	0	1 (0,5%)
HLGT: Signos y síntomas gastrointestinales	0	7 (3,6%)
HLT: Flatulencia, meteorismo y distensión	0	1 (0,5%)
Distensión abdominal	0	1 (0,5%)
HLT: Signos y síntomas gastrointestinales NEC	0	1 (0,5%)
Molestias abdominales	0	1 (0,5%)
HLT: Síntomas de náuseas y vómitos	0	5 (2,6%)
Náuseas	0	3 (1,5%)
Vómitos	0	2 (1,0%)

TEAE: Episodio adverso que surge del tratamiento, SOC: Clase de sistemas y órganos, HLGHT: Término de grupo de nivel alto, HLT: Término de nivel alto, PT: Término preferido.

MedDRA versión: 14,1.

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

Nota: Período con tratamiento = el tiempo desde la primera dosis de producto en fase de investigación con enmascaramiento doble hasta 3 días después de la última administración de dosis.

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

En total, 16 pacientes (4,1%) tenían hipoglucemia sintomática que cumplía la definición del protocolo durante el período con tratamiento (11 [5,6%] y 5 [2,6%] en los grupos de la lixisenatida y el placebo, respectivamente) (**Tabla**

21). Ninguno de estos episodios se consideraba grave o serio. Los números de hipoglucemia sintomática con glucosa en sangre < 60 mg/dl eran iguales en los dos grupos de tratamiento (3 [1,5%] en cada grupo). Por otra parte, no se observó diferencia de los números con glucosa en sangre < 60 mg/dl entre los dos grupos de tratamiento en pacientes tratados con sulfonilurea tras metformina (3 pacientes [3,3%] y 3 pacientes [3,7%] en los grupos de la lixisenatida y el placebo, respectivamente) (Tabla 29).

Tabla 21 Resumen de hipoglucemia sintomática durante el período con tratamiento - Población de seguridad

Tipo	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)
Años-paciente totales	89,2	87,2
Cualquier hipoglucemia sintomática		
Número de pacientes con episodios, n (%)	5 (2,6%)	11 (5,6%)
Número de pacientes con episodios por 100 años-paciente ^a	5,6	12,6
Número de episodios	9	17
Número de episodios por 100 años-paciente ^b	10,1	19,5
Glucosa en sangre < 60 mg/dl		
Número de pacientes con episodios, n (%)	3 (1,5%)	3 (1,5%)
Número de pacientes con episodios por 100 años-paciente ^a	3,4	3,4
Número de episodios	7	7
Número de episodios por 100 años-paciente ^b	7,8	8,0
Sin glucosa en sangre presentada		
Número de pacientes con episodios, n (%)	2 (1,0%)	8 (4,1%)
Número of pacientes con episodios por 100 años-paciente ^a	2,2	9,2
Número de episodios	2	10
Número de episodios por 100 años-paciente ^b	2,2	11,5

^a Calculado como (número de pacientes con episodios*100 dividido por la exposición total + 3 días en años-paciente).

^b Calculado como (número de episodios*100 dividido por la exposición total + 3 días en años-paciente).

Hipoglucemia sintomática = Hipoglucemia sintomática según se define por el protocolo.

Nota: Período con tratamiento = el tiempo desde la primera dosis de producto en fase de investigación con enmascaramiento doble hasta 3 días después de la última administración.

Los episodios de reacción en el punto de inyección se identificaron al buscar el término "punto de inyección" en cualesquiera PT codificados de los términos presentados por el investigador o PT codificados de los términos de

diagnóstico de ARAC después del dictamen de reacción alérgica. En total, había 7 pacientes (1,8%) que experimentaron reacción en el punto de inyección durante el período con tratamiento (5 con lixisenatida y 2 con placebo), ninguna de las cuales era seria o grave o conducía a la interrupción del tratamiento (**Tabla 22**).

5 **Tabla 22 Número (%) de pacientes que experimentaron reacciones en el punto de inyección durante el período con tratamiento - Población de seguridad**

Fuente del episodio	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=194)	(N=196)
Cualesquiera reacciones en el punto de inyección	2 (1,0%)	5 (2,6%)
PT presentados por el investigador	2 (1,0%)	3 (1,5%)
Eritema en el punto de inyección	1 (0,5%)	0
Hemorragia en el punto de inyección	1 (0,5%)	0
Induración en el punto de inyección	1 (0,5%)	0
Hematoma en el punto de inyección	0	1 (0,5%)
Prurito en el punto de inyección	0	1 (0,5%)
Reacción en el punto de inyección	0	1 (0,5%)
Vesículas en el punto de inyección	0	1 (0,5%)
PT por diagnóstico del ARAC	0	4 (2,0%)
Reacción en el punto de inyección	0	4 (2,0%)

ARAC = Comité de evaluación de reacciones alérgicas.

Nota: Período con tratamiento = el tiempo desde la primera dosis de producto en fase de investigación con enmascaramiento doble hasta 3 días después de la última administración.

10 Se presentaron por los investigadores un total de 15 casos como episodios alérgicos sospechados durante el período con tratamiento y se enviaron al ARAC para el dictamen. Tres de estos casos fueron dictaminados por el ARAC como reacciones alérgicas (2 pacientes [1,0%] con lixisenatida y 1 paciente [0,5%] con placebo) (**Tabla 23**). Fue dictaminado por el ARAC que ambos episodios en el grupo de la lixisenatida posiblemente estaban relacionados con el IP, de los que 1 episodio (choque anafiláctico) se produjo después de la primera dosis de IP (156029017, véanse los detalles anteriormente) y condujo a una interrupción permanente del tratamiento y 1 episodio (reacción en el punto de inyección) se produjo después de 15 días de tratamiento (que no condujo a la interrupción del tratamiento) y se recuperó mientras el paciente continuaba el tratamiento.

15

Tabla 23 Número (%) de pacientes con episodios dictaminados por el ARAC como reacción alérgica durante el período con tratamiento - Población de seguridad

Relación con el tratamiento de estudio (por el ARAC)	Término codificado por MedDRA (PT) para el diagnóstico por el ARAC	Diagnóstico por el ARAC	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)
Todo	Episodios dictaminados por el ARAC como una reacción alérgica		1 (0,5%)	2 (1,0%)
	Choque anafiláctico	CHOQUE ANAFILÁCTICO	0	1 (0,5%)
	Eccema	ECCEMA	1 (0,5%)	0
	Reacción en el punto de inyección	REACCIÓN EN EL PUNTO DE INYECCIÓN MÁS RUBEFACCIÓN Y PICAZÓN GENERALIZADA	0	1 (0,5%)
Posiblemente relacionado con el IP	Episodios dictaminados por el ARAC como una reacción alérgica		0	2 (1,0%)
	Choque anafiláctico	CHOQUE ANAFILÁCTICO	0	1 (0,5%)
	Reacción en el punto de inyección	REACCIÓN EN EL PUNTO DE INYECCIÓN MÁS RUBEFACCIÓN Y PICAZÓN GENERALIZADA	0	1 (0,5%)
No relacionado con el IP	Episodios dictaminados por el ARAC como una reacción alérgica		1(0,5%)	0
	Eccema	ECCEMA	1 (0,5%)	0

ARAC = Comité para la evaluación de reacciones alérgicas. IP = Producto en fase de investigación. PT = Término preferido.

Nota: Período con tratamiento = el tiempo desde la primera dosis de producto en fase de investigación con enmascaramiento doble hasta 3 días después de la última administración.

- 5 No se presentó un incremento de la calcitonina sérica como TEAE (**Tabla 24**). En el grupo de la lixisenatida, se encontró un paciente con calcitonina (23,6 pg/ml) mayor de 20 ng/ml en la Visita 12 (final de la visita de tratamiento), sin embargo, el valor de calcitonina probado de nuevo volvía al normal (15,7 pg/ml) dentro de 1 semana. No se presentó AE para este caso.

Tabla 24 Calcitonina sérica - Número (%)de pacientes por categorías predefinidas durante el período con tratamiento según la categoría de referencia - Población de seguridad

Criterios de laboratorio		
Estado de referencia	Placebo	Lixisenatida
Después de la referencia	(N=194)	(N=196)
Calcitonina (ng/l)		
Total*		
≤ ULN	185/185 (100%)	183/184 (99,5%)
>ULN - <20 ng/l	0/185	0/184
≥20 ng/l - <50 ng/l	0/185	1/184 (0,5%)
≥50 ng/l	0/185	0/184
Faltante		
≤ULN	0/0	0/0
>ULN - <20 ng/l	0/0	0/0
≥20 ng/l - <50 ng/l	0/0	0/0
≥50 ng/l	0/0	0/0
≤ULN		
≤ULN	185/185 (100%)	183/184 (99,5%)
>ULN - <20 ng/l	0/185	0/184
≥20 ng/l - <50 ng/l	0/185	1/184 (0,5%)
≥50 ng/l	0/185	0/184
>ULN - <20 ng/l		
≤ULN	0/0	0/0
>ULN - <20 ng/l	0/0	0/0
≥20 ng/l - <50 ng/l	0/0	0/0
≥50 ng/l	0/0	0/0
≥20 ng/l - <50 ng/l		

Criterios de laboratorio

Estado de referencia	Placebo	Lixisenatida
Después de la referencia	(N=194)	(N=196)
≤ULN	0/0	0/0
>ULN - <20 ng/l	0/0	0/0
≥20 ng/l - <50 ng/l	0/0	0/0
≥50 ng/l	0/0	0/0
≥50 ng/l		
≤ULN	0/0	0/0
>ULN - <20 ng/l	0/0	0/0
≥20 ng/l - <50 ng/l	0/0	0/0
≥50 ng/l	0/0	0/0

ULN= Límite superior de lo normal

*Independientemente de la referencia.

Nota: Período con tratamiento = el tiempo desde la primera dosis de producto en fase de investigación con enmascaramiento doble hasta 3 días después de la última administración.

El numerador representa el número de pacientes que estaban en las categorías preespecificadas después de la referencia en cada categoría de referencia. El denominador para cada parámetro dentro de un grupo de tratamiento es el número de pacientes para el grupo de tratamiento que tenían ese parámetro evaluado después de la referencia mediante el estado de referencia.

Un paciente se cuenta solamente en la peor categoría.

5 En conclusión, la lixisenatida era bien tolerada durante el período de tratamiento de 24 semanas. Las incidencias de TEAE que condujeron a una interrupción permanente del tratamiento de estudio eran superiores en el grupo de la lixisenatida que en el grupo del placebo y esto se debía principalmente a TEAE gastrointestinales. Las incidencias de TEAE serios eran similares en los dos grupos de tratamiento. Un porcentaje superior de pacientes tratados con lixisenatida en comparación con el placebo experimentó hipoglucemia sintomática, mientras que los números de pacientes con hipoglucemia sintomática con glucosa en sangre < 60 mg/dl eran exactamente iguales en los dos grupos de tratamiento. Se presentaron más frecuentemente náuseas, mareos y vómitos con la lixisenatida que con el placebo. No se observó ningún problema de seguridad específico durante el experimento.

7 Apéndice

Tabla 25 Cambio medio en HbA_{1c} (%) desde la referencia por visita - Población mITT

Tratamiento	Datos observados							Cambio desde la referencia							
	Momento	N	Media	DE	EE	Mediana	Mín.	Máx.	N	Media	DE	EE	Mediana	Mín.	Máx.
Placebo (N=193)															
Cribado	193	7,98	0,68	0,049	7,90	7,0	9,8								
Referencia	193	7,84	0,71	0,051	7,70	5,4	9,7								
Semana 8	185	7,46	0,88	0,065	7,40	5,3	13,0	185	-0,37	0,73	0,054	-0,30	-2,3	4,6	
Semana 12	182	7,41	0,97	0,072	7,30	5,2	13,7	182	-0,41	0,88	0,065	-0,40	-2,6	5,3	
Semana 24	169	7,25	0,86	0,066	7,10	5,3	10,3	169	-0,56	0,76	0,058	-0,60	-2,3	2,2	
Semana	188	7,37	1,03	0,075	7,20	5,3	13,8	188	-0,46	0,92	0,067	-0,50	-2,4	5,4	
Lixisenatida															
Cribado	195	8,07	0,80	0,057	7,90	7,0	9,9								
Referencia	195	7,95	0,81	0,058	7,90	5,4	10,1								
Semana 8	182	7,21	0,93	0,069	7,00	5,2	11,0	182	-0,75	0,65	0,049	-0,70	-2,3	1,8	
Semana 12	179	7,07	0,93	0,070	6,90	5,1	11,5	179	-0,88	0,77	0,058	-0,90	-2,8	1,7	
Semana 24	169	7,05	1,10	0,085	6,90	5,1	11,7	169	-0,89	1,02	0,078	-1,00	-2,9	4,3	
Semana	185	7,11	1,14	0,084	6,90	5,1	11,7	185	-0,84	1,02	0,075	-0,90	-2,9	4,3	

LOCF = Última observación extrapolada.

Nota: El análisis excluyó medidas obtenidas después de la introducción de medicación de rescate y/o después del cese de tratamiento más 3 días.

Tabla 26 Número (%) de pacientes que experimentaban TEAE comunes (PT ≥ 1% en cualquier grupo de tratamiento) presentados por SOC primaria, HLG, HLT y PT - Población de seguridad

CLASE DE ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA		
HLGT: Término de grupo de nivel alto		
HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=194)	(N=196)
Cualquier clase	92 (47,4%)	126 (64,3%)
INFECCIONES E INFESTACIONES	19 (9,8%)	28 (14,3%)
HLGT: Infecciones – patógeno no especificado	17 (8,8%)	26 (13,3%)
HLT: Infecciones de tracto respiratorio superior	14 (7,2%)	21 (10,7%)
Nasofaringitis	5 (2,6%)	9 (4,6%)
Infección del tracto respiratorio superior	8 (4,1%)	12 (6,1%)
HLT: Infecciones del tracto urinario	2 (1,0%)	2 (1,0%)
Infección del tracto urinario	2 (1,0%)	2 (1,0%)
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y EL SISTEMA LINFÁTICO	1 (0,5%)	7 (3,6%)
HLGT: Anemias no hemolíticas y depresión de la médula ósea	0	5 (2,6%)
HLT: Anemias NEC	0	5 (2,6%)
Anemia	0	5 (2,6%)
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y LA NUTRICIÓN	27 (13,9%)	34 (17,3%)
HLGT: Trastornos del apetito y la nutrición en general	1 (0,5%)	4 (2,0%)
HLT: Trastornos del apetito	1 (0,5%)	4 (2,0%)
Disminución del apetito	1 (0,5%)	3 (1,5%)
HLGT: Trastornos metabólicos de la glucosa (incl. diabetes mellitus)	9 (4,6%)	18 (9,2%)
HLT: Estados hipoglucémicos NEC	9 (4,6%)	18 (9,2%)
Hipoglucemia	9 (4,6%)	18 (9,2%)
HLGT: Trastornos del metabolismo de los lípidos	7 (3,6%)	6 (3,1%)
HLT: Hiperlipidemias NEC	4(2,1%)	2 (1,0%)

CLASE DE ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA

HLGT: Término de grupo de nivel alto		
HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=194)	(N=196)
Hiperlipidemia	4 (2,1%)	2 (1,0%)
HLT: Trastornos del metabolismo y el depósito de los lípidos NEC	3 (1,5%)	3 (1,5%)
Dislipidemia	3 (1,5%)	3 (1,5%)
HLGT: Trastornos del metabolismo de la purina y la pirimidina	11 (5,7%)	7 (3,6%)
HLT: Trastornos del metabolismo de la purina	11 (5,7%)	7 (3,6%)
Hiperuricemia	10 (5,2%)	7 (3,6%)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	15 (7,7%)	24 (12,2%)
HLGT: Cefaleas	2 (1,0%)	5 (2,6%)
HLT: Cefaleas NEC	2 (1,0%)	5 (2,6%)
Cefalea	2 (1,0%)	5 (2,6%)
Cualquier clase	92 (47,4%)	126 (64,3%)
HLGT: Trastornos neurológicos NEC	9 (4,6%)	20 (10,2%)
HLT: Alteraciones en el conocimiento NEC	1 (0,5%)	4 (2,0%)
Letargo	0	2 (1,0%)
Somnolencia	1 (0,5%)	2 (1,0%)
HLT: Signos y síntomas neurológicos NEC	8 (4,1%)	17 (8,7%)
Mareos	8 (4,1%)	17 (8,7%)
HLT: Anormalidades sensoriales NEC	1 (0,5%)	3 (1,5%)
Hipoestesia	0	3 (1,5%)
TRASTORNOS CARDÍACOS	4 (2,1%)	3 (1,5%)
HLGT: Signos y síntomas cardíacos	2 (1,0%)	2 (1,0%)
HLT: Signos y síntomas cardíacos NEC	2 (1,0%)	2 (1,0%)
Palpitaciones	2 (1,0%)	2 (1,0%)

CLASE DE ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA

HLGT: Término de grupo de nivel alto		
HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=194)	(N=196)
HLGT: Trastornos de las arterias coronarias	2 (1,0%)	1 (0,5%)
HLT: Trastornos de las arterias coronarias NEC	2 (1,0%)	0
Enfermedad de las arterias coronarias	2 (1,0%)	0
TRASTORNOS VASCULARES	8 (4,1%)	1 (0,5%)
HLGT: Trastornos vasculares hipertensivos	8 (4,1%)	1 (0,5%)
HLT: Trastornos vasculares hipertensivos NEC	8 (4,1%)	1 (0,5%)
Hipertensión	8 (4,1%)	1 (0,5%)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	18 (9,3%)	57(29,1%)
HLGT: Afecciones dentales y gingivales	4 (2,1%)	3 (1,5%)
HLT: Infecciones e inflamaciones dentales y periodontales	2 (1,0%)	2 (1,0%)
Periodontitis	2 (1,0%)	1 (0,5%)
HLT: Trastornos de dolor y sensibilización dental	2 (1,0%)	1 (0,5%)
Dolor de muelas	2 (1,0%)	1 (0,5%)
HLGT: Afecciones de la movilidad gastrointestinal y la defecación	4 (2,1%)	11 (5,6%)
HLT: Diarrea (excl. infecciosa)	2 (1,0%)	7 (3,6%)
Diarrea	2 (1,0%)	7 (3,6%)
HLT: Trastornos gastrointestinales atónicos y de hipomovilidad NEC	2 (1,0%)	4 (2,0%)
Estreñimiento	2 (1,0%)	1 (0,5%)
Enfermedad del reflujo gastroesofágico	0	2 (1,0%)
HLGT: Signos y síntomas gastrointestinales	11 (5,7%)	47 (24,0%)
HLT: Flatulencia, meteorismo y distensión	1 (0,5%)	6 (3,1%)
Distensión abdominal	1 (0,5%)	6(3,1%)
Cualquier clase	92 (47,4%)	126 (64,3%)

CLASE DE ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA

HLGT: Término de grupo de nivel alto

HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=194)	(N=196)
HLT: Dolores gastrointestinales y abdominales (excl. bucales y de garganta)	1 (0,5%)	4 (2,0%)
Dolor abdominal	1 (0,5%)	2 (1,0%)
Dolor abdominal superior	0	2 (1,0%)
HLT: Signos y síntomas gastrointestinales NEC	1 (0,5%)	3 (1,5%)
Malestar abdominal	1 (0,5%)	3 (1,5%)
HLT: Síntomas de náuseas y vómitos	7 (3,6%)	42 (21,4%)
Náuseas	5 (2,6%)	32 (16,3%)
Regurgitación	0	3 (1,5%)
Vómitos	2 (1,0%)	15 (7,7%)
TRASTORNOS DEL TEJIDO CUTÁNEO Y SUBCUTÁNEO	7 (3,6%)	9 (4,6%)
HLGT: Afecciones epidérmica y dérmicas	6 (3,1%)	7 (3,6%)
HLT: Dermatitis y eccema	3 (1,5%)	2 (1,0%)
Dermatitis alérgica	0	2 (1,0%)
Eccema	3 (1,5%)	0
HLT: Prurito NEC	3 (1,5%)	3 (1,5%)
Prurito	3 (1,5%)	3 (1,5%)
HLT: Sarpullidos, erupciones y exantemas NEC	0	2 (1,0%)
Sarpullido	0	2 (1,0%)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONECTIVO	8 (4,1%)	5 (2,6%)
HLGT: Trastornos musculares	3 (1,5%)	1 (0,5%)
HLT: Signos y síntomas relacionados con los músculos NEC	3 (1,5%)	0
Espasmos musculares	3 (1,5%)	0
HLGT: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo NEC	3 (1,5%)	3 (1,5%)

CLASE DE ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA

HLGT: Término de grupo de nivel alto		
HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=194)	(N=196)
HLT: Dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conectivo	3 (1,5%)	3 (1,5%)
Dolor musculoesquelético	2 (1,0%)	1 (0,5%)
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	24 (12,4%)	23 (11,7%)
HLGT: Nefropatías	13 (6,7%)	13 (6,6%)
HLT: Nefropatías y trastornos tubulares NEC	13 (6,7%)	13 (6,6%)
Nefropatía diabética	13 (6,7%)	13 (6,6%)
HLGT: Trastornos renales (excl. nefropatías)	2 (1,0%)	4 (2,0%)
HLT: Insuficiencia y deterioro renal	2 (1,0%)	4 (2,0%)
Deterioro renal	2 (1,0%)	4 (2,0%)
HLGT: Signos y síntomas del tracto urinario	8 (4,1%)	6 (3,1%)
HLT: Anormalidades urinarias	8 (4,1%)	5 (2,6%)
Microalbuminuria	7 (3,6%)	3 (1,5%)
Proteinuria	1 (0,5%)	2 (1,0%)
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL PUNTO DE ADMINISTRACIÓN	7 (3,6%)	10 (5,1%)
HLGT: Trastornos sistémicos generales NEC	4 (2,1%)	5 (2,6%)
HLT: Afecciones asténicas	2 (1,0%)	5 (2,6%)
Astenia	0	3 (1,5%)
Fatiga	2 (1,0%)	3 (1,5%)
INVESTIGACIONES	17 (8,8%)	19 (9,7%)
HLGT: Análisis de lípidos	3 (1,5%)	2 (1,0%)
HLT: Pruebas de lipoproteínas y lípidos NEC	0	2 (1,0%)
Incremento de lípidos	0	2 (1,0%)

CLASE DE ÓRGANOS Y SISTEMAS PRIMARIA

HLGT: Término de grupo de nivel alto

HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=194)	(N=196)
HLT: Análisis de triglicéridos	2 (1,0%)	0
Incremento de triglicéridos en sangre	2 (1,0%)	0
HLGT: Investigaciones metabólicas, nutricionales y de gases en sangre	6 (3,1%)	11 (5,6%)
HLT: Análisis de tolerancia de carbohidratos (incl. diabetes)	5 (2,6%)	10 (5,1%)
Disminución de la glucosa en sangre	5 (2,6%)	10 (5,1%)
LESIÓN, ENVENENAMIENTO Y COMPLICACIONES DEL PROCEDIMIENTO	2 (1,0%)	6 (3,1%)
HLGT: Lesiones NEC	2 (1,0%)	3 (1,5%)
HLT: Lesiones de los músculos, los tendones y los ligamentos	2 (1,0%)	1 (0,5%)
Esguince de ligamento	2(1,0%)	1 (0,5%)

TEAE: Episodio adverso que surge del tratamiento, SOC: Clase de sistemas y órganos, HLGT: Término de grupo de nivel alto, HLT: Término de nivel alto, PT: Término preferido.

MedDRA versión: 14.1.

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

Nota: Período con tratamiento = el tiempo desde la primera dosis de producto en fase de investigación con enmascaramiento doble hasta 3 días después de la última administración.

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

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

Tabla 27 Número (%) de pacientes por dosis diaria total final al final del ajuste - Población de seguridad

Dosis al final del ajuste	Placebo (N=194)	Lixisenatida (N=196)
10 µg	5 (2,6%)	8 (4,1%)
20 µg	189 (97,4%)	188 (95,9%)

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

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

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

Tabla 28 Cambio medio en HbA_{1c} (%) desde la referencia hasta la Semana 24 - Población mITT en China

HbA _{1c} (%)	Placebo (N=179)	Lixisenatida (N=177)
Referencia		
Número	174	168
Media (DE)	7,86(0,71)	7,98 (0,81)
Mediana	7,80	7,90
Mín.:Máx.	5,4 : 9,7	5,4 : 10,1
Semana 24 (LOCF)		
Número	174	168
Media (DE)	7,38 (1,04)	7,14 (1,18)
Mediana	7,20	6,90
Mín.:Máx.	5,3: 13,8	5,1 : 11,7
Cambio desde la referencia hasta la Semana 24 (LOCF)		
Número	174	168
Media (DE)	-0,48 (0,93)	-0,84 (1,05)
Mediana	-0,60	-1,00
Mín.:Máx.	-2,4 : 5,4	-2,9 : 4,3
Media minimocuadrática (EE) ^a	-0,50 (0,074)	-0,83 (0,075)
Diferencia media minimocuadrática (EE) frente a Placebo ^a	-	-0,33 (0,106)

HbA _{1c} (%)	Placebo (N=179)	Lixisenatida (N=177)
IC al 95%	-	(-0,541 a -0,126)
valor de p		0,0017

LOCF = Última observación extrapolada.

^a Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA_{1c} de cribado (< 8,0, ≥ 8,0%) y estratos de aleatorización de uso de sulfonilurea en el cribado (Sí, No) como efectos fijados y valor de HbA_{1c} de referencia como una covariable.

Nota: El análisis incluyó medidas obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 3 días después de la última dosis de la inyección del producto en fase de investigación con enmascaramiento doble. Se incluyeron pacientes con medidas tanto de referencia como de la Semana 24 (LOCF).

Tabla 29 Resumen de hipoglucemia sintomática mediante uso de sulfonilurea en el cribado durante el período con tratamiento - Población de seguridad

Tipo	Uso de sulfonilurea en el cribado: Sí		Uso de sulfonilurea en el cribado: No	
	Placebo (N=92)	Lixisenatida (N=82)	Placebo (N=102)	Lixisenatida (N=114)
Total años-paciente	42,36	36,44	46,80	50,73
Cualquier hipoglucemia sintomática				
Número of pacientes con episodios, n (%)	5 (5,4%)	7 (8,5%)	0	4 (3,5%)
Número of pacientes con episodios por 100 años-paciente ^a	11,8	19,2	0	7,9
Número de episodios	9	12	0	5
Número ^b de episodios por 100 años-paciente	21,2	32,9	0	9,9
Glucosa en sangre < 60 mg/dl				
Número of pacientes con episodios, n (%)	3 (3,3%)	3 (3,7%)	0	0
Número of pacientes con episodios por 100 años-paciente ^a	7,1	8,2	0	0
Número de episodios	7	7	0	0
Número ^b de episodios por 100 años-paciente	16,5	19,2	0	0
Sin glucosa en sangre presentada				
Número of pacientes con episodios, n (%)	2 (2,2%)	4 (4,9%)	0	4 (3,5%)

Tipo	Uso de sulfonilurea en el cribado: Sí		Uso de sulfonilurea en el cribado: No	
	Placebo (N=92)	Lixisenatida (N=82)	Placebo (N=102)	Lixisenatida (N=114)
Número of pacientes con episodios por 100 años-paciente ^a	4,7	11	0	7,9
Número de episodios	2	5	0	5
Número de episodios por 100 años-paciente ^b	4,7	13,7	0	9,9

^a Calculado como (número de pacientes con episodios*100 dividido por la exposición total + 3 días en años-paciente).

^b Calculado como (número de episodios*100 dividido por la exposición total + 3 días en años-paciente).

Hipoglucemia sintomática = Hipoglucemia sintomática según se define por el protocolo.

Nota: Período con tratamiento = el tiempo desde la primera dosis de producto en fase de investigación con enmascaramiento doble hasta 3 días después de la última administración.

LISTA DE SECUENCIAS

- <110> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- 5 <120> Combinación farmacéutica para el uso en el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2
- <130> 50547PEP-1
- <140> EP12163637,7
- < 141> 2012-04-10
- <160> 2
- 10 <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- < 211> 44
- < 212> PRT
- < 213> Secuencia Artificial
- 15 <220>
- < 223> AVE0010
- <220>
- < 221> MOD_RES
- < 222> (44)..(44)
- 20 < 223> AMIDACIÓN
- <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 | | | |
| | | | 35 | | | | | 40 | | | | | | | | |
- <210> 2
- < 211> 39
- 25 < 212> PRT
- < 213> Secuencia Artificial

<220>

< 223> Exendina-4

<220>

< 221> MOD_RES

5 < 222> (39)..(39)

<223> AMIDACIÓN

<400> 2

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

10

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica para el uso en la reducción del nivel de glucagón en plasma en pacientes con diabetes tipo 2, comprendiendo dicha combinación

(a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

5 (b) metformina o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y

(c) una sulfonilurea,

en donde el sujeto que se va a tratar tiene una concentración de glucosa en plasma posprandial a las 2 horas de al menos 14 mmol/l.

10 2. La combinación farmacéutica para el uso según la reivindicación 1, en donde el sujeto que se va a tratar es obeso.

3. La combinación farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sujeto que se va a tratar tiene un índice de masa corporal de al menos 30 kg/m².

4. La combinación farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sujeto que se va a tratar es un sujeto adulto.

15 5. La combinación farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde en el sujeto que se va a tratar, la diabetes mellitus tipo 2 ha sido diagnosticada al menos 1 año o al menos 2 años antes del comienzo de la terapia.

6. La combinación farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sujeto que se va a tratar tiene un valor de HbA_{1c} de aproximadamente 7 a aproximadamente 10%.

20 7. La combinación farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sujeto que se va a tratar tiene una concentración de glucosa en plasma en ayunas de al menos 8 mmol/l.

25 8. La combinación farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sujeto que se va a tratar tiene una fluctuación 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 donde la fluctuación de glucosa es la diferencia de la concentración de glucosa en plasma posprandial a las 2 horas y la concentración de glucosa en plasma 30 minutos antes de una prueba de comida.

9. La combinación farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sujeto que se va a tratar es de raza oriental o/y asiática.

30 10. La combinación farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y su sal farmacéuticamente aceptable se prepara para la administración parenteral.

11. La combinación farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y su sal farmacéuticamente aceptable se prepara para la administración en una dosis diaria seleccionada del intervalo de 10 µg a 20 µg.

35 12. La combinación farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la metformina o/y su sal farmacéuticamente aceptable es preparada para la administración oral.

13. La combinación farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sulfonilurea o/y su sal farmacéuticamente aceptable se prepara para la administración oral.

Figura 1: Diseño del estudio en el Ejemplo 1

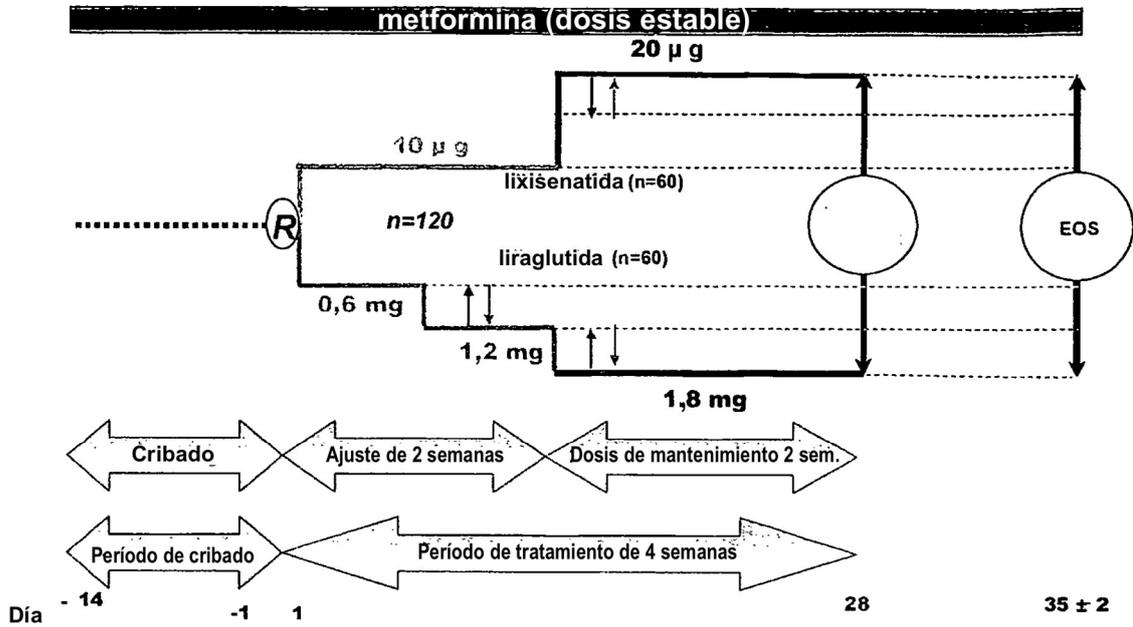


Figura 2: Perfil de glucosa en plasma posprandial corregida (Media ± EEM) el Día -1 y el Día 28, por tratamiento

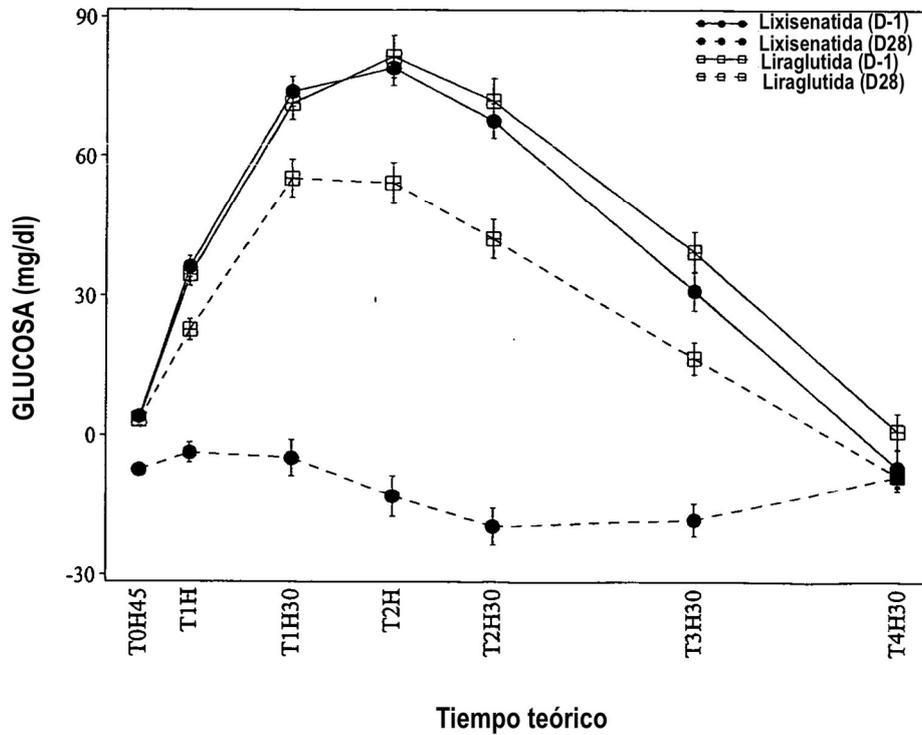


Figura 3: Prueba de estimulación con comida - Valores de insulina en plasma ($\mu\text{UI/ml}$) el D-1 y el D28

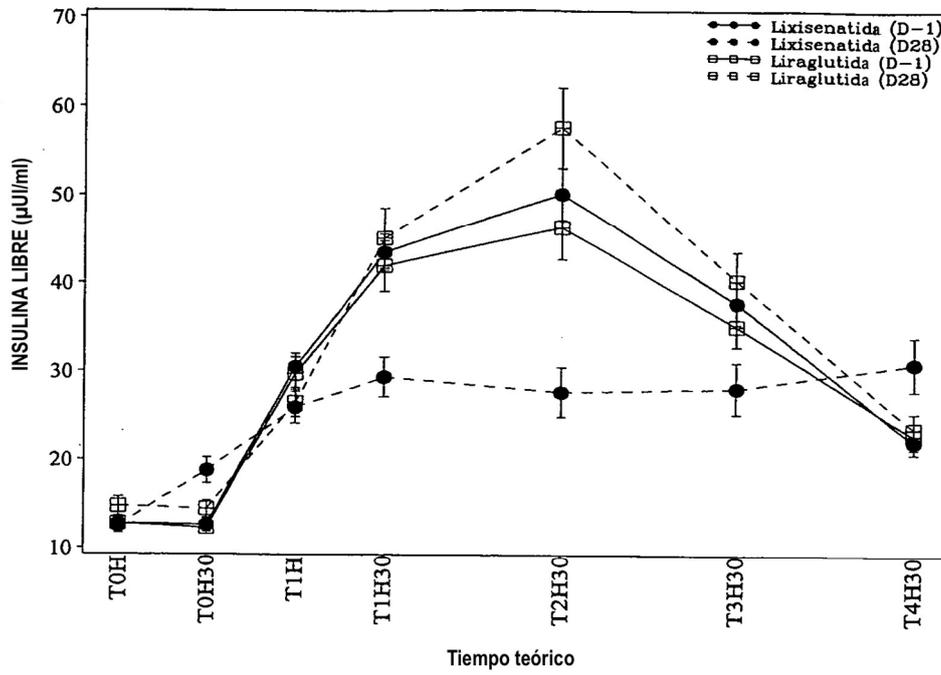


Figura 4: prueba de estimulación con comida - Cambio de datos de insulina en plasma ($\mu\text{UI/ml}$) desde antes de la comida el Día -1 y el Día 28

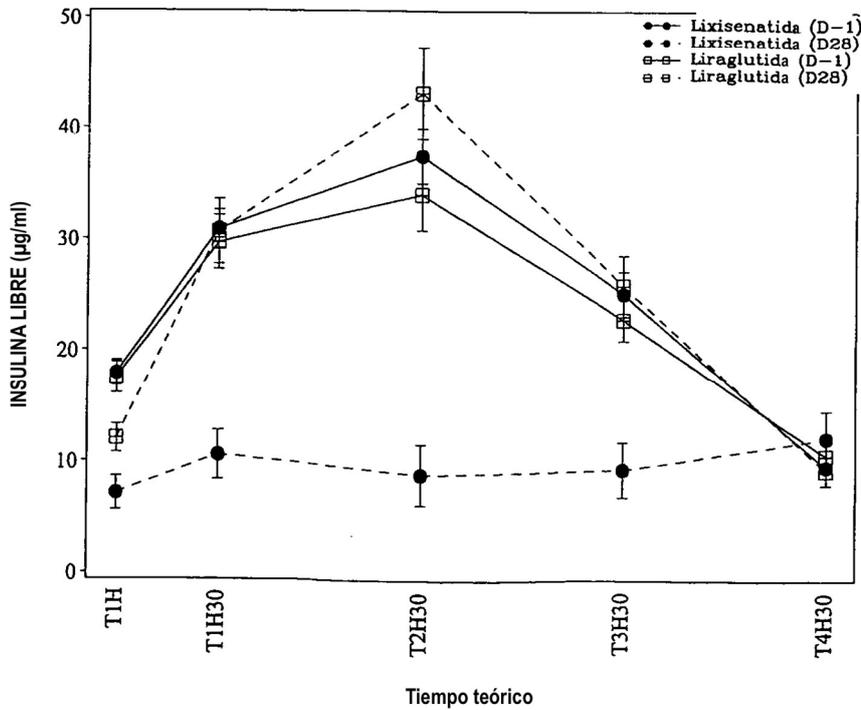


Figura 5: Prueba de estimulación con comida - Valores de glucagón (pg/ml) el Día -1 y el Día 28.

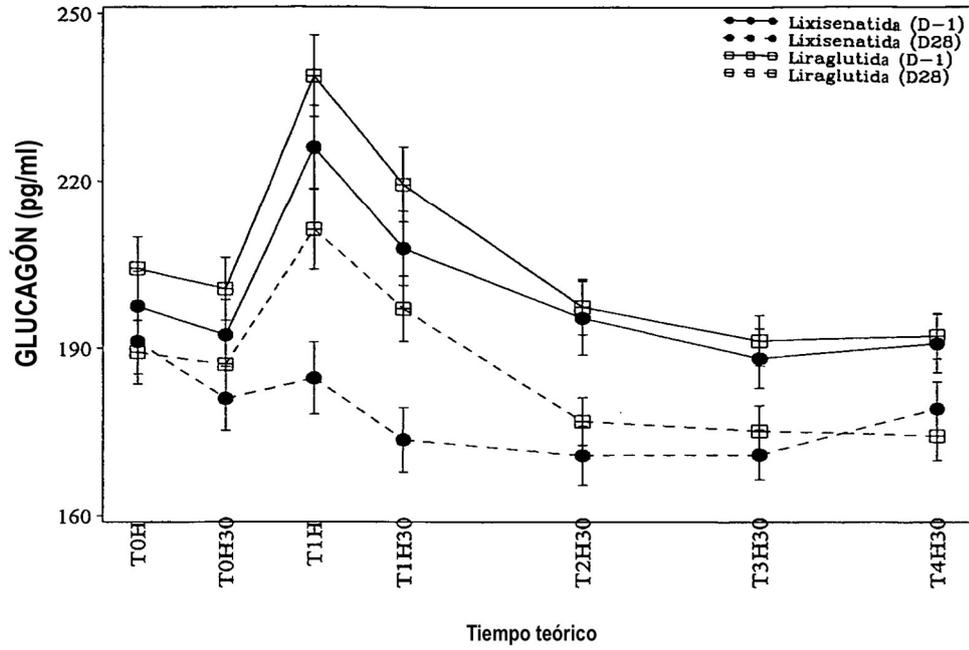


Figura 6: Valores de glucosa en plasma (mg/dl) el D-1 y el D 28

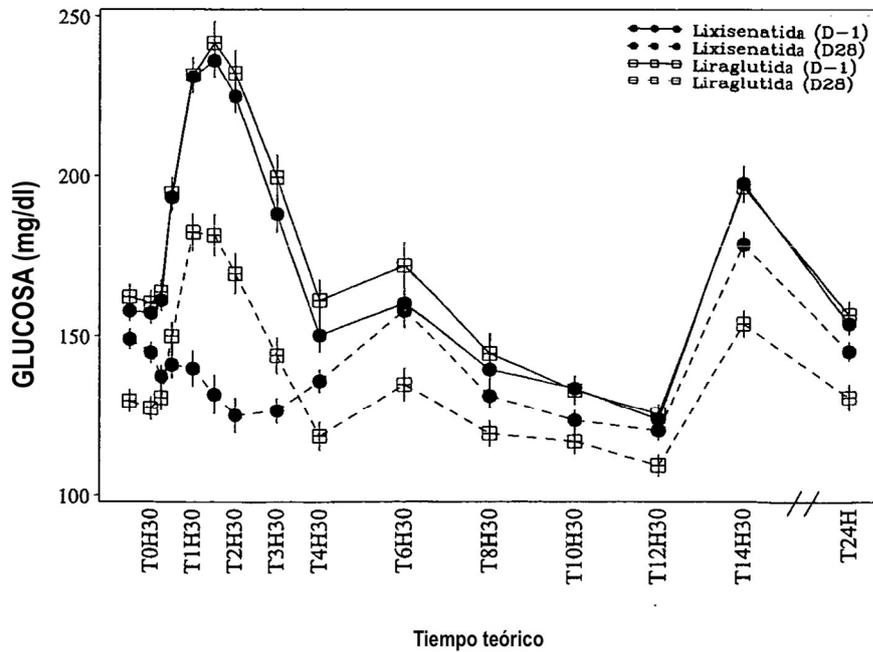


Figura 7: Diseño del estudio en el Ejemplo 2

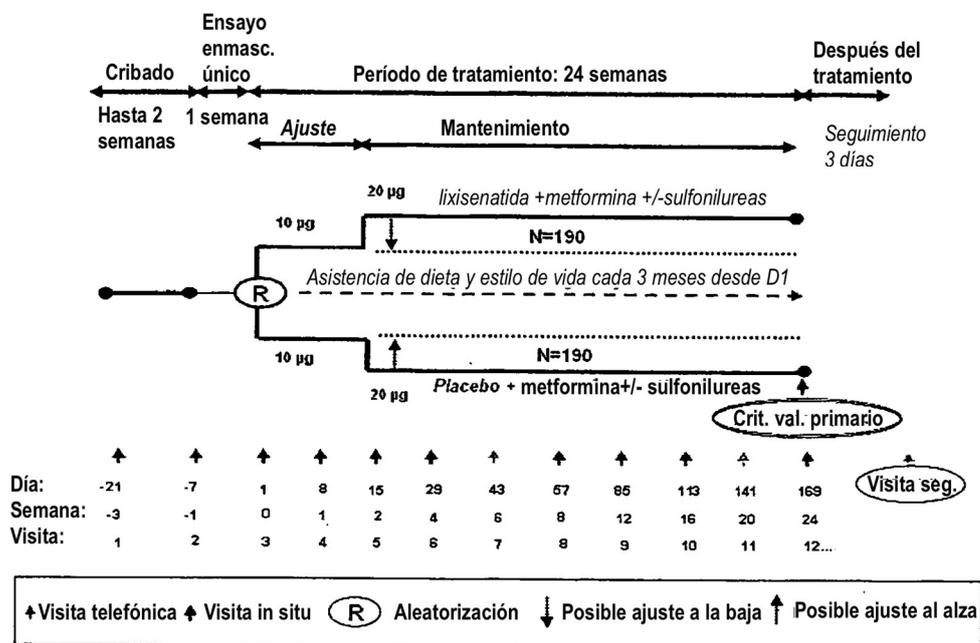


Figura 8: Representación de Kaplan-Meier del tiempo hasta la interrupción del tratamiento debida a cualquier razón - Población de aleatorización

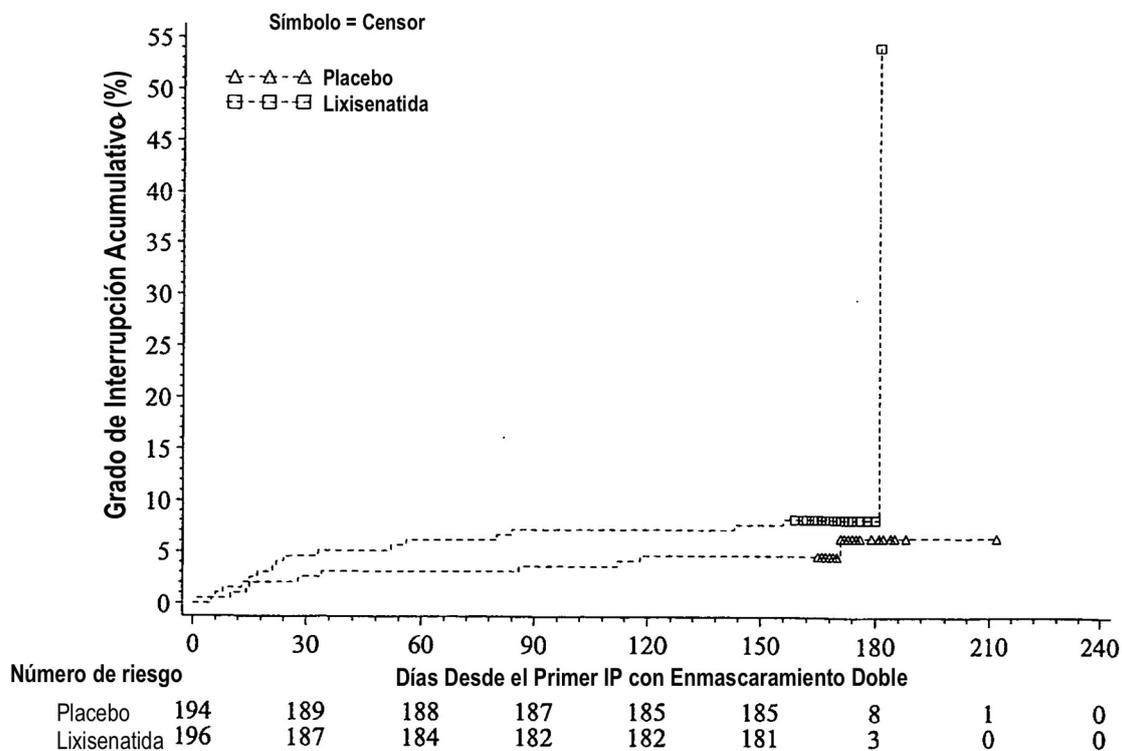


Figura 9: Representación del cambio medio en la HbA_{1c} (%) desde la referencia por visita y en la Semana 24 - Población mITT

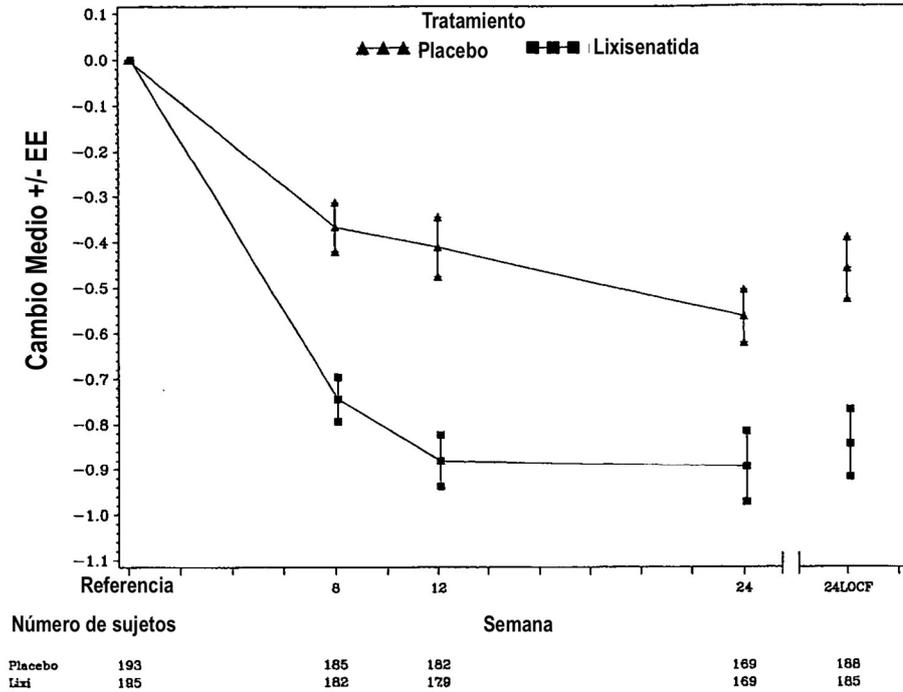


Figura 10: Representación del cambio medio en la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) desde la referencia por visita y en la Semana 24 - Población mITT

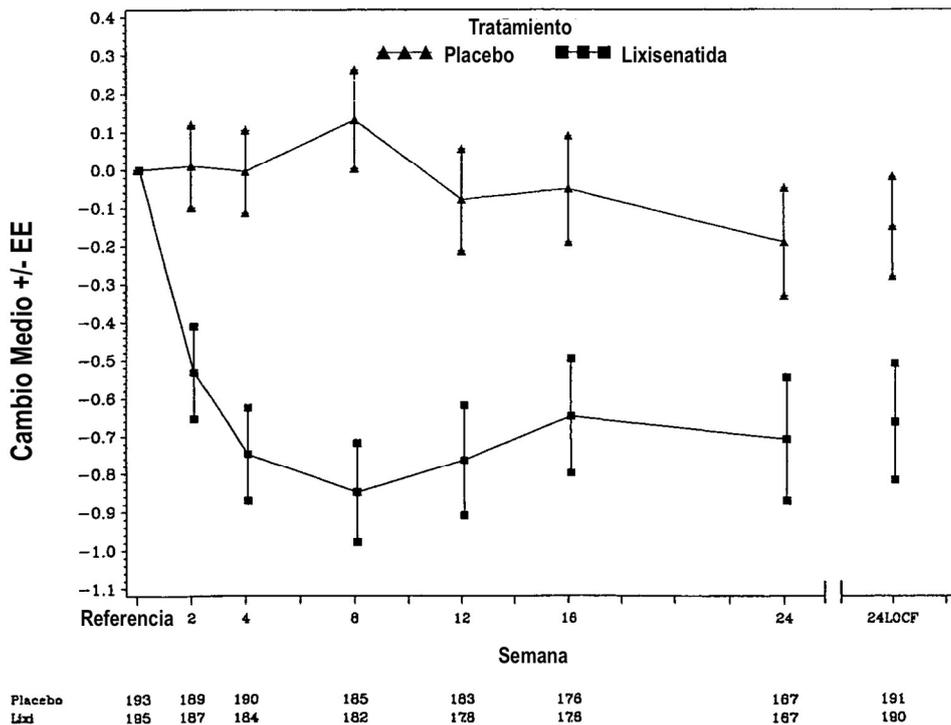


Figura 11: Representación del cambio medio en el peso corporal (kg) desde la referencia por visita y en la Semana 24 - Población mITT

