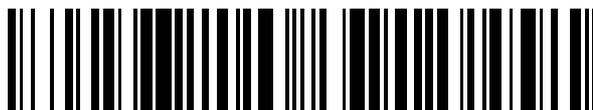


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 651**

51 Int. Cl.:

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 1/18 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2012 E 12766695 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2763690**

54 Título: **Lixisenatida para el uso en el tratamiento de la estenosis o/y la obstrucción del sistema de conductos pancreáticos**

30 Prioridad:

04.10.2011 EP 11183867

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

07.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STECHL, JENS;
NOWOTNY, IRENE;
PFEIFFER, CLAUDIA;
PINQUIER, JEAN-LOUIS y
MSIHID, JEROME**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 562 651 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 para el uso en el tratamiento de la estenosis o/y la obstrucción del sistema de conductos pancreáticos.

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en donde dicha enfermedad o afección está asociada con la estenosis o/y la obstrucción situada en el sistema de conductos pancreáticos, comprendiendo dicha composición lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y opcionalmente un vehículo, un diluyente o/y una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

10 El páncreas es una glándula exocrina y endocrina. El páncreas endocrino (islotos de Langerhans) produce insulina que se secreta a la corriente sanguínea. El páncreas exocrino produce jugo pancreático que contiene enzimas digestivas, por ejemplo proteasas, lipasas y nucleasas, y bicarbonato. Las enzimas se pueden proporcionar como proenzimas. El sistema de conductos pancreáticos dirige el jugo pancreático al duodeno.

Anatómicamente, el cuerpo pancreático (*corpus pancreatis*) se distingue de la cabeza (*caput pancreatis*) y la cola (*cauda pancreatis*).

15 El sistema de conductos pancreáticos incluye el conducto pancreático mayor (también denominado *ductus pancreaticus major*, conducto pancreático principal o conducto de Wirsung). El conducto pancreático mayor conduce al conducto hepatopancreático. El conducto hepatopancreático está formado por la unión del conducto biliar común y el conducto pancreático mayor, que conduce a la papila de Vater (también denominada *papilla vateri* o papila duodenal mayor) situada en la pared del duodeno. La papila de Vater incluye el esfínter de Oddi. El esfínter de Oddi consiste en fibras musculares lisas que rodean una longitud variable del conducto hepatopancreático.

20 En el sistema de conductos pancreáticos, existen algunas variantes patológicas. Por ejemplo, el conducto hepatopancreático se puede ensanchar para formar la ampolla hepatopancreática (también denominada ampolla de Vater). En otra variante, el conducto hepatopancreático puede ser corto o incluso estar ausente. Esto significa que el conducto biliar común (también denominado conducto colédoco) y el conducto pancreático mayor conducen independientemente al duodeno.

25 En otra variante más, puede estar presente un conducto pancreático accesorio (*ductus pancreaticus accessorius*, conducto de Santorini), que conduce al duodeno en la papila duodenal menor (también denominada *papilla duodeni minor*). El conducto pancreático accesorio evita el conducto hepatopancreático y la papila de Vater.

30 Una anomalía congénita común es el páncreas dividido (páncreas dividido completo o páncreas dividido incompleto) que resulta de la fusión anormal entre los conductos pancreáticos ventral y dorsal durante el desarrollo fetal. En el páncreas dividido completo, existe un sistema de conductos pancreáticos completamente separado, que conduce a la papila de Vater y la papila duodenal menor. El páncreas dividido incompleto es una anomalía pancreática con comunicación inadecuada entre el conducto pancreático ventral y el dorsal. La disfunción pancreaticobiliar es una anomalía congénita definida como la unión de los conductos pancreáticos y los conductos biliares fuera de la pared duodenal (Kamisawa y cols., J. Anat. 2008, 212(2):125-34).

35 El sistema de conductos pancreáticos y el sistema biliar están histológicamente relacionados. El sistema de conductos pancreáticos y el tracto biliar (incluyendo el conducto hepático, la vesícula biliar, el conducto cístico, el conducto colédoco) tienen una estructura histológica similar: las paredes comprenden músculo liso, y la superficie interna está cubierta por epitelio columnar.

40 La contracción del músculo liso en el tracto biliar (en particular en la vesícula biliar) y en el sistema de conductos pancreáticos puede ser inducida por colecistocinina (CCK). La CCK se produce en la mucosa del intestino delgado. La CCK alcanza la vesícula biliar a través de la circulación. La liberación de CCK puede ser inducida por una comida grasa. Por contracción de la vesícula biliar, la bilis se libera en el duodeno, donde ayuda a emulsionar las grasas. Otra función de la CCK es la inducción de la liberación de enzimas digestivas en el estómago y el páncreas.

45 La estenosis o/y la obstrucción en el sistema de conductos pancreáticos puede conducir a un flujo deteriorado del jugo pancreático, dando como resultado una afección asociada con dolor. Los procesos estenóticos o/y la obstrucción dentro del sistema de conductos pancreáticos, por ejemplo, por crecimiento hacia dentro de tejido circundante (por cáncer o/y procesos inflamatorios), pueden provocar un incremento del volumen interior del conducto por acumulación de jugo pancreático, combinado con dilatación de la pared del conducto. El jugo pancreático contiene enzimas pancreáticas disueltas (p. ej. amilasa y lipasa), que, cuando se acumulan en el sistema de conductos pancreáticos, se vuelven autoagresivas, dando como resultado una perpetuación del proceso inflamatorio en el sistema de conductos pancreáticos. Por otra parte, un incremento de volumen, que puede estar combinado con dilatación de la pared del conducto, puede dar como resultado dolor agudo o crónico intenso. El tratamiento de tal dolor incluye el tratamiento con analgésicos opioides o mediante eliminación quirúrgica de la estenosis o/y obstrucción. Tal cirugía puede ser una cirugía "radical", es decir una eliminación completa del tejido afectado.

55

- La obstrucción puede estar provocada por concreciones, por ejemplo concreciones de bicarbonato cálcico. Estas concreciones también se denominan piedras pancreáticas. Tales concreciones incluyen pancreolitos. Un sinónimo de "pancreolito" es "cálculo pancreático". La presencia de concreciones en el páncreas se denomina pancreolitiasis. Las concreciones en el páncreas se pueden formar, por ejemplo, durante la pancreatitis. Las concreciones se pueden originar por un desequilibrio de la concentración de enzimas y células inflamatorias, dando como resultado una precipitación. Se puede inducir incluso más reacción inflamatoria, y la inflamación y la formación de concreciones se perpetúa. Véase, por ejemplo, Marvin Sleisenger (ed.) *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*, Saunders, Filadelfia, 1973, 1983, 1993.
- Una estenosis del sistema de conductos pancreáticos también se puede originar por cáncer, por ejemplo cánceres pancreáticos exocrinos o/y cánceres pancreáticos endocrinos. Por crecimiento, un cáncer pancreático exocrino o/y un cáncer pancreático endocrino puede provocar una estenosis del sistema de conductos pancreáticos. Ejemplos de cánceres pancreáticos incluyen, pero no se limitan a, cistadenoma pancreático, cistadenocarcinoma pancreático, adenoacantoma pancreático y tumores secretorios, tales como neoplasia endocrina múltiple, insulinoma, glucagonoma y somatostatina. Véase, por ejemplo, Marvin Sleisenger (ed.) *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*, Saunders, Filadelfia, 1973, 1983, 1993.
- El péptido similar a glucagón 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés) es una hormona endocrina que incrementa la respuesta de insulina después de la toma oral de glucosa o grasa. El GLP-1 regula generalmente las concentraciones de glucagones, frena el vaciado gástrico, estimula la biosíntesis de (pro)insulina, incrementa la sensibilidad a insulina y estimula la biosíntesis de glucógeno independiente de insulina (Holst (1999), *Curr. Med. Chem* 6: 1005, Nauck y cols. (1997) *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105: 187, López-Delgado y cols. (1998) *Endocrinology* 139:2811).
- El GLP-1 humano tiene 37 residuos de aminoácido (Heinrich y cols., *Endocrinol.* 115:2176. (1984), Uttenthal y cols., *J Clin Endocrinol Metabol* (1985) 61:472). Fragmentos activos de GLP-1 incluyen amida de GLP-1 (7-36) y GLP-1 (7-37).
- Las exendinas son un grupo de péptidos que son capaces de disminuir las concentraciones de glucosa en sangre. Las exendinas tienen una cierta similitud de secuencia con GLP-1 (7-36) (53%, Goke y cols. *J. Biol Chem* 268, 19650-55). La exendina-3 y la exendina-4 estimulan un incremento en la producción de cAMP celular en células acinares del páncreas de cobaya por interacción con receptores de exendinas (Raufman, 1996, *Reg. Peptides* 61: 1-18). En contraste con la exendina-4, la exendina-3 produce un incremento en la liberación de amilasa en células acinares del páncreas.
- La exendina-3, la exendina-4 y los agonistas de exendina se han propuesto para el tratamiento de la diabetes mellitus y la prevención de la hiperglucemia; reducen la movilidad gástrica y el vaciado gástrico (documentos US 5.424.286 y WO98/05351).
- Los análogos de exendina se pueden caracterizar por sustituciones de aminoácidos y/o truncamiento C-terminal de la secuencia de exendina-4 natural. Análogos de exendina de este tipo se describen en los documentos WO 99/07404, WO 99/25727, WO 99/25728. Análogos de exendina-4 incluyen lixisenatida (también denominada AVE0010, desPro³⁶-exendina-4-Lys₆-NH₂ o H-desPro³⁶-exendina-4-Lys₆-NH₂).
- El documento WO 2007/028394 divulga el uso de una molécula de GLP-1 para el tratamiento de discinesia biliar y/o dolor/molestias biliares. Según el documento WO 2007/028394, la discinesia biliar puede ser una movilidad incrementada de un área del tracto biliar o una movilidad disminuida de un área del tracto biliar. La molécula de GLP-1 se considera como un agente procinético. Según el documento WO 2007/028394, la molécula de GLP-1 se puede administrar en combinación con uno o más de otros factores excitadores capaces de inducir el flujo biliar y/o tratar trastornos de la movilidad biliar. Alternativamente, la molécula de GLP-1 se puede administrar en combinación con uno o más factores inhibidores capaces de reducir el flujo biliar. En el documento WO 2007/028394 no se presenta una evidencia experimental de que una molécula de GLP-1 afecte a la fisiología de la vesícula biliar.
- No se sabe que el GLP-1 tenga efecto sobre el sistema de conductos pancreáticos.
- La movilidad de la vesícula biliar se puede expresar mediante la fracción expulsada de la vesícula biliar y se puede valorar mediante colescintigrafía. La colescintigrafía es un procedimiento de captación nuclear de imágenes para evaluar la función de la vesícula biliar. Por ejemplo, un derivado de ácido iminodiacético marcado con ^{99m}tecnecio se inyecta i.v., a continuación se deja circular hasta el hígado, donde se excreta al sistema biliar y se almacena en la vesícula biliar. La colescintigrafía se usa para el diagnóstico de la discinesia de la vesícula biliar, que implica una disfunción de la vesícula biliar. Se considera que los casos con una fracción expulsada de la vesícula biliar (GBEF, por sus siglas en inglés) por debajo de 40% están indicados para colecistectomía (Behar J. y cols., *Gastroenterology* 2006 130:1498-1509).
- La relajación y la contracción de la vesícula biliar están mediadas por células de músculo liso y representan la correlación morfológica de las medidas dinámicas a través del método colescintigráfico del ^{99m}tecnecio.
- El ejemplo de la presente invención se refiere a un estudio cruzado aleatorizado, con doble enmascaramiento, de

dos tratamientos, de dos secuencias, que valora el efecto de una sola inyección subcutánea de 20 µg de lixisenatida sobre la movilidad de la vesícula biliar en sujetos sanos de sexo masculino y femenino. La movilidad de la vesícula biliar se ha analizado mediante colecistografía. Se ha administrado colecistocinina (CCK-8) 60 min. después de la administración de una sola dosis de placebo o 20 µg de lixisenatida y seguido inmediatamente por una sola dosis de ^{99m}Tc-mebrofenina (un derivado de ácido iminodiacético marcado con ^{99m}Tc). El procedimiento se puede resumir como sigue. Al poner una cámara sensible a la radiación sobre el abdomen del sujeto, se puede obtener una "fotografía" del hígado, los conductos biliares y la vesícula biliar que corresponde a dónde ha migrado la bilis radiactiva. Después de la inyección de lixisenatida o placebo y la inyección de ^{99m}Tc, se obtuvieron imágenes de fotogramas hepáticos a 1 fotograma/min. durante 60 min. Después de la visualización de la vesícula biliar en 60 min., se administraron 0,02 µg/kg de CCK-8 a través de una bomba de infusión constante durante 60 min. La adquisición de imágenes se continuó durante al menos 60 min. adicionales después de la infusión de CCK-8.

En el grupo del placebo, la CCK-8 indujo una disminución de los recuentos registrados procedentes de la vesícula biliar, indicando una liberación de bilis desde la vesícula biliar a través de los conductos biliares hacia el duodeno. Sorprendentemente, mediante la administración subcutánea de una sola dosis de 20 µg de lixisenatida en sujetos sanos, este efecto de la CCK-8 se reduce mucho (véanse las curvas de llenado y vaciado ejemplares en la Figura 2). La cantidad de ^{99m}Tc sigue siendo alta en la vesícula biliar, indicando que solo se ha liberado una pequeña fracción de bilis. El efecto se ha cuantificado como sigue. En el grupo del placebo, la CCK-8 induce un incremento de la fracción expulsada de la vesícula biliar (GBEF, o fracción expulsada EF, por sus siglas en inglés, es decir la fracción en volumen de la bilis expulsada de la vesícula biliar,) hasta aproximadamente 85%, según se espera de la acción fisiológica de la CCK. En el grupo de la lixisenatida, la fracción expulsada sigue estando por debajo de 40% (véase la curva de GBEF ejemplar en la Figura 3, promedios dados en la Figura 7 y la Tabla 9) después de la administración de CCK-8. Bajo lixisenatida, 13/24 (54%) sujetos tenían una GBEF a los 60 min. de menos de 40% en comparación con 1/24 (4%) bajo el placebo. La administración subcutánea de una sola dosis de 20 µg de lixisenatida en sujetos sanos redujo significativamente el vaciado de la vesícula biliar expresado como fracción expulsada de la vesícula biliar (GBEF) en respuesta a CCK-8 en comparación con el placebo a los 60 min. en 45,8%.

El origen del efecto de la lixisenatida sobre la GBEF, según se describe en la presente memoria, no se conoce. Sin querer limitarse por una teoría, la reducción del vaciado de la vesícula biliar inducido por CCK bajo lixisenatida se puede explicar por la relajación del músculo liso de la vesícula biliar inducida por lixisenatida. Así, la lixisenatida proporciona un efecto espasmolítico en la vesícula biliar. Como el sistema de conductos pancreáticos y el tracto biliar comparten similitudes significativas con respecto a las células de músculo liso de los conductos, se puede concluir que la lixisenatida exhibirá un efecto de relajación del músculo liso similar en el sistema de conductos pancreáticos al del sistema biliar. Basándose en el efecto de la lixisenatida sobre la GBEF divulgado en la presente memoria, se espera que las células del músculo liso del sistema de conductos pancreáticos se puedan relajar mediante la administración de lixisenatida o un agonista de GLP-1. Así, los agonistas de GLP-1, incluyendo lixisenatida, pueden proporcionar un efecto espasmolítico o antiespasmódico en el sistema de conductos pancreáticos.

Una estenosis o/y obstrucción en el tracto biliar o en el sistema de conductos pancreáticos puede dar como resultado un espasmo, que a menudo es doloroso. Los efectos espasmolíticos de los agonistas de GLP-1 proponen el uso terapéutico de agonistas de GLP-1 en el tratamiento de enfermedades asociadas con procesos estenóticos u obstructivos. Como el sistema de conductos pancreáticos y el sistema biliar están anatómicamente e histológicamente relacionados, los agonistas de GLP-1, tales como lixisenatida, pueden exhibir un efecto terapéutico sobre procesos estenóticos u obstructivos no solo en el tracto biliar, sino también en el sistema de conductos pancreáticos o/y el tejido pancreático circundante. La relajación del músculo liso da como resultado un incremento de la luz de los conductos, mejorando así el flujo de bilis o/y jugo pancreático si está presente una estenosis o una obstrucción. Por la acción espasmolítica, los agonistas de GLP-1 se hacen adecuados para el tratamiento de dolor asociado con estenosis o/y obstrucción en el sistema biliar o/y el sistema de conductos pancreáticos.

Se describe en la presente memoria una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en donde dicha enfermedad o afección está asociada con estenosis o/y obstrucción situada en el sistema de conductos pancreáticos, comprendiendo dicha composición al menos un agonista de GLP-1 y opcionalmente un vehículo, un diluyente o/y una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable .

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en donde dicha enfermedad o afección está asociada con estenosis o/y obstrucción situada en el sistema de conductos pancreáticos, comprendiendo dicha composición lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y opcionalmente un vehículo, un diluyente o/y una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable. La estenosis o/y obstrucción puede estar situada en el tejido pancreático circundante.

En la presente invención, "sistema de conductos pancreáticos" incluye, pero no se limita a, el conducto pancreático mayor, el conducto hepatopancreático, la papila de Vater, el esfínter de Oddi, el conducto pancreático accesorio y la papila duodenal menor.

La estenosis o/y obstrucción puede estar situada en el conducto pancreático mayor, en el conducto

hepatopancreático, en la papila de Vater, en el esfínter de Oddi, en el conducto pancreático accesorio o/y en la papila duodenal menor.

En particular, la estenosis o/y obstrucción puede estar situada en el conducto pancreático mayor, en el conducto pancreático accesorio o/y en la papila duodenal menor.

5 La obstrucción puede estar provocada por una concreción situada en el sistema de conductos pancreáticos o/y por litiasis, en particular pancreolitiasis. La concreción puede ser un cálculo pancreático. La concreción puede incluir carbonato.

10 La enfermedad asociada con la estenosis o/y obstrucción situada en el sistema de conductos pancreáticos puede ser litiasis, pancreolitiasis, pancreatitis asociada con formación de concreciones en el sistema de conductos pancreáticos, en donde la pancreatitis puede ser pancreatitis crónica.

15 La enfermedad o afección asociada con la estenosis o/y obstrucción situada en el sistema de conductos pancreáticos puede ser cáncer. En particular, el cáncer provoca una estenosis en el sistema de conductos pancreáticos. El cáncer puede ser cáncer en el conducto pancreático mayor, en el conducto hepatopancreático, en la papila de Vater, en el esfínter de Oddi, en el conducto pancreático accesorio o/y en la papila duodenal menor. En particular, el cáncer incluye un tumor. El cáncer también puede estar situado en el tejido pancreático circundante.

En particular, el cáncer puede estar situado en el conducto pancreático mayor, en el conducto pancreático accesorio o/y en la papila duodenal menor.

20 El cáncer puede ser cáncer pancreático exocrino o cáncer pancreático endocrino. El cáncer puede incluir una metástasis, por ejemplo una metástasis derivada de un cáncer metastásico en otro órgano. En particular, el cáncer se puede seleccionar de cistadenoma pancreático, cistadenocarcinoma pancreático, adenoacantoma pancreático y tumores secretores, tales como neoplasia endocrina múltiple, insulinoma, glucagonoma y somatostatina.

La estenosis o/y obstrucción puede provocar dolor.

25 El tratamiento puede ser un tratamiento paliativo. El tratamiento paliativo está indicado en pacientes que sufren cáncer, en particular un cáncer inoperable, cáncer en estado terminal, cáncer que no responde a tratamiento contra el cáncer (por ejemplo mediante radiación o/y quimioterapia), la presencia de metástasis derivadas de un cáncer metastásico en otro órgano, en donde una metástasis provoca una estenosis o/y obstrucción en el sistema de conductos pancreáticos, y en donde el cáncer es en particular doloroso, en particular por formación de la estenosis o/y obstrucción. Más particularmente, el cáncer forma una estenosis.

30 El tratamiento, en particular el tratamiento paliativo, se puede continuar durante al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses, al menos cuatro meses o al menos seis meses.

35 Otro aspecto más de la presente invención es una composición farmacéutica para el uso en un tratamiento paliativo, comprendiendo dicha composición lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y opcionalmente un vehículo, un diluyente o/y una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable. El tratamiento paliativo es el tratamiento del dolor provocado por una estenosis o/y obstrucción en el sistema de conductos pancreáticos. Más particularmente, el tratamiento paliativo incluye el tratamiento de dolor provocado por cáncer que se origina a partir de estenosis o/y obstrucción del sistema de conductos pancreáticos. La composición es una composición como la descrita en la presente memoria.

40 Un aspecto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento del dolor, comprendiendo dicha composición lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y opcionalmente un vehículo, un diluyente o/y una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable. El dolor está asociado con estenosis o/y obstrucción en el sistema de conductos pancreáticos. El tratamiento del dolor puede ser un tratamiento paliativo, en particular un tratamiento paliativo como el descrito en la presente memoria. La composición es una composición como la descrita en la presente memoria.

45 También se describe en la presente memoria un método de tratamiento de una enfermedad o afección asociada con estenosis o/y obstrucción en el sistema de conductos pancreáticos, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica que comprende al menos un agonista de GLP-1, y opcionalmente un vehículo, un diluyente o/y una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable: En el método que se describe en la presente memoria, la enfermedad o afección puede ser cualquier enfermedad asociada con estenosis o/y obstrucción en el sistema de conductos pancreáticos que se describe en la presente memoria. La composición es una composición como la descrita en la presente memoria.

50 El paciente o/y individuo que se va a tratar mediante la composición farmacéutica o/y el método que se describe en la presente memoria puede ser un mamífero, incluyendo seres humanos y mamíferos no humanos. Un paciente o/y individuo preferido es un ser humano.

En particular, el paciente no sufre diabetes mellitus, tal como diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2.

En particular, el paciente no es obeso. Más particularmente, el índice de masa corporal del paciente está por debajo de 30 kg/m² o por debajo de 27 kg/m².

En particular, el paciente no sufre un trastorno del SNC, tal como enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson.

- 5 Según se usa en la presente memoria, "actividad antiespasmódica" o "actividad espasmolítica" de un agonista de GLP-1 significa que el tono del músculo liso, en particular en el sistema biliar o/y el sistema de conductos pancreáticos, se reduce mediante la administración de un agonista de GLP-1. En particular, la lixisenatida proporciona una actividad antiespasmódica o espasmolítica.

- 10 Según se usa en la presente memoria, el al menos un agonista de GLP-1 puede ser uno, dos, tres, cuatro, cinco o más agonistas de GLP-1. En particular, el al menos un agonista de GLP-1 puede ser un agonista de GLP-1. El "agonista de GLP-1" también se denomina "agonista del receptor de GLP-1".

Según se usa en la presente memoria, el término "agonista de GLP-1" incluye GLP-1, análogos y derivados del mismo, exendina-3, análogos y derivados de la misma, y exendina-4, análogos y derivados de la misma. También se incluyen sustancias que exhiben la actividad biológica del GLP-1.

- 15 La composición farmacéutica que se describe en la presente memoria puede comprender uno o más seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en péptido similar a glucagón 1 (GLP-1), análogos y derivados de GLP-1, exendina-3, análogos y derivados de exendina-3, exendina-4, análogos y derivados de exendina-4.

GLP-1, exendina-3 o/y exendina-4, según se usa en la presente memoria, incluyen sales farmacológicamente aceptables de GLP-1, exendina-3 o/y exendina-4.

- 20 Se prefiere que el agonista de GLP-1 sea lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

También se prefiere que el agonista de GLP-1 sea liraglutida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 25 Análogos y derivados de GLP-1 se describen en el documento WO 98/08871, por ejemplo; exendina-3, análogos y derivados de exendina-3, y exendina-4 y análogos y derivados de exendina-4 se pueden encontrar en los documentos WO 01/04156, WO 98/30231, US 5.424.286, en la solicitud de PE 99 610 043.4, en los documentos WO 2004/005342 y WO 04/035623. La exendina-3 y la exendina-4 descritas en estos documentos y los análogos y derivados de las mismas que se describen allí se pueden usar en las composiciones que se describen en la presente memoria como agonistas de GLP-1. También es posible usar cualquier combinación deseada de la exendina-3 y la exendina-4 descritas en estos documentos y los análogos y derivados descritos en la presente memoria, como agonistas de GLP-1.

- 30 Preferiblemente, el al menos un agonista de GLP-1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en exendina-4, análogos y derivados de exendina-4, y sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

Un agonista de GLP-1 preferido adicional de exendina-4 se selecciona de un grupo que consiste en:

H-desPro³⁶-exendina-4-Lys₆-NH₂ (desPro³⁶-exendina-4-Lys₆-NH₂, AVE0010, Lixisenatida),

H-des(Pro^{36,37})-exendina-4-Lys₄-NH₂,

- 35 H-des(Pro^{36,37})-exendina-4-Lys₆-NH₂,

y sales farmacológicamente aceptables de las mismas.

Un agonista de GLP-1 preferido adicional es un análogo de exendina-4 seleccionado de un grupo que consiste en:

desPro³⁶ [Asp²⁸]exendina-4 (1-39),

desPro³⁶ [IsoAsp²⁸]exendina-4 (1-39),

- 40 desPro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4 (1-39),

desPro³⁶ [Met(O)¹⁴, IsoAsp²⁸]exendina-4 (1-39),

desPro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-2 (1-39),

desPro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]exendina-2 (1-39),

desPro³⁶ [Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4 (1-39),

- 45 desPro³⁶ [Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]exendina-4 (1-39),

y sales farmacológicamente aceptables de las mismas.

Un agonista de GLP-1 preferido adicional es un análogo de exendina-4 seleccionado de un grupo como el descrito en el párrafo anterior en el que el péptido -(Lys)₆-NH₂ se ha ligado en los extremos C de los análogos de exendina-4.

Un agonista de GLP-1 preferido adicional es un análogo de exendina-4 seleccionado de un grupo que consiste en:

- 5 H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂
 desAsp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅ desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,
 desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- 10 H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 H-des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵]exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,
- 15 H-Asn-(Glu)₅-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,
 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
- 20 des Met(O)¹⁴ Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,
 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-desPro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4 (1-39)-Lys₆-NH₂,
- 25 H-Asn-(Glu)₅ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵]exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-NH₂,
- 30 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸] exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

y sales farmacológicamente aceptables de estos compuestos.

- 35 Un agonista de GLP-1 preferido adicional se selecciona de un grupo que consiste en Arg³⁴, Lys²⁶(N^ε(γ-glutamil(N^α-hexadecanoil)))GLP-1(7-37) [liraglutida] y sales farmacológicamente tolerables de la misma.

Un agonista de GLP-1 preferido adicional es lixisenatida. La lixisenatida tiene la secuencia de H-desPro³⁶-exendina-4-Lys₆-NH₂ (desPro³⁶-exendina-4-Lys₆-NH₂, AVE0010). Esta sustancia está publicada como SEQ ID N°: 93 en el documento WO 01/04156. La lixisenatida es un derivado de exendina-4:

SEQ ID N°: 1: Lixisenatida (44 AS)H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-S-K-K-K-K-K-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-P-S-NH₂

- 5 También se da preferencia a las sales farmacológicamente tolerables de lixisenatida.

El término "al menos un agonista de GLP-1" incluye combinaciones de los agonistas de GLP-1 descritos en la presente memoria que se usan en las composiciones de la invención, siendo ejemplos cualesquiera combinaciones deseadas de dos o más agonistas de GLP-1 seleccionados de los agonistas de GLP-1 descritos en la presente memoria.

- 10 El al menos un agonista de GLP-1 se selecciona más preferiblemente independientemente de exendina-4, H-desPro³⁶-exendina-4-Lys₆-NH₂ y Arg³⁴,Lys²⁶(N^ε(γ-glutamil(N^α-hexadecanoil)))GLP-1 (7-37) [liiraglutida], y sales farmacológicamente aceptables de las mismas.

- 15 Las composiciones que se describen en la presente memoria pueden contener el agonista de GLP-1 en una cantidad de 10 µg/ml a 20 mg/ml, preferiblemente de 25 µg/ml a 15 mg/ml. Para los agonistas de GLP-1 de ácidos a neutramente disueltos, las cifras son preferiblemente de 20 µg/ml a 300 µg/ml, y para los agonistas de neutros a básicos son preferiblemente de 500 µg/ml a 10 mg/ml. Para análogos de exendina-4, se prefieren de 20 µg/ml a 150 µg/ml.

- 20 El al menos un agonista de GLP-1, en particular desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se puede administrar a un sujeto que lo necesite, en una cantidad suficiente para inducir un efecto terapéutico.

El al menos un agonista de GLP-1, en particular desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se puede formular con vehículos, adyuvantes o/y sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables.

- 25 El al menos un agonista de GLP-1, en particular desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 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 de inyección. El al menos un agonista de GLP-1, en particular desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se puede administrar en una cantidad adecuada, por ejemplo en una cantidad en el intervalo de 10 a 30 15 µg por dosis o de 15 a 20 µg por dosis.

El al menos un agonista de GLP-1, en particular desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 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. El al menos un agonista de GLP-1, en particular desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se puede administrar mediante una inyección al día.

- 35 El al menos un agonista de GLP-1, en particular desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se puede proporcionar en una composición líquida. El experto conoce composiciones líquidas de lixisenatida adecuadas para la administración parenteral. Una composición líquida de la presente invención puede tener un pH ácido o fisiológico. Un pH ácido está preferiblemente en el intervalo de pH 1 – 6,8, pH 40 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 (típicamente HCl) diluido farmacéuticamente aceptable o una base (típicamente NaOH) diluida farmacéuticamente aceptable.

- 45 La composición líquida que comprende el al menos un agonista de GLP-1, en particular desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 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.

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

La composición líquida que comprende el al menos un agonista de GLP-1, en particular desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 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.

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

Figura 1: Ilustración gráfica del diseño de estudio. Para el examen físico, los signos vitales, la prueba de laboratorio, las valoraciones de ECG y AE, refiérase al Diagrama de estudio. Abr.: CCK-8 = colecistocinina-8; IP = producto en fase de investigación; EOS = final del estudio.

- 5 Figura 2: Ejemplo de curva de llenado y vaciado de la vesícula biliar en un sujeto sano normal bajo placebo y lixisenatida. Abscisas: tiempo (minutos). Ordenadas: recuentos por segundo (CPS).

Figura 3: Ejemplo de GBEF (%) en un sujeto sano normal bajo placebo y lixisenatida. Abscisas: tiempo (minutos). Ordenadas: GBEF (%).

Figura 4: Representaciones individuales de las medias y las medianas – Población farmacodinámica.

- 10 Figura 5: Concentraciones medias (+DE) de lixisenatida en plasma (escala lineal).

Figura 6: Concentraciones medias de lixisenatida en plasma (escala semilogarítmica).

- 15 Figura 7: Diagramas de cajas de GBEF a los 30 min. y los 60 min. (placebo a la derecha, 20 µg de lixisenatida a la izquierda). El tiempo de valoración de GBEF corresponde al momento después del comienzo de la infusión de CCK-8. Símbolos: Caja = cuartiles Q1-Q3; + = Media; Línea dentro de la caja = Mediana; Longitud del "bigote" = Valor mayor $\leq 1,5(Q3-Q1)$; Estrella = valores atípicos con identificador del sujeto. Abreviaturas: GBEF = fracción expulsada de la vesícula biliar; min. = minutos.

Ejemplo

Resumen

- 20 El ejemplo de la presente invención se refiere a un estudio cruzado aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado por placebo, de dos secuencias, de dos tratamientos, que valora el efecto de una sola inyección subcutánea de 20 µg de lixisenatida sobre la movilidad de la vesícula en sujetos sanos de sexo masculino y femenino. La movilidad de la vesícula biliar se ha analizado mediante colescintigrafía. Se ha administrado colecistocinina (CCK-8) 60 min. después de la administración de una sola dosis de placebo o 20 µg de lixisenatida y seguido inmediatamente por una sola dosis de ^{99m}Tc mebrofenina (un derivado de ácido iminodiacético marcado con ^{99m}Tc). El procedimiento se puede resumir como sigue. Al poner una cámara sensible a la radiación sobre el abdomen del sujeto, se puede obtener una "fotografía" del hígado, los conductos biliares y la vesícula biliar que corresponde a dónde ha migrado la bilis radiactiva. Después de la inyección de lixisenatida o placebo y la inyección de ⁹⁹Tc, se obtuvieron imágenes de fotogramas hepáticos a 1 fotograma/min. durante 60 min. Después de la visualización de la vesícula biliar a los 60 min., se administraron 0,02 µg/kg de CCK-8 a través de una bomba de infusión constante durante 60 min. La adquisición de imágenes se efectuó durante al menos 60 min. adicionales después de la infusión de CCK-8.

- 35 En el grupo del placebo, la CCK-8 indujo una disminución de los recuentos de ^{99m}Tc registrados a partir de la vesícula biliar, indicando una liberación de bilis de la vesícula biliar a través de los conductos biliares hacia el duodeno. Sorprendentemente, mediante administración subcutánea de una sola dosis de 20 µg de lixisenatida en sujetos sanos, este efecto de la CCK-8 se reduce mucho (véanse las curvas de llenado y vaciado ejemplares en la Figura 2). La cantidad de ^{99m}Tc permanece alta en la vesícula biliar, indicando que solo se ha liberado una pequeña fracción de bilis. El efecto se ha cuantificado como sigue. En el grupo del placebo, la CCK-8 induce un incremento de la fracción expulsada de la vesícula biliar (GBEF, o fracción expulsada EF, es decir, la fracción en volumen de bilis expulsada de la vesícula biliar) hasta aproximadamente 85%, según se espera de la acción fisiológica de CCK. 40 En el grupo de la lixisenatida, la fracción expulsada permanece sorprendentemente por debajo de 40% (véase la curva de GBEF ejemplar de la Figura 3, promedios dados en la Figura 7 y la Tabla 9) después de la administración de CCK-8. Bajo lixisenatida, 13/24 (54%) sujetos tenían una GBEF a los 60 min. de menos de 40% en comparación con 1/24 (4%) bajo placebo. La administración subcutánea de una sola dosis de 20 µg de lixisenatida en sujetos sanos redujo significativamente el vaciado de la vesícula biliar expresado como fracción expulsada de la vesícula biliar (GBEF) en respuesta a CCK-8 en comparación con el placebo a los 60 min. en 45,8%. 45

Sinopsis

Centro del estudio: 1	
Publicaciones (referencia): Ninguna	
Fase de desarrollo: 1	
<p>Objetivos:</p> <p>Objetivo Primario: Valorar el efecto de 20 µg de lixisenatida sobre el vaciado de la vesícula biliar (GB) expresado como fracción expulsada de la GB (GBEF) a los 60 minutos inducido por una infusión continua de 0,02 µg/kg.h de colecistocinina (CCK8).</p> <p>Objetivos Secundarios: Valorar la GBEF a los 30 minutos. Valorar el perfil farmacocinético de una sola inyección subcutánea de 20 µg de lixisenatida.</p>	
<p>Metodología:</p> <p>Estudio cruzado de un solo centro, con doble enmascaramiento, aleatorizado, controlado por placebo, de una sola dosis, de 2 periodos, de 2 tratamientos, de 2 secuencias</p>	
Número de sujetos:	<p>Planeado: 24 sujetos (20 sujetos evaluables)</p> <p>Aleatorizados: 24</p> <p>Tratados: 24</p>
Evaluados:	<p>Farmacodinámica: 24</p> <p>Seguridad: 24</p> <p>Farmacocinética: 24</p>
<p>Diagnóstico y criterios para la inclusión:</p> <p>Sujetos de sexo masculino y femenino de 35 a 65 años de edad con un índice de masa corporal entre 18,0 y 35,0 kg/m²; sujetos de sexo femenino posmenopáusicos o quirúrgicamente estériles durante al menos 3 meses antes del momento del cribado. Se excluyeron los sujetos con anomalías de la GB y hepáticas detectadas mediante ultrasonografía.</p>	
<p>Producto en fase de investigación: Lixisenatida</p> <p>Dosis: 20 µg (en 200 µl de solución acuosa estéril)</p> <p>Administración: inyección subcutánea usando un inyector de tipo pluma (OptiClik®)</p> <p>Número del lote: FRA01282/40COO8/C1005517</p>	
Duración del tratamiento:	1 día cada uno en el Período de tratamiento 1 y 2
Duración de la observación:	de 7 a 42 días (es decir, desde el consentimiento válido hasta la evaluación del final del estudio)
<p>Terapia de referencia: Placebo</p> <p>Dosis: 200 µl de solución acuosa estéril</p> <p>Administración: inyección subcutánea usando un inyector de tipo pluma (OptiClik)</p> <p>Número del lote: FRA01419/40C006/C1005518</p>	
<p>Producto que no está en fase de investigación: tecnecio99m (^{99m}Tc) mebrotfenina/Cholediam®</p> <p>Dosis: ≤ 60 MBq de ^{99m}Tc mebrotfenina</p> <p>Administración: inyección intravenosa</p> <p>Número del lote: FRA01419/ 40C006/C1005518</p>	

<p>Producto que no está en fase de investigación: Colecistocinina8 (CCK8)</p> <p>Dosis: 0,02 µg/kg de KinevaC® (sincalida)</p> <p>Administración: infusión durante 60 minutos</p> <p>Número del lote: C1008567</p>
<p>Criterios para la evaluación:</p> <p>farmacodinámica:</p> <p>Colescintigrafía: vaciado de GB expresado como GBEF, que es el porcentaje de cambio de recuentos de GB netos después de la administración de CCK8.</p> $\text{GBEF (\%)} = \left[\frac{(\text{recuentos de GB netos antes de la infusión de CCK8}) - (\text{recuentos de GB a los 30 o 60 min.})}{\text{recuentos de GB netos antes de la infusión de CCK8}} \right] \times 100$ <p>El criterio de valoración primario es la GBEF a los 60 minutos inducida por una infusión continua de 0,02 µg/kg de colecistocinina 8 (CCK8). El criterio de valoración secundario es la GBEF a los 30 minutos.</p> <p>Seguridad: Episodios adversos, signos vitales, electrocardiograma (ECG, lectura automática), valoraciones de laboratorio clínico estándar (bioquímica y hematología)</p> <p>Farmacocinética: Concentración de lixisenatida en plasma, parámetros farmacocinéticos ($C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, $AUC_{\text{última}}$, AUC_{t1-t2}, AUC, $t_{1/2z}$)</p>
<p>Tiempos de muestreo farmacocinético y métodos bioanalíticos: Para determinar las concentraciones en plasma de lixisenatida, se recogió sangre antes de la dosificación y 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 horas después de la inyección de lixisenatida.</p>
<p>Métodos estadísticos:</p> <p>Farmacodinámica:</p> <p>El criterio de valoración primario, GBEF a los 60 minutos, se analizó usando un modelo lineal de efectos mixtos. Las diferencias entre los grupos de tratamiento y los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) se estimaron dentro del marco del modelo lineal de efectos mixtos. Se demostraba ausencia de inferioridad si el límite superior del intervalo de confianza al 95% bilateral para la diferencia entre los 2 grupos de tratamiento (placebo menos lixisenatida) era menor de 0,20 o 20% (diferencia absoluta).</p> <p>Para el criterio de valoración secundario, GBEF a los 30 minutos, las diferencias entre los grupos de tratamiento y los intervalos de confianza al 95% se estimaron dentro del marco del mismo modelo lineal de efectos mixtos como anteriormente.</p> <p>Las desviaciones estándar dentro de un sujeto, entre sujetos y totales para GBEF a los 60 minutos y a los 30 minutos se estimaron, con IC 90%, al equiparar medias cuadráticas observadas y esperadas dentro de un marco de un modelo lineal de efectos mixtos.</p> <p>También se proporciona una estadística descriptiva y un sumario y representaciones individuales.</p> <p>Farmacocinética:</p> <p>La farmacocinética de la lixisenatida se resume usando estadística descriptiva.</p> <p>Seguridad y tolerabilidad:</p> <p>Los análisis de seguridad se basaron en la revisión de valores individuales (anormalidades clínicamente significativas) y estadística descriptiva mediante tratamiento. Para los episodios adversos, las frecuencias de episodios adversos que surgen del tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) clasificados por la clase de sistemas y órganos y el término preferido del Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA versión 13.0) se tabularon por tratamiento. Se listaron todos los episodios adversos.</p>
<p>Resumen:</p> <p>resultados farmacodinámicos:</p> <p>Los 24 sujetos que se aleatorizaron completaron los dos períodos de estudio y se incluyeron en el análisis farmacodinámico. Las GBEF medias (EEM) (%) a los 30 y 60 minutos después de la administración de placebo fueron 59,80% (5,67) y 84,95% (4,20), respectivamente, lo que está de acuerdo con los valores esperados para</p>

sujetos sanos. Treinta y 60 minutos después de una sola administración de lixisenatida, las GBEF medias (%) fueron 17,97 (3,35) y 39,01 (5,85). Bajo la lixisenatida, 22 de 24 sujetos tenían una GBEF a los 60 minutos que era inferior que la GBEF bajo placebo a los 60 minutos.

La estimación de la diferencia media entre el placebo y la lixisenatida para el criterio de valoración primario (GBEF a los 60 minutos) fue 45,8% (IC 95%: 29,92; 61,68). El límite superior del intervalo de confianza fue mayor que 20%, indicando que no se demostró ausencia de inferioridad de la lixisenatida frente al placebo.

Análisis estadístico GBEF a los 60 minutos - Población farmacodinámica

Parámetro	Comparación	Media ^a del placebo	Media ^a de 20 µg de Lixisenatida	Diferencia		
				Media ^b	IC 95% inferior	IC 95% superior
GBEF a los 60 min. (%)	Placebo frente a 20 µg de Lixisenatida	84,53	38,73	45,80	29,92	61,68

El tiempo de valoración de GBEF corresponde al tiempo después del inicio de la infusión de CCK-8

LSM= medias cuadráticas mínimas,

IC = intervalo de confianza

Número de sujetos: N = 24 bajo Placebo, N = 24 bajo 20 µg de Lixisenatida

^aLa media se proporciona mediante LSM

^bDiferencia media = LSM (Placebo) - LSM (20 µg de Lixisenatida)

La estimación de la diferencia media entre el placebo y la lixisenatida fue 41,43% (IC 95%: 28,64; 54,23).

Análisis estadístico GBEF at 30 minutos - Población farmacodinámica

Parámetro	Comparación	Media ^a del placebo	Media ^a de 20 µg de Lixisenatida	Diferencia		
				Media ^b	IC 95% inferior	IC 95% superior
GBEF a los 30 min. (%)	Placebo frente a 20 µg de Lixisenatida	58,24	16,81	41,43	28,64	54,23

El tiempo de valoración de GBEF corresponde al tiempo después del inicio de la infusión de CCK-8

LSM= medias cuadráticas mínimas, IC = intervalo de confianza

Número de sujetos: N = 24 bajo Placebo, N = 24 bajo 20 µg de Lixisenatida

^aLa media se proporciona mediante LSM

^bDiferencia media = LSM (Placebo) - LSM (20 µg de Lixisenatida)

Resultados de seguridad:

No hay episodios adversos o desventajas graves a partir del estudio debido a TEAE. Bajo lixisenatida, 4/24 (16,7%) sujetos experimentaron al menos 1 TEAE en comparación 1/24 (4,2%) sujetos bajo placebo. Todos los TEAE fueron de intensidad leve o moderada.

Los TEAE en sujetos con lixisenatida fueron principalmente trastornos gastrointestinales, tales como náuseas (3/24) y vómitos (1/24). Un sujeto experimentó un episodio de vómitos leves que se produjo aproximadamente 5 horas después de la administración de lixisenatida, y aproximadamente 4 horas después del comienzo de la infusión de CCK. El síntoma duró aproximadamente 5 minutos y se resolvió sin tratamiento. No hubo episodios adversos que sugirieran una reacción alérgica. Un sujeto experimentó un hematoma en el punto de inyección 1 día después de la administración de lixisenatida. El hematoma era de intensidad leve y se resolvió

<p>gradualmente en los 11 días siguientes.</p> <p>No se observaron PCSA para la función hepática.</p> <p>Se observó un QTc prolongado para dos sujetos de sexo masculino. Un sujeto que recibió lixisenatida durante el Período 2 tuvo un QTc de 452 ms (recomprobado: 455 ms) en la visita final del estudio (valor inicial: 418 ms). Otro sujeto que recibió placebo durante el Período 1 tuvo un QTc de 459 ms el Día 1 en el Período 2 (valor recomprobado el D1: 436 ms)</p> <p>Resultados farmacocinéticos: Después de la dosificación subcutánea de 20 µg de lixisenatida, la exposición máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) fue 104 pg/ml y apareció después de 2 horas (mediana). La exposición global (AUC) como media ascendió a 634 pg*h/ml, y la exposición media durante el intervalo para el criterio de valoración primario para el vaciado de la vesícula biliar (AUC_{12h}) fue 87,3 pg*h/ml.</p>
<p>Conclusiones</p> <p>En este estudio cruzado controlado por placebo, la administración subcutánea de una sola dosis de 20 µg de lixisenatida en sujetos sanos redujo significativamente el vaciado de la GB expresado como GBEF(%) en respuesta a CCK-8 a los 30 y 60 minutos. No se demostró ausencia de inferioridad de lixisenatida frente a placebo después de 60 minutos de infusión de CCK-8.</p> <p>El tratamiento con lixisenatida dio como resultado concentraciones en plasma máximas 2 horas después de la inyección. La exposición global (AUC) como media fue 634 pg*h/ml, y la exposición media durante el intervalo para el criterio de valoración primario para el vaciado de la vesícula biliar (AUC_{12h}) fue 87,3 pg*h/ml.</p> <p>La lixisenatida fue globalmente bien tolerada y se valoró que era segura en los 24 sujetos estudiados. El episodio adverso más frecuente fueron las náuseas. Ninguno de los episodios adversos fue grave o serio.</p>

1 Lista de abreviaturas y definición de términos

	Ab	anticuerpo
	AE	episodio adverso
5	AEPM	episodios adversos con comprobación especificada previamente
	ALT	alanina aminotransferasa
	ARAC	comité de valoración de reacciones alérgicas
	AUC	área bajo la curva de concentración-tiempo
	CCK	colecistocinina
10	CCK-8	fragmento de aminoácidos terminal de la colecistocinina
	IC	intervalo de confianza
	$C_{m\acute{a}x}$	concentración en plasma observada máxima
	CRF	cuaderno de recogida de datos
	CT	tomografía informatizada
15	CV	coeficiente de variación
	D	día
	DBP	presión sanguínea diastólica
	ECG	electrocardiograma
	FDA	United States Food and Drug Administración
20	GB	vesícula biliar
	GBEF	fracción expulsada de la vesícula biliar
	GLP	péptido similar a glucagón

	HCl	ácido clorhídrico
	HIV	virus de inmunodeficiencia humana
	LLOQ	límite inferior de cuantificación
	MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
5	MRI	captación de imágenes por resonancia magnética
	NaOH	hidróxido sódico
	P	período
	PCSA	anormalidad potencialmente clínicamente significativa
	QC	control de calidad
10	QRS	complejo QRS en un electrocardiograma (despolarización ventricular)
	QTc	intervalo QT automáticamente corregido para el gasto cardíaco
	QTcF	intervalo QT, corrección de Fridericia
	SAE	episodio adverso grave
	SBP	presión sanguínea sistólica
15	DE	desviación estándar
	EEM	error estándar de la media
	SOC	clase de sistemas-órganos
	^{99m} Tc	tecnecio99m
	TEAE	episodio adverso surgido por el tratamiento
20	t _{máx}	tiempo para alcanzar la C _{máx}
	ULN	límite superior de normalidad

2 Consideraciones éticas

2.1 Comité ético independiente o junta de revisión institucional

25 El protocolo se sometió a comités éticos independientes y/o juntas de revisión institucionales para la revisión y la aprobación escrita.

2.2 Conducto del estudio

30 El protocolo cumplió las recomendaciones del 18th World Health Congress (Helsinki, 1964) y todas las enmiendas aplicables. El protocolo también cumplió las leyes y regulaciones, así como cualesquiera directrices aplicables, del país en el que se efectuó el estudio (Gran Bretaña).

2.3 Información y consentimiento de los sujetos

El consentimiento válido se obtuvo antes de efectuar cualesquiera procedimientos relacionados con el estudio. El formulario de consentimiento válido del sujeto se modificó según las regulaciones y los requisitos locales.

3 Introducción

35 La lixisenatida es una exendina agonista de receptor de péptido similar a glucagón 1 (GLP1) que se desarrolló para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

40 Se han presentado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con agonistas de GLP1, y la causalidad todavía no está clara. Hay una discusión en marcha en cuanto a si la pancreatitis es un efecto de clase potencial del tratamiento con GLP1 o si los casos pueden haberse sobrevalorado. Una hipótesis es que los agonistas de GLP1 pueden cambiar la movilidad del esfínter de Oddi debido a distensión gástrica, predisponiendo a los pacientes a la formación de sedimento o piedras biliares en la vesícula biliar (GB) y así a pancreatitis.

5 La colescintigrafía estimulada por colecistocinina fue descrita en primer lugar hace más de 3 décadas y se usa habitualmente para calcular la fracción expulsada de la vesícula biliar (GBEF) en estudios sobre la dinámica biliar y la movilidad de la vesícula biliar. La colescintigrafía se realiza después de la administración de análogos de ácido iminodiacético marcados con tecnecio-99m (^{99m}Tc). Estos compuestos tienen una alta afinidad para la absorción hepática y se excretan fácilmente al tracto biliar y se concentran en la vesícula biliar. A continuación, se usa una comida grasa o colecistocinina exógena como un estímulo para la inducción del vaciado de la vesícula biliar. Una GBEF baja se ha considerado como una evidencia de una función motriz deteriorada de la vesícula biliar que, en ausencia de litiasis, puede identificar a pacientes con disfunciones principales de la vesícula biliar y obstrucción del esfínter de Oddi. Puesto que la GBEF es variable dependiendo de la dosis y la duración de la infusión de colecistocinina 8 (CCK8, fragmento de aminoácidos terminal de CCK), se han usado muchos valores diferentes para definir una función anormal de la vesícula biliar; una evidencia creciente ha sugerido que las infusiones más prolongadas (de 30 a 60 minutos) son superiores a las infusiones más breves (de 1 a 3 minutos) para la cuantificación exacta de la GBEF.

15 El objetivo del presente estudio fue valorar el efecto de una sola inyección subcutánea de lixisenatida sobre el vaciado de la vesícula biliar (como una medida indirecta de un impacto potencial sobre el esfínter de Oddi) expresado como GBEF inducida por CCK8.

4 Objetivos del estudio

Objetivo primario

- 20 • Valorar el efecto de 20 µg de lixisenatida sobre el vaciado de la vesícula biliar (GB) expresado como fracción expulsada de la GB (GBEF) a los 60 minutos inducido por una infusión continua de 0,02 µg/kg h de colecistocinina (CCK8)

Objetivos secundarios

- Valorar al GBEF a los 30 minutos
- Valorar el perfil farmacocinético de una sola inyección subcutánea de 20 µg de lixisenatida

25 5 Plan de investigación

5.1 Descripción de diseño y el plan de estudio global

Este fue un estudio cruzado de un solo centro, con doble enmascaramiento, aleatorizado, controlado por placebo, de una sola dosis, de 2 períodos, de 2 secuencias, de 2 tratamientos, que comparaba la inyección de lixisenatida con la inyección de solución salina (placebo) en sujetos sanos de sexo masculino y femenino.

30 Los sujetos fueron admitidos en la unidad la mañana del Día 1. El Día 1, después de un ayuno nocturno con acceso libre a agua, fueron preparados para la colescintigrafía. Los sujetos recibieron una dosis subcutánea de 20 µg de lixisenatida o placebo según la aleatorización, seguido inmediatamente por un bolo intravenoso del radiomarcador. Después de la inyección de ^{99m}Tc, se obtuvieron imágenes durante 60 minutos. Después de la visualización de la vesícula biliar a los 60 minutos, se infundió CCK8 a lo largo de 60 minutos; las imágenes de la GB se obtuvieron durante al menos 60 minutos adicionales después del comienzo de la infusión de CCK8.

35 Se tomaron muestras de sangre para la determinación de concentraciones de lixisenatida durante hasta 12 horas después de la inyección de lixisenatida.

Los sujetos se aleatorizaron de un modo con doble enmascaramiento a la Secuencia 1 o la Secuencia 2 (Figura 1):

Secuencia 1

- 40 • Período 1: placebo
- Período 2: 20 µg de lixisenatida

Secuencia 2

- Período 1: 20 µg de lixisenatida
- Período 2: placebo

45 Se planeó que la duración total de participación en el estudio para cada sujeto fuera de 7 a 42 días y consistió en:

- Cribado: 2 a 28 días
- Período de tratamiento 1: 2 días (Día 1, Día 1) incluyendo 1 día de tratamiento

- Reposo farmacológico: mínimo 48 horas, máximo 7 días entre dosis (entre el Período 1, Día 1 y el Período 2, Día 1)
- Período de tratamiento 2: 2 días (Día 1 a Día 1) incluyendo 1 día de tratamiento
- Final del estudio: de 2 a 7 días después de la última dosificación

5 No se planeó un análisis provisional. No hubo enmiendas al protocolo.

El esquema de visitas se describe en la Tabla 1

5.2 Análisis del diseño del estudio y elección de los grupos de control

10 Este estudio cruzado aleatorizado, controlado por placebo, de 2 secuencias, de 2 tratamientos, se diseñó para evaluar el efecto de una sola dosis de lixisenatida sobre el vaciado de la vesícula biliar. Se eligió un diseño cruzado para evitar la influencia de la variabilidad entre sujetos.

15 El estudio incluyó sujetos de sexo masculino y femenino a fin de ajustarse a la población elegida de diabetes tipo 2. Aunque se ha observado que la mayoría de los pacientes que presentan disfunción del esfínter de Oddi que provoca episodios recurrentes de pancreatitis aguda son mujeres (1), en sujetos sanos la GBEF no difiere entre hombres y mujeres. Solo se incluyeron las mujeres posmenopáusicas para evitar exponer a las mujeres en edad fértil a una radiación innecesaria. Aunque se ha presentado un deterioro significativo del vaciado de la GB en pacientes diabéticos de tipo 2 obesos (2), en sujetos sanos no se ha observado una correlación estadísticamente significativa del índice de masa corporal y la GBEF. Por lo tanto, se incluyeron en el estudio sujetos de sexo masculino y femenino con un índice de masa corporal de hasta 35 kg/m².

20 Para maximizar la entrada de bilis en la vesícula biliar al permitir una relajación máxima de la vesícula biliar y una contracción máxima del esfínter de Oddi (3), se efectuó una colescintigrafía en ayunas. El radiomarcador se inyectó directamente después de la administración debido al t_{máx} de la lixisenatida de aproximadamente 1,5 a 2 horas.

25 La rápida desaparición de la lixisenatida de la circulación sanguínea cuando la absorción es completa (concentraciones en plasma máximas medias de aproximadamente 100 pg/ml aproximadamente a las 1,5 horas después de la inyección) permitió cortos períodos de reposo farmacológico de 2 días y una vista final del estudio en una semana desde la última dosificación.

Puesto que la lixisenatida es un péptido que potencialmente puede generar reacciones alérgicas, el estudio empleó un comité de valoración de reacciones alérgicas para valorar reacciones alérgicas o reacciones pseudoalérgicas que se producían en el estudio.

5.3 Selección de la población de estudio

30 Se incluyó un total de 24 sujetos para tener 20 sujetos evaluables (con al menos 30% de cada sexo aleatorizado).

Los sujetos se incluyeron en el estudio según los siguientes criterios.

5.3.1 Criterios de inclusión

Demografía

- 35 I 1. Sujeto de sexo masculino o femenino, entre 35 y 65 años inclusive.
I 2. Índice de masa corporal entre 18,0 y 35,0 kg/m² inclusive.

Estado de salud

- I 3. Certificado como sano por una valoración clínica exhaustiva (antecedentes detallados y examen físico completo).
I 4. Signos vitales normales después de 10 minutos de reposo en posición supina:
40 - 95 mm Hg < presión sanguínea sistólica < 160 mm Hg
- 45 mm Hg < presión sanguínea diastólica < 90 mm Hg
- 40 bpm < gasto cardíaco < 100 bpm
I 5. Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones estándar normal después de 10 minutos de reposo en posición supina; 120 ms < PR < 220 ms, QRS < 120 ms, QTc ≤ 430 ms si es hombre, 450 ms si es mujer
45 I 6. Parámetros de laboratorio dentro del intervalo normal, a menos que el investigador considerara que una

anormalidad era clínicamente irrelevante para sujetos sanos; sin embargo, la creatinina, la fosfatasa alcalina, las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, bilirrubina (a menos que el sujeto haya documentado síndrome de Gilbert)) séricas suero no superaron la norma de laboratorio superior.

- 5 I 7. Si son mujeres esterilizadas durante más de 3 meses o son posmenopáusicas; la menopausia se definió como una edad de más de 60 años, o entre 45 y 60 años que son amenorreicas durante al menos 2 años con un nivel de hormona foliculoestimulante plasmático >30 UI/l. Certificadas como sanas por una valoración clínica exhaustiva (antecedentes detallados y examen físico completo).

Regulaciones

- 10 I 8. Se debe haber dado un consentimiento válido escrito antes de cualquier procedimiento relacionado con el estudio.
- I 9. Cubierto por un sistema de seguro médico cuando sea aplicable, y/o de acuerdo con las recomendaciones de las leyes nacionales en vigor relativas a la investigación biomédica.
- I 10. No bajo supervisión administrativa o legal.

5.3.2 Criterios de exclusión

15 Antecedentes y estado clínico

- E 1. Cualquier antecedente o presencia de enfermedad cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal, hepática, renal, metabólica, hematológica, neurológica, osteomuscular, articular, psiquiátrica, sistémica, ocular, ginecológica (si es mujer) o infecciosa clínicamente pertinente, o signos de una dolencia aguda.
- E 2. Cefaleas y/o migraña frecuentes, náuseas y/o vómitos recurrentes (más de dos veces al mes).
- 20 E 3. Donación de sangre, cualquier volumen, menos de 3 meses antes de la inclusión.
- E 4. Hipotensión postural sintomática, sea cual sea el descenso en la presión sanguínea, o hipotensión postural asintomática definida por una disminución en la presión sanguínea sistólica ≥ 20 mm Hg en menos de 3 minutos cuando se cambia de la posición supina a la erecta.
- 25 E 5. Presencia o antecedentes de hipersensibilidad farmacológica, o enfermedad alérgica clínicamente significativa diagnosticada y tratada por un médico.
- E 6. Antecedentes o presencia de abuso de drogas o alcohol (consumo de alcohol regular >21 unidades por semana en hombres y >14 unidades por semana en mujeres [1 Unidad = ½ pinta de cerveza, una copa de 25 ml de licor de 40% o un vaso de vino de 125 ml]).
- E 7. Fumar más de 5 cigarrillos o equivalente al día, incapacidad de dejar de fumar durante el estudio.
- 30 E 8. Consumo excesivo de bebidas con bases de xantina (>4 copas o vasos al día).

Sustancia interferente

- E 9. Cualquier medicación (incluyendo hipérico) en los 14 días anteriores a la inclusión en 5 veces la semivida de eliminación o la semivida farmacodinámica de ese fármaco, cualquier vacunación en los últimos 28 días.

Condiciones generales

- 35 E 10. Cualquier sujeto que, a juicio del investigador, es probable que sea incumplidor terapéutico durante el estudio, o sea incapaz de cooperar debido a un problema de lenguaje o un escaso desarrollo mental.
- E 11. Cualquier sujeto en el período de exclusión de un estudio previo según las regulaciones aplicables.
- E 12. Cualquier sujeto con el que no se pueda contactar en caso de emergencia.
- 40 E 13. Cualquier sujeto que sea el investigador o cualquier subinvestigador, un ayudante, farmacéutico, coordinador del estudio u otro personal del mismo, directamente implicado en la realización del protocolo.

Estado biológico

- E 14. Reacción positiva a cualquiera de las siguientes pruebas: antígeno superficial de la hepatitis B, anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2 (Ab antiHIV1 y antiHIV2).
- 45 E 15. Resultados positivos en el cribado de drogas en orina (anfetaminas/metanfetaminas, barbituratos,

benzodiazepinas, cannabinoides, cocaína, opiáceos).

E 16. Prueba de alcoholemia positiva.

Específico para el estudio

- 5 E 17. Diarrea o estreñimiento agudos en los 7 días antes del primer día de estudio previsto. Si el cribado se producía >7 días antes del primer día del estudio, este criterio se determinó el primer día del estudio. La diarrea se definió como la defecación de heces líquidas y/o una frecuencia de deposición de más de 3 veces al día. El estreñimiento se definió como una incapacidad para defecar con más frecuencia que cada dos días.
- 10 E 18. Exposición a radiación de pruebas clínicas, incluyendo la procedente del presente estudio, excluyendo radiación de fondo pero incluyendo rayos X diagnósticos y otras exposiciones médicas, que superen 5 mSv en los últimos 12 meses o 10 mSv en los últimos 5 años. No se dejó que participara en el estudio ningún trabajador expuesto profesionalmente, según se define en las Ionising Radiation Regulations 1999.
- E 19. Tratamiento previo con lixisenatida, exenatida (Byetta™) u otros agonistas de GLP1 parenterales.
- E 20. Antecedentes de pancreatitis, pancreatitis crónica, enfermedad de la vesícula biliar, pancreatectomía, cirugía estomacal/gástrica, enteropatía inflamatoria.
- 15 E 21. Presencia de piedras biliares o anomalías hepáticas clínicamente significativas en exploraciones ultrasónicas.

5.3.3 Retirada de los sujetos de la terapia o la valoración

Los sujetos se podían retirar del tratamiento si decidían hacerlo, en cualquier momento e independientemente de la razón, o los sujetos se podían retirar basándose en la decisión del investigador.

- 20 Los sujetos que experimentaron una reacción alérgica confirmada que era considerada por el investigador que estaba estrechamente relacionada con la administración del producto en fase de investigación se retiraron de un tratamiento adicional.

25 Se van a considerar reglas de interrupción específicas desde el cribado hasta el final del estudio. La administración del producto en fase de investigación se debe interrumpir en caso de prolongación de QTcF (QTc, corrección de Fridericia) (medida automática: ≥ 500 ms), confirmada por una lectura manual, y en caso de embarazo. Además, con un diagnóstico de pancreatitis aguda, se debe interrumpir el tratamiento con fármacos en fase de investigación y otros potencialmente sospechosos y el sujeto debe ser seguido clínicamente.

5.4 Tratamientos

5.4.1 Productos en fase de investigación

30 5.4.1.1 Lixisenatida

- Forma farmacéutica: Solución acuosa estéril para inyección subcutánea en un cartucho de vidrio de 3 ml, que contiene 300 μg del ingrediente activo (es decir, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$), glicerol, trihidrato de acetato sódico, metionina, meta-cresol, HCl/NaOH y agua para inyección.
- Vía y método de administración: aplicación subcutánea usando un inyector de tipo pluma (OptiClik®)
- 35 • Dosis de fármaco por administración: 20 μg de lixisenatida una vez por la mañana el Día 1 en el Período 1 o el Período 2, según el esquema de aleatorización
- El producto en fase de investigación se debe administrar mediante inyección subcutánea profunda en la pared abdominal anterolateral izquierda o derecha
- 40 • Para la dosificación correcta, las unidades de la pluma OptiClik se deben fijar como sigue: 20 μg de lixisenatida = 20 Unidades en OptiClik (= 200 μl)
- La lixisenatida fue proporcionada por el patrocinador

5.4.1.2 Placebo

- Forma farmacéutica: Solución acuosa estéril para inyección subcutánea en un cartucho de vidrio de 3 ml, que contiene cloruro sódico, meta-cresol, HCl/NaOH, y agua para inyección
- 45 • Vía y método de administración: aplicación subcutánea usando un inyector de tipo pluma (OptiClik)

- Dosis de fármaco por administración: 200 µl de placebo una vez por la mañana el Día 1 en el Período 1 o el Período 2, según el esquema de aleatorización
 - El producto en fase de investigación se debe administrar mediante inyección subcutánea profunda en la pared abdominal anterolateral izquierda o derecha
- 5
- Para la dosificación correcta, las unidades de la pluma OptiClik se deben fijar como sigue: 200 µl de placebo = 20 Unidades en OptiClik.
 - El placebo fue proporcionado por el patrocinador

10 El inyector de tipo pluma OptiClik fue proporcionado por el patrocinador a cada sujeto para la inyección del producto en fase de investigación. Las agujas (Ypsomed Optifine™ 8, 8 mm X 31G, nº de pedido 3100564) fueron adquiridas por la unidad clínica. Los materiales de farmacia deben ser mantenidos por el investigador hasta el acuerdo completamente documentado realizado con el patrocinador al final del estudio.

5.4.1.3 Productos que no están en fase de investigación

5.4.1.3.1 Producto radiofarmacéutico (^{99m}Tc mebprofenina/Cholediam)

15 El estuche Cholediam® para la preparación de una inyección de ^{99m}Tc mebprofenina fue proporcionado por Quotient Clinical y contenía 40 mg de mebprofenina y 0,6 mg de deshidrato de cloruro estannoso. La dosis eficaz en este estudio no debía superar 60 MBq (1,44 mSv) por período y 120 MBq (2,88 mSv) en total.

5.4.1.3.2 Colecistocinina8 (Kinevac/sincalida)

20 La colecistocinina8 (CCK8) fue suministrada como sincalida para inyección (Kinevac®) por el patrocinador. Los viales que contenían 5 µg de sincalida se reconstituyeron con 5 ml de agua estéril. A continuación, 2,5 µg de sincalida se diluyeron hasta 50 ml con solución salina en una jeringa de 50 ml y se infundieron según la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de infusión (ml/h)} = \text{peso (kg)} \times 0,02 \text{ (dosis de CCK8)} \times 20 \text{ (volumen de solución que contiene 1 } \mu\text{g de CCK8)}$$

5.4.2 Identidad de los productos en fase de investigación

25 5.4.2.1 Productos en fase de investigación

El producto en fase de investigación fue suministrado por el patrocinador como una solución acuosa estéril para inyección subcutánea que contiene 300 µg/ml de lixisenatida (100 µg/ml), glicerol, trihidrato de acetato sódico, metionina, meta-cresol, HCl/NaOH y agua para inyección en un cartucho de vidrio de 3 ml (número del lote FRA01282/ 40C008/C1005517).

30 El placebo se suministró como una solución acuosa estéril para inyección subcutánea que contiene cloruro sódico, meta-cresol, HCl/NaOH y agua para inyección (número del lote FRA01419/ 40C006/C1005518).

5.4.2.2 Productos que no están en fase de investigación

35 Se suministro tecnecio99m (^{99m}Tc) mebprofenina como un Cholediam para el estuche de inyección por Quotient Clinical; cada vial contenía 40 mg de mebprofenina y 0,6 mg de deshidrato de cloruro estannoso en una solución liofilizada estéril libre de pirógenos bajo nitrógeno (número del lote FRA01419/40C006/C1005518).

La colecistocinina-8 fue suministrada por el patrocinador como sincalida para inyección (Kinevac) en viales que contienen 5 µg de sincalida (número del lote C 1008567).

5.4.3 Método de asignación de los sujetos a los grupos de tratamiento

La lista de números del estuche de tratamiento de aleatorización fue generada centralmente por Sanofiaventis.

40 Antes de la administración del producto en fase de investigación el Día 1 del primer período de estudio, a los sujetos que cumplían todos los criterios de inclusión/exclusión se les asignaron:

- Un número de sujeto creciente según el orden cronológico de inclusión.
 - Un número de tratamiento (correspondiente a una de las secuencias de tratamiento) en un orden planificado previamente según sus números de sujeto. Los números de tratamiento seguían la lista de números de estuche de tratamiento de aleatorización. Los sujetos debían recibir la medicación de estudio según su número de estuche de tratamiento de aleatorización.
- 45

Los sujetos se aleatorizaron a la Secuencia 1 o la Secuencia 2. La relación de aleatorización era 1:1 y se estratificó por sexo para asegurar que al menos 30% de cada sexo fuera tratado en este estudio. Para detalles adicionales, remítase al protocolo de estudio.

5.4.4 Selección de las dosis en el estudio

- 5 Se consideró que la dosis de 20 µg de lixisenatida usada en este estudio proporcionaba la mejor relación beneficio-riesgo y era bien tolerada en poblaciones tanto no diabéticas como diabéticas, basándose en los resultados de un estudio de determinación de intervalos de dosis de Fase 2.

10 El riesgo asociado con la dosis máxima posible de radiación usada era muy pequeño y se consideró aceptable. La dosis eficaz de ^{99m}Tc que recibió cada sujeto no superó 60 MBq (1,44 mSv) para una administración y 120 MBq (2,88 mSv) para 2 administraciones. Esto está de acuerdo con la administración del comité asesor sobre sustancias radiactivas, que recomienda que la dosis de ^{99m}Tc no supere 150 MBq para procedimientos diagnósticos de la vesícula biliar, y sólo es ligeramente superior que la dosis de radiación de fondo natural promedio recibida en el Reino Unido cada año (2,7 mSv).

15 La sincalida es el único análogo de CCK8 aprobado por la Food and Drug Administración (FDA) de EE. UU. Aunque en estudios publicados, las dosis de CCK8 variaban de 0,01 a 0,5 µg/kg y la duración de la infusión desde una inyección en bolo hasta duraciones de 1 a 60 minutos, las infusiones cortas provocaban calambres abdominales y náuseas y hacen difíciles de alcanzar intervalos normales reproducibles para la fracción de inyección en la GB (4). En un estudio de 3 métodos de infusión de CCK8 diferentes en 60 sujetos con una dosis de 0,02 µg/kg administrada como una infusión de 15 minutos, 30 minutos y 60 minutos, se observó que una infusión de 60 minutos tenía la variabilidad más baja en sujetos sanos en comparación con infusiones más cortas de 15 y 30 minutos (5). Por lo tanto, en este estudio, se infundieron 0,02 µg/kg durante 60 minutos.

5.4.5 Selección y cronología de la dosis para cada sujeto

5.4.5.1 Productos en fase de investigación

5.4.5.1.1 Lixisenatida

- 25 Se administró una dosis de 20 µg de lixisenatida una vez por la mañana en condiciones de ayuno el Día 1 en el Período 1 o el Período 2, según el esquema de aleatorización. Una dosis de 20 µg de lixisenatida correspondía a 20 unidades en la pluma OptiClik (200 µl).

5.4.5.1.2 Placebo

- 30 Se administró placebo (200 µl) una vez por la mañana en condiciones de ayuno el Día 1 en el Período 1 o el Período 2, según el esquema de aleatorización (20 unidades en la pluma OptiClik).

5.4.5.2 Productos que no están en fase de investigación

5.4.5.2.1 Producto radiofarmacéutico (^{99m}Tc mebrotfenina/Cholediam)

- 35 Una sola dosis de ^{99m}Tc mebrotfenina se infundió intravenosamente por la mañana del Día 1 de cada período después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas, directamente después de la administración de lixisenatida o placebo.

5.4.5.2.2 Colecistocinina8 (Kinevac/sincalida)

Se infundió una sola dosis de CCK8 (0,02 µg/kg) empezando 60 minutos después de la administración del radiomarcador y durante 60 minutos el Día 1 de cada período.

5.4.6 Procedimientos de enmascaramiento

- 40 Todo el personal implicado en el estudio estaban "a ciegas" hasta el cierre de la base de datos excepto el bioanalista y el farmacocinético responsables del análisis de muestras y la evaluación farmacocinética.

45 El producto en fase de investigación y el placebo eran indistinguibles y los volúmenes de inyección eran iguales. Cada estuche de tratamiento y el cartucho correspondiente se etiquetaron con un número generado por un programa informático de Sanofiaventis. El investigador no debía tener acceso al código de aleatorización (tratamiento) excepto cuando el conocimiento del producto en fase de investigación fuera esencial para tratar al sujeto.

Los miembros del ARAC debían revisar y adjudicar las reacciones alérgicas y las reacciones pseudoalérgicas de un modo enmascarado.

5.4.7 Terapia anterior y concomitante

Las medicaciones que no se debían usar antes de la inclusión se especifican en la Sección 5.3.2.

- 5 No se permite medicación concomitante durante el estudio. Sin embargo, si por alguna razón se requería un tratamiento específico, se debía conservar un informe exacto en el cuaderno de recogida adecuado, que incluye el nombre de la medicación (nombre internacional común), la dosificación diaria y la duración de tal uso.

5.4.8 Cumplimiento terapéutico del tratamiento

El producto en fase de investigación se administró bajo supervisión médica directa. La dosis real y el tiempo exacto de cada administración se registró en el cuaderno de recogida de datos. Se debía realizar una inspección de la boca para comprobar la ingestión por el sujeto del producto en fase de investigación.

- 10 5.5 Farmacodinámica, seguridad y valoraciones farmacocinéticas

Una visión de conjunto de la seguridad, la farmacocinética y las valoraciones farmacodinámicas se presenta en la Tabla 1; un esquema detallado de cada período se proporciona en la Tabla 2.

Tabla 1 – Diagrama del estudio

Fase	Cribado	Período de estudio 1		Período de tratamiento de farmacológico ^a	reposo	Período de estudio 2		Final del estudio
		D1	D1			D1	D1	
Día	D28 a D2	D1	D1	48 horas - 7 días		D1	D1	D3 a D8
Consentimiento válido	X							
Institucionalización		X				X		
Descarga			X				X	
Visita al centro clínico	X							X
Ultrasonografía	X							
criterios de inclusión-exclusión	X	X						
Antecedentes médicos/quirúrgicos	X							
Medicaciones previas/concomitantes	<	-	-	-		-	-	>
Inclusión			X					
Aleatorización			X					
Administración del tratamiento de estudio								
Lixisenatida o placebo			X				X	
Inyección de radiomarcador ^{99m} Tc			X				X	
Infusión de CCK8			X				X	
Seguridad ^b								

Fase	Cribado	Período de tratamiento de estudio 1	Período de tratamiento de reposo farmacológico ^a	Período de estudio 2	Período de tratamiento de estudio	Final del estudio
Día	D28 a D2	D1	48 horas - 7 días	D1	D1	D3 a D8
Examen físico	X	X		X		X
Altura	X					
Peso corporal	X					
Muestra de sangre de archivo		X				
Pruebas serológicas	X					
Cribado de drogas en orina, prueba de alcoholemia	X	X		X		
Signos vitales	X	X		X		X
ECG	X	X		X		X
Temperatura corporal bucal	X	X		X		X
Examen de sangre en laboratorio	X	X		X		X
Análisis de orina	X	X		X		X
Prueba de β-HCG en sangre (solo para mujeres)	X	X			X	X
FSH ^h en plasma	X					
Recopilación de efectos adversos	<	-	-	-		>
Farmacocinética						

Fase	Cribado	Período de tratamiento de estudio 1	Período de tratamiento de reposo	Período farmacológico ^a	Período de estudio 2	Final del estudio
Día	D28 a D2	D1	D1	48 horas - 7 días	D1	D3 a D8
Muestra PK		X			X	
Farmacodinámica						
Sesión de aclimatación ^d		X				
Colestintografía (adquisición de imágenes)		X			X	

^a 27 días de reposo farmacológico entre dosis

^b Remítase a la sección de Seguridad para investigaciones de seguridad detalladas

^c Para mujeres entre 45 y 60 años que son amenorreicas durante al menos 2 años

^d Déjese que los sujetos permanezcan estacionarios y en posición supina bajo la cámara.

D = día, PK = farmacocinética, CCK8 = colecistocinina8, ECG = electrocardiograma, β hCG = gonadotropina coriónica humana β , FSH = hormona foliculoestimulante

Tabla 2 – Diagrama de periodos

Día	D1	D1	8:00	8:30	9:00	9:30	10:00	11:00	12:00	14:00	16:00	18:00	20:00	D3 a D8
Hora indicativa ^a	08:00	7:00	8:00	8:30	9:00	9:30	10:00	11:00	12:00	14:00	16:00	18:00	20:00	visita EoS
Hora indicativa ^a	08:00	7:00	10:30	11:00	11:30	12:00	12:30	13:30	14:30	16:30	18:30	20:30	22:30	
Tiempo PK/PD (teórico) ^b			0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	
Institucionalización	X													
Descarga													X	
Visita al centro clínico														
Criterios de inclusión/exclusión ^c	X													
Medicaciones concomitantes	<	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	>
Inclusión ^c		X												
Aleatorización ^c		X												
Comidas	X'							X'						
Administración del tratamiento de estudio														
Lixisenatida o placebo		X												
Inyección de radiomarcado ^{99m} Tc		X ^d												
Infusión de CCK8					X									
Seguridad ^e														

Día	D1	D1	D1										D3 a D8
Hora indicativa ^a	08:00	7:00	10:30	11:00	11:30	12:00	12:30	13:30	14:30	16:30	18:30	20:30	22:30
Tiempo PK/PD (teórico) ^b			0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12

^a La dosificación de los sujetos era escalonada, con 2 tiempos de dosificación

^b El tiempo (hora/minuto) se expresa con referencia a la última administración de lixisenatida (TOH)

^c Sólo el Período 1

^d Justo después de la administración de lixisenatida/placebo

^e Remítase a la sección de Seguridad para investigaciones de seguridad detalladas

^f Los sujetos debían tener comidas estándar regulares el Día 1. El Día 1 primera comida después de la terminación de la escintigrafía para todos los sujetos comidas regulares por lo demás estándar (aperitivo, comida y cena)

^g Sólo el Período 1, después de la aleatorización

^h Directamente antes de la dosificación

ⁱ Se dejó que los sujetos permanecieran estacionarios y en posición supina bajo la cámara

D = día, PK = farmacocinética, PD = farmacodinámica, EOS = final del estudio, CCK8 = colecistocinina8, ECG = electrocardiograma, βhCG = gonadotropina coriónica humana β

5.5.1 Valoraciones farmacodinámicas

El vaciado de la vesícula biliar después de estimulación mediante la administración de CCK8 se expresó como GBEF, el porcentaje de cambio de recuentos de GB netos después de la administración del estímulo. La GBEF se valoró a los 30 y 60 minutos después del inicio de la administración de CCK8 según la siguiente fórmula:

$$5 \quad \text{GBEF}_{\text{en el momento } t} = \% \frac{(\text{recuentos de GB netos antes de la infusión de CCK-8}) - (\text{recuentos de GB netos en el momento } t)}{(\text{recuentos de GB netos antes de la infusión de CCK-8})} \times 100$$

5.5.1.1 Medidas farmacodinámicas y cronología

Después de estar en ayunas durante la noche, los sujetos recibieron 20 µg de lixisenatida subcutáneamente e inmediatamente después recibieron una infusión intravenosa de mebrotfenina marcada con ^{99m}Tc mientras yacían en posición supina bajo una cámara de rayos γ de gran campo de visión. Las imágenes de la fase hepática se obtuvieron a 1 fotograma por minuto durante 60 minutos. Después de la visualización de la GB a los 60 minutos, se administraron 0,02 µg/kg de CCK8 a través de una bomba de infusión constante durante 60 minutos. La adquisición de imágenes continuó después del inicio de la infusión de CCK8 como fotogramas por 1 minuto durante al menos 60 minutos adicionales hasta la terminación de la infusión de CCK8. Las regiones de interés se marcaron alrededor de la vesícula biliar y el fondo (hígado normal adyacente) sobre un fotograma que presentaba una imagen clara de la vesícula biliar, y se generó una curva de tiempo-actividad corregida para el fondo. Debido a la corta duración del período de valoración, no se realizó una corrección para la desintegración radiactiva.

5.5.1.2 Variable o variables farmacodinámicas primarias

La variable farmacodinámica primaria era la GBEF a los 60 minutos después del inicio de la infusión de CCK8 en el Período 1, Día 1 y el Período 2, Día 2.

20 5.5.1.3 Variables farmacodinámicas secundarias

La variable farmacodinámica secundaria era la GBEF a los 30 minutos después del inicio de la infusión de CCK8 en el Período 1, Día 1 y el Período 2, Día 2. La GBEF también se recogió cada 2 minutos durante el estudio.

5.5.2 Variables de seguridad y cronología de la valoración

La seguridad se comprobó a través de:

- 25
- episodios adversos presentados espontáneamente por los sujetos u observados por el investigador;
 - pruebas clínicas de laboratorio (bioquímica, hematología, análisis de orina);
 - registros de electrocardiograma (ECG) (gasto cardíaco; PR, QRS, intervalos QT; QTc)
 - medidas de los signos vitales (gasto cardíaco, presión sanguínea sistólica y diastólica; peso, altura [para el cálculo del índice de masa corporal], temperatura corporal);
- 30
- exámenes físicos

Las anomalías clínicamente significativas (si las había) se comprobaron hasta la resolución o hasta que eran clínicamente estables.

La serología (antígeno superficial de la hepatitis B, anticuerpos de la hepatitis C, anticuerpos antiHIV1 y antiHIV2) solamente se realizó en el cribado. Se realizaron un cribado de drogas en la orina y una prueba de alcoholemia en el cribado y el Día 1 de cada período.

5.5.2.1 Episodios adversos

Se deben registrar todos los episodios adversos, independientemente de la gravedad o la relación con el producto en fase de investigación, desde la firma del formulario de consentimiento válido hasta la visita final del estudio. Para cada episodio adverso, el investigador debía especificar la fecha de comienzo, la intensidad, la acción tomada con respecto al producto en fase de investigación, el tratamiento corrector aportado y el resultado y debía proporcionar una valoración en cuanto a si había una posibilidad razonable de que el episodio adverso estuviera relacionado con el producto en fase de investigación.

Un episodio adverso grave (SAE) es cualquier suceso médico desfavorable que en cualquier dosis:

- 45
- dé como resultado la muerte; o
 - ponga en peligro la vida; o

- requiera una hospitalización del paciente o la prolongación de una hospitalización existente; o
- dé como resultado una discapacidad/incapacidad persistente o significativa; o
- sea una anomalía congénita/un defecto de nacimiento; o
- sea un episodio médicamente importante.

5 5.5.2.1.1 Episodios adversos con comprobación especificada previamente

Los episodios adversos que requieren una comprobación especificada previamente (AEPM) se definieron como episodios adversos (graves o no graves) que debían ser comprobados, documentados y manejados de un modo especificado previamente en el protocolo.

Al patrocinador se le deben notificar inmediatamente:

- 10
- incrementos de ALT ≥ 2 x límite superior de la normalidad (ULN)
 - QTc ≥ 500 ms
 - Embarazo
 - Sobredosis sintomática
 - Pancreatitis y/o incremento de las enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa) >2 x ULN

15 AEPM sin notificación inmediata fueron:

- Sobredosis asintomática
- Tolerabilidad local
- Reacciones cutáneas si la puntuación era ≥ 1 según el sistema de puntuación descrito en el Apéndice C del protocolo. El protocolo especificaba que una puntuación de ≥ 3 se debía presentar como un episodio adverso y se debía consultar a un dermatólogo en caso de una puntuación de irritación de 3 o 4. Esta información se corrigió en una Nota de Archivo (2 de noviembre 2009) para la presentación de reacciones cutáneas con puntuaciones de ≥ 1 y una consulta al dermatólogo con una puntuación ≥ 4 .
- Reacción alérgica o pseudoalérgica

20

5.5.2.2 Parámetros de seguridad de laboratorio

25 Los parámetros de laboratorio clínico estándar (bioquímica, hematología, análisis de orina) se midieron en el cribado, el Día 1 de cada período y la visita final del estudio (Tabla 1). Se podrían realizar pruebas adicionales durante el estudio según el juicio médico del investigador. Las muestras de sangre se obtuvieron en condiciones de ayunas.

- Bioquímica
 - 30 - Electrolitos en plasma/suero: sodio, potasio, calcio, cloro
 - función hepática: ALT, aspartato aminotransferasa, γ -glutamyl transferasa, fosfatasa alcalinas, bilirrubina total y conjugada
 - metabolismo: colesterol total, triglicéridos, glucosa, albúmina, proteínas totales
 - toxicidad muscular potencial: creatina fosfoquinasa
 - 35 - función renal: urea, creatinina
 - función pancreática: amilasa, lipasa
- Hematología
 - número de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina y plaquetas
 - 40 - número de glóbulos blancos con fórmula leucocítica (neutrófilo, linfocitos, basófilos, monocitos y eosinófilos)

- relación normalizada internacional y tiempo parcial de tromboplastina activada

- Análisis de orina: proteínas con tira reactiva, glucosa, eritrocitos, leucocitos (pruebas cuantitativas a realizar si es positivo), cuerpos cetónicos, pH

Parámetros de seguridad de laboratorio con comprobación especificada previamente

5 Las siguientes anomalías de laboratorio debían ser comprobadas, documentadas y manejadas.

- Neutropenia
- Trombocitopenia
- Insuficiencia renal aguda
- Sospecha de rhabdomiolisis

10 5.5.2.3 Otros parámetros de seguridad

Signos vitales

El gasto cardíaco, la presión sanguínea (medidas sistólica y diastólica) y la temperatura corporal se midieron en el cribado, el Día 1 de cada período y en la visita final del estudio. El gasto cardíaco y la presión sanguínea se obtuvieron después de 10 minutos en la posición de reposo supina y también después de 3 minutos en la posición erecta.

15

Electrocardiograma

Se registró un ECG de 12 derivaciones estándar después de al menos 10 minutos en la posición supina (registro de 10 segundos a 25 mm/s, 10 mm/mV). Los parámetros del electrocardiograma derivados de medidas automáticas eran HR, PR, QRS, QT y QTc.

20 Examen físico

El examen físico incluyó auscultación cardíaca y respiratoria; pulso arterial periférico; reflejos de pupila, rodilla, talón de Aquiles y plantar; examen de nódulos linfáticos periféricos; y examen abdominal.

5.5.3 Valoraciones farmacocinéticas y cronología

5.5.3.1 Medidas farmacocinéticas y cronología

25 Los tiempos de muestreo para la recogida de sangre se pueden encontrar en el Diagrama de Períodos (Tabla 2).

El método bioanalítico usado para medir lixisenatida en muestras de sangre se describe brevemente en la Tabla 3.

Tabla 3 – Método bioanalítico

Analito	Lixisenatida
Matriz	Plasma
Técnica Analítica	ELISA tipo sándwich de doble anticuerpo
Límite Inferior de Cuantificación	12 pg/ml
Intervalo del ensayo	12 - 220 pg/ml
Volumen del Ensayo	100 µl

Abreviaturas: ELISA = ensayo de inmunoabsorción con enzimas ligadas

30 Se analizaron todas las muestras de plasma de sujetos que se habían tratado con lixisenatida. A partir de sujetos que habían recibido placebo, solo la muestra tomada 1,5 horas después de la dosis (P03) debía ser analizada por el bioanalista, que previamente había sido puesto al tanto sobre esto.

5.5.3.2 Variables farmacocinéticas

La Tabla 4 lista los principales parámetros farmacocinéticos, que se determinaron basándose en las concentraciones plasmáticas de lixisenatida. Las AUC parciales durante el análisis del vaciado de la vesícula biliar se añadieron a fin de poder explorar la influencia respectiva de la exposición.

5 Tabla 4 – Lista de parámetros y definiciones farmacocinéticos

Parámetros	Definición/Cálculo
$C_{m\acute{a}x}$	Concentración en plasma observada máxima
$t_{m\acute{a}x}$	Tiempo para alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$
$AUC_{\acute{u}ltima}$	Área bajo la curva de concentración-tiempo hasta el último momento medible
AUC_{t1t2}	Área bajo la curva de concentración-tiempo en el intervalo $t1 - t2$
AUC	Área bajo la curva de concentración-tiempo extrapolado hasta el infinito
$t_{1/2z}$	Semivida de eliminación terminal asociada con la pendiente terminal (λ_z) determinada según la siguiente ecuación: $t_{1/2z} = 0,693/\lambda_z$, donde λ_z es la pendiente de la línea de regresión de la fase terminal fase de la curva de concentración plasmática frente al tiempo en escala semilogarítmica (h).

5.5.4 Conveniencia de la medidas

Se usaron en el estudio medidas estándar apropiadas para valorar los objetivos. El criterio de valoración primario, GBEP, se usa comúnmente para valorar el vaciado de la vesícula biliar, y se usó habitualmente colescintigrafía estimulada por colecistocinina para el cálculo de la GBEP en el estudio de la dinámica biliar y la movilidad de la vesícula biliar.

5.6 Garantía de calidad de los datos

Una comprobación regular in situ aseguró la calidad del funcionamiento del experimento. El manejo de los datos del experimento clínico se realizó según las siguientes reglas y procedimientos. La recepción, la verificación y la validación de los datos se llevaron a cabo usando un programa informático estándar (Oracle® Clinical versión 4.5.1); los datos se almacenaron en una base de datos de Oracle en un ordenador VMS digital. Se usó un método de doble recepción para asegurar que los datos (excepto los comentarios) se transfirieran exactamente desde los CRF a la base de datos. Por otra parte, cada modificación en la base de datos se podría seguir usando un seguimiento auditado. Se estableció un plan de comprobación de datos para definir todas las comprobaciones de validación automáticas, así como comprobaciones manuales complementarias, para asegurar la calidad de los datos. Todas las discrepancias se investigaron hasta que se resolvieron.

Sanofi-aventis tuvo una reunión con el investigador para desarrollar un entendimiento común del protocolo de estudio clínico, el cuaderno de recogida de datos y los procedimientos de estudio así como una reunión preliminar individual in situ.

25 Manejo de datos farmacocinéticos y garantía de la calidad de los datos

Los datos demográficos, la fecha y el momento de la administración, la fecha y el momento del muestreo y las concentraciones se transfirieron electrónicamente a la base de datos farmacocinética de las bases de datos de Oracle Clinical y Watson. La transferencia de los datos de concentración a Watson se comprobó con respecto al control de calidad (QC); no se determinaron discrepancias. Los parámetros farmacocinéticos dados en todas las tablas se generaron informáticamente. Los valores de concentración por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) se trataron como cero al calcular valores medios para las concentraciones; para calcular los parámetros farmacocinéticos, se trataron como cero solamente si aparecían antes de $C_{m\acute{a}x}$, de otro modo como 'ausentes'.

Los cálculos medios y su estadística asociada se generaron a partir de números no redondeados y pueden diferir ligeramente de los valores que se habrían determinado usando números redondeados. Una vez que se realiza el análisis farmacocinético final, los parámetros farmacocinéticos se transfirieron electrónicamente al departamento de bioestadística para el análisis estadístico adicional. Los valores de la concentración y los parámetros farmacocinéticos se redondearon hasta 3 cifras significativas en todas las tablas del informe.

Todos los datos sin procesar procedentes de las secciones bioanalítica y farmacocinética de este estudio se

mantienen en los archivos apropiados.

Se proporcionan ejemplos de curvas de llenado y vaciado de la vesícula biliar y GBEF (%) en un sujeto sano normal bajo placebo y lixisenatida (Figuras 2 y 3).

5.7 Métodos estadísticos planificados en el protocolo y determinación del tamaño de la muestra

5 5.7.1 Planes estadísticos y analíticos

10 Detalles de los métodos estadísticos se resumen como sigue. El análisis de los datos clínicos se realizó bajo la responsabilidad del departamento de bioestadística y programación de Sanofiaventis, usando SAS® (SAS/Unix V9.2, SAS Institute, NC EE. UU. de A. El análisis estadístico de parámetros farmacocinéticos fue realizado por el departamento de disposición de fármacos, usando un sistema de manejo de datos farmacocinéticos (PKDMS) (programa desarrollado internamente versión 2.0 con WinNonlin Professional® versión 5.2.1).

5.7.1.1 Análisis de variables farmacodinámicas

Todos los análisis farmacodinámicos se realizaron usando la población farmacodinámica.

5.7.1.1.1 Descripción de variables farmacodinámicas

15 Los criterios de valoración farmacodinámicos son la GBEF medida mediante colescintigrafía a los 60 minutos (variable primaria) y 30 minutos (variable secundaria) inducida por una infusión continua de 0,02 µg/kg de CCK8. La GBEF, proporcionada por Quotient Clinical, es igual al porcentaje de cambio de los recuentos de GB netos después de la administración del estímulo.

5.7.1.1.2 Análisis primario

La GBEF a los 60 minutos se analizó usando un modelo lineal de efectos mixtos

20 $GBEF_{a\ los\ 60\ minutos} = Secuencia + Período + Sexo + Tratamiento + Error$

con términos fijados para Sexo, Secuencia ("Lixisenatida - Placebo" frente a "Placebo - Lixisenatida"), Período (1 frente a 2) y Tratamiento (Lixisenatida frente a Placebo), y con una matriz R desestructurada de varianzas y covarianzas de tratamiento(i,j) para bloques de sujeto dentro de secuencia, usando SAS PROC MIXED.

25 Las diferencias entre grupos de tratamiento y los correspondientes IC 95% se estimaron dentro del marco del modelo lineal de efectos mixtos. Se demostraba ausencia de inferioridad si el límite superior del IC 95% bilateral para la diferencia absoluta de GBEF entre los 2 grupos de tratamiento (placebo menos lixisenatida) era menor de 0,20 (o 20%).

Se exploró gráficamente si la GBEF a los 60 minutos estaba normalmente distribuida. En el caso de una desviación obvia de la distribución normal, se planificó usar un método no paramétrico.

30 5.7.1.1.3 Análisis secundario/análisis de las variables secundarias

Análisis del criterio de valoración secundario

Para la GBEF a los 30 minutos, se llevó a cabo el mismo modelo lineal de efectos que se describe anteriormente para estimar las diferencias entre los grupos de tratamiento y los correspondientes IC 95%. Asimismo, se planeó llevar a cabo un enfoque no paramétrico si fuera necesario.

35 Estadística descriptiva y gráficas

La GBEF a los 30 y 60 minutos se resumió por grupo de tratamiento y se listó por sujeto, secuencia y visita. La misma estadística descriptiva se proporciona por sexo.

Se proporcionan gráficos de cajas para ambos criterios de valoración por grupo de tratamiento; también se produjeron gráficos individuales.

40 Adicionalmente, se representaron individualmente por sujeto los datos de GBEF cada 2 minutos después del inicio de la infusión de CCK8, resumidos por gráficas de medianas y medias por grupo de tratamiento, y se listaron.

Componentes de varianza

45 Se estimaron las desviaciones estándar dentro de un sujeto, entre sujetos y totales para la GBEF a 30 y 60 minutos al equiparar las medias cuadráticas observadas y esperadas dentro del siguiente marco del modelo lineal de efectos mixtos:

$GBEF_{a\ los\ 30\ o\ 60\ minutos} = Secuencia + Período + Sexo + Tratamiento + Sujeto\ (Secuencia) + Error$

con términos fijados para Sexo, Secuencia ("Lixisenatida - Placebo" frente a "Placebo - Lixisenatida"), Período (1 frente a 2) y Tratamiento (Lixisenatida frente a Placebo), y un efecto aleatorio para el sujeto dentro de la secuencia, usando SAS PROC MIXED. Los CI 90% se computaron usando el método de la χ^2 simple para la DE dentro del sujeto y el procedimiento de GraybillWang para la DE total (6).

5 Listas

Se proporciona una lista de datos colescintigráficos de GB (valores de GBEF a los 30 y 60 minutos, fechas y tiempos de colescintigrafía) por sujeto y secuencia.

5.7.1.2 Análisis de datos de seguridad

10 La evaluación de seguridad se basó en la revisión de los valores individuales (anormalidades clínicamente significativas), la estadística descriptiva (tablas de resumen, gráficos) y si se necesita en el análisis estadístico (estimaciones apropiadas, intervalos de confianza). El análisis de seguridad se efectuó según el documento de Sanofiaventis "Summarizing and Reporting Clinical Pharmacology Trial Data."

Todos los análisis de seguridad se realizaron usando la población de seguridad.

Para todos los datos de seguridad, el período de observación se dividió en 3 segmentos:

- 15
- El período anterior al tratamiento se definió como el tiempo entre cuando el sujeto daba el consentimiento válido y la primera administración del producto en fase de investigación en el Período 1 (excluida).
 - El período de tratamiento, para cada período de tratamiento, se definió como el tiempo desde la administración del producto en fase de investigación hasta 2 días después de la administración del producto en fase de investigación.
- 20
- El período de posterior al tratamiento se definió como el tiempo después del período de tratamiento bien hasta la administración del producto en fase de investigación en el siguiente período (para el Período 1) o bien hasta el final del seguimiento (para el Período 2).

Todos los análisis de seguridad se basaron en la fase de tratamiento.

25 La definición de la lista de anormalidades potencialmente clínicamente significativas (PCSA) usada en el análisis estadístico de los parámetros de laboratorio, los signos vitales y los datos de ECG era la versión 2.0, fechada el 14 de septiembre de 2009.

5.7.1.2.1 Episodios adversos

5.7.1.2.1.1 Definiciones

30 Los efectos adversos se codifican según el Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, versión 13.0). Se clasificaron en categorías estándar predefinidas según criterios cronológicos:

- Episodios adversos anteriores al tratamiento: episodios adversos que se desarrollaban o empeoraban durante la fase anterior al tratamiento
 - Episodios adversos que surgen del tratamiento (TEAE): episodios adversos que se desarrollaban o empeoraban durante una fase de tratamiento
- 35
- Episodios adversos posteriores al tratamiento: episodios adversos que se producían durante la fase posterior al tratamiento

Los TEAE se asignaron al producto en fase de investigación recibido en el momento del comienzo del episodio adverso (lixisenatida o placebo). Si un TEAE se desarrollaba durante un tratamiento y empeoraba bajo un tratamiento posterior, se consideró que surgía del tratamiento para ambos tratamientos.

40 Si la fecha (o el tiempo) de inicio de un episodio adverso estaba incompleta o faltaba, entonces el episodio adverso se consideró un TEAE en cada período a menos que una fecha (o tiempo) parcial o comentario mostrara que era un episodio anterior o posterior al tratamiento.

45 Todos los episodios adversos presentados en el estudio se listaron sobre una base individual con señalizadores para indicar el estado del episodio adverso. Esta lista se clasificó por sujeto, tratamiento, fecha de inicio y tiempo. Sin embargo, los análisis de episodios adversos se enfocaron a los TEAE.

5.7.1.2.1.2 Episodios adversos que surgen del tratamiento

Los números y porcentajes de sujetos con cualquier TEAE, cualquier TEAE intenso, cualquier TEAE grave, cualquier TEAE que condujera a la suspensión del tratamiento o cualquier TEAE que condujera a la muerte (solo si se producía alguno) se resumieron por grupo de tratamiento.

5 Los sujetos que presentaron TEAE se listaron clasificados por grupo de tratamiento, clase primaria de sistemas y órganos (SOC, clasificado por el orden de MedDRA) y término preferido (PT).

Los TEAE se resumieron por grupo de tratamiento, tabulando:

- El número y porcentaje de sujetos con al menos 1 TEAE dentro de cada SOC y en general;
- El número y porcentaje de sujetos que experimentan cada término preferido en cada SOC;
- El número de presencias de todos los términos preferidos en cada SOC y en general;
- 10 • El número de presencias de cada término preferido en cada SOC.

5.7.1.2.1.3 Muertes, episodios adversos intensos y otros significativos

Cualquier muerte, SAE u otro episodio adverso significativo se listó, se clasificó por sujeto, fecha de inicio y tiempo.

5.7.1.2.1.4 Episodios adversos que conducen a suspensión del tratamiento

15 Cualquier episodio adverso que condujera a la suspensión del tratamiento se listó, se clasificó por sujeto, fecha de inicio y tiempo.

5.7.1.2.2 Reacciones alérgicas

5.7.1.2.2.1 Lista de reacciones alérgicas

Cualesquiera casos de episodios potencialmente relacionados con una reacción alérgica se documentaron como episodios adversos con información complementaria detallada.

20 Se proporciona una lista de datos individuales (separada de la lista de todos los episodios adversos, véase la Sección 5.7.1.2.1.1), clasificada por sujeto, fecha de inicio y tiempo, independientemente de la definición de la fase de tratamiento, incluyendo particularmente una descripción del episodio adverso, los síntomas del episodio adverso, posibles etiologías, las acciones adoptadas, las medidas de los signos vitales (al principio, durante la reacción y en la recuperación) y una descripción del episodio alérgico o pseudoalérgico.

25 También se listó la valoración de todos estos casos por el comité de valoración de reacciones alérgicas (ARAC), incluyendo particularmente si el episodio presentado constituía una reacción alérgica, y si lo hacía, su diagnóstico y nivel de gravedad.

Todos los casos se describen con detalle en el informe del estudio clínico.

5.7.1.2.2.2 Antecedentes alérgicos del sujeto y familiares

30 Los antecedentes alérgicos del sujeto y familiares, que deben ser documentados por los sujetos con cualquier presencia de reacción alérgica potencial, se codificó según el MedDRA versión 13.0 y se listan por sujeto.

5.7.1.2.3 Presunta pancreatitis

Cualesquiera casos de presunta pancreatitis se documentaron como episodios adversos con información complementaria detallada.

35 Se proporciona una lista de datos individuales (separada de la lista de todos los episodios adversos, Véase la Sección 5.7.1.2.1.1), clasificada por sujeto, fecha de inicio y tiempo, independientemente de la definición de la fase de tratamiento, incluyendo particularmente una descripción del episodio adverso, los valores de amilasa y lipasa, la evaluación del gastroenterólogo y las causas potenciales de la pancreatitis.

Todos los casos se describen con detalle en el informe del estudio clínico.

40 5.7.1.2.4 Evaluaciones del laboratorio clínico

5.7.1.2.4.1 Datos hematológicos y bioquímicos

Se valoró la seguridad en el laboratorio clínico (hematología, bioquímica y análisis de orina) el Día 1 de los Periodos de tratamiento 1 y 2 y la visita final del estudio. Según el esquema del estudio, no se planificó que estos parámetros de seguridad se valoraran durante el período de tratamiento.

Los valores de iniciales era los valores recogidos el Día 1 en cada período de tratamiento. Si se repetía para cualquier sujeto cualquiera de las pruebas iniciales programadas, los últimos valores recomprobados se consideran como valor inicial, con tal de que las pruebas se realizaran antes de la administración del primer producto en fase de investigación y bajo las mismas condiciones (por ejemplo, ayuno de glucosa).

5 Datos sin procesar para amilasa y lipasa se resumieron en la estadística descriptiva por grupo de tratamiento y momento.

Se proporcionan las siguientes listas:

- Una lista de datos individuales procedentes de sujetos con anomalía o anomalías potencialmente clínicamente significativas (PCSA) después del valor inicial, clasificados por función y momento de medida;
- 10 • Una lista de todos los datos individuales para hematología y bioquímica, incluyendo valores recomprobados y datos procedentes de pruebas de laboratorio no programadas, por función biológica y momento de medida. En estas listas, los datos individuales se señalaron cuando fueran inferiores o superiores que los límites de laboratorio inferiores o superiores y/o cuando se alcanza el límite absoluto de criterios de PCSA, cuando se definen;
- 15 • Una lista de datos de la función hepática para sujetos que experimentan al menos una de las siguientes situaciones:
 - ALT $>3 \times$ ULN y bilirrubina total $>2 \times$ ULN durante el estudio, siendo al menos uno de ellos posterior a la primera dosis, independientemente de la definición para la fase de tratamiento;
 - 20 - Bilirrubina conjugada $>35\%$ de la bilirrubina total y bilirrubina total $>1,5 \times$ ULN con la misma muestra después de la primera dosis, independientemente de la definición para la fase de tratamiento.
- Si existe, se proporciona una lista relacionada con el incremento en ALT $\geq 2 \times$ ULN, que incluye especialmente la información sobre la toma del fármaco, los antecedentes médicos y quirúrgicos, los hábitos de alcohol, los factores desencadenantes, y detalles de episodios con signos y síntomas asociados;
- 25 • Una lista de definiciones fuera del intervalo normal.

5.7.1.2.4.2 Datos de análisis de orina

Se listaron todos los resultados cualitativos y cuantitativos de la prueba urinaria (tira reactiva), incluyendo los valores recomprobados.

5.7.1.2.5 Signos vitales

30 5.7.1.2.5.1 Gasto cardíaco y presión sanguínea

Se midieron el gasto cardíaco y la presión sanguínea sistólica y diastólica (SBP y DBP) después de 10 minutos en posición de reposo supina y después de 3 minutos en posición erecta el Día 1 de los períodos de tratamiento 1 y 2 y en la visita final del estudio. Según el programa del estudio, no se planificó que estos parámetros de seguridad se valoraran durante el período de tratamiento.

35 Los valores usados como valor inicial eran los valores determinados el D1 de cada período de tratamiento. Si se repetía para cualquier sujeto cualquiera de las pruebas de iniciales programadas, los últimos valores recomprobados se consideraron como valores iniciales, con tal de que las pruebas se realicen antes de la administración del primer producto en fase de investigación. Para el gasto cardíaco y la presión sanguíneas, se resumieron datos sin procesar (posiciones supina y erecta) en la estadística descriptiva, para cada tipo de medida (posición), parámetro y momento.

40

Se proporcionan las siguientes listas:

- Todos los datos individuales, incluyendo valores no planificados y recomprobados, listados por tipo de medida (supina, erecta, ortostática). En las listas, los valores se señalaron cuando alcanzaban los límites de los criterios de PCSA, cuando se definen;
- 45 • Una lista separada de datos individuales procedentes de sujetos con PCSA posteriores a la referencia.

5.7.1.2.5.2 Temperatura corporal

Se listaron todos los datos individuales.

5.7.1.2.6 Electrocardiograma

Se realizó un ECG de lectura automática el Día 1 de cada período de tratamiento y en la visita final del estudio. Según el programa del estudio, no se planificó una valoración durante el tratamiento.

5 El gasto cardíaco y PR, QRS, QT e intervalos QT corregidos (QTc) procedentes de lecturas automáticas del ECG de 12 derivaciones se analizaron como valores paramétricos sin procesar; los valores iniciales eran los valores del Día 1 de cada período. Si se repetía para cualquier sujeto cualquiera de las pruebas iniciales programadas, los valores recomprobados se consideraron como valor inicial, con tal de que las pruebas se realizaran antes de la primera administración de fármaco.

10 Para todos los parámetros, los datos sin procesar se resumieron en la estadística descriptiva, por grupo de tratamiento y momento.

Se proporcionaron las siguientes listas:

- Todos los datos individuales, incluyendo los valores recomprobados, listados por tipo de medida. En las listas, los valores se señalaron cuando alcanzaban los límites de los criterios de PCSA, cuando se definían;
- Una lista separada de datos individuales de sujetos con PCSA posteriores a la referencia;
- 15 • Una lista separada del perfil cardíaco para sujetos con QTc prolongado (>450 ms para hombres, >470 ms para mujeres) o cambios desde el valor inicial en QTc >60 ms (si los hay), usando todos los momentos posteriores a la dosis, si los hay;
- Una lista de sujetos con al menos una anomalía en la valoración cualitativa (es decir, ECG anormal) después de la primera dosificación.

20 5.7.1.3 Análisis de datos farmacocinéticos

Todos los análisis farmacocinéticos se realizaron usando la población farmacocinética.

Se determinaron al menos los siguientes parámetros farmacocinéticos en el día de la dosificación a partir de los datos de concentración plasmática de lixisenatida usando métodos no compartimentales: $C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$, $AUC_{\acute{u}ltima}$, AUC y $t_{1/2z}$.

25 Los parámetros farmacocinéticos se resumieron por estadística descriptiva (número de observaciones (N), medias aritméticas y geométricas, desviación estándar (DE), error estándar de la media (EEM), coeficiente de variación (% CV), mediana, mínimo y máximo, y número de observaciones.

Para apoyar un análisis PK/PD, se calcularon AUC parciales iniciales ($AUC_{t_1-t_2}$), con t_1 de 02h, 1-2h, y 1h 30.

5.7.1.4 Análisis farmacocinético/farmacodinámico

30 No aplicable.

5.7.2 Otras consideraciones estadísticas/analíticas

No aplicable.

5.7.3 Determinación del tamaño de muestra

35 Con un diseño cruzado de 2 x 2, se requería un total de 20 sujetos que completaran el estudio (10 por secuencia) para demostrar por la GBEF a los 60 minutos que la lixisenatida no era inferior al placebo en más de 20% de diferencia absoluta (margen de ausencia de inferioridad) con una potencia de 90%, si la DE cierta dentro del sujeto es 0,10% y suponiendo que la diferencia cierta entre el placebo y la lixisenatida es como mucho 0,09%. Para permitir abandonos, se incluyeron en el estudio 24 sujetos.

6 Sujetos del estudio

40 6.1 Disposición de los sujetos

Se incluyeron un total de 24 sujetos, se aleatorizaron y se expusieron en el tratamiento de estudio (Tabla 5), y todos los sujetos completaron los 2 períodos de estudio.

Tabla 5 – Disposición de los sujetos

	All
Aleatorizados y tratados	24
No completaron el período de estudio de tratamiento	0
Petición de los sujetos para suspender el tratamiento	0

6.2 Desviaciones del protocolo

5 6.2.1 Desviaciones relativas a criterios seleccionados y que dan como resultado la exclusión de los análisis farmacodinámicos

No había desviaciones de protocolo que condujeran a la exclusión de los análisis farmacodinámicos. Una desviación relacionada con no cumplir el criterio de inclusión I05 (QRS=122 ms) no se consideró clínicamente pertinente.

6.2.2 Irregularidades de aleatorización y dosificación

10 No hubo irregularidades de aleatorización durante el estudio. Los 24 sujetos recibieron producto en fase de investigación (lixisenatida, placebo) y el radiomarcador y CCK-8 se administraron como estaba planificado.

El Sujeto nº 826001012 no parecía estar expuesto a lixisenatida en ninguno de los períodos de prueba según sus perfiles farmacocinéticos. Se realizaron varias investigaciones para descartar problemas técnicas. Estas investigaciones se describieron en una nota de archivo.

- 15
- Se descartó que otro sujeto recibiera lixisenatida en lugar del Sujeto nº 826001012; en este grupo de dosificación ningún otro sujeto tenía una exposición anormalmente alta a lixisenatida.
 - El centro confirmó por escrito que la administración se realizaba correctamente. Todos los cartuchos se comprobaron antes del uso y el recuento del fármaco era completo.
 - Los cartuchos 0000644 del lote IP0000988 se reanalizaron y se confirmó la identidad del producto de cada cartucho.

20 Puesto que no se pudo encontrar una explicación plausible para esta observación, el sujeto se incluyó en los análisis farmacodinámicos y farmacocinéticos.

6.2.3 Otras desviaciones

No se observaron otras desviaciones importantes.

6.3 Ruptura del enmascaramiento

25 El enmascaramiento no se rompió durante el estudio.

6.4 Grupos de datos analizados

Las poblaciones de seguridad, farmacodinámica y farmacocinética comprendían 24 sujetos (Tabla 6).

Tabla 6 – Poblaciones de análisis

	All
Población de seguridad	24
Población farmacocinética	24
Población farmacodinámica	24

6.5 Características demográficas y otras iniciales

6.5.1 Demografía

5 Los datos demográficos para la población de seguridad se resumen en la Tabla 7. Había 15 sujetos de sexo masculino y 9 de sexo femenino, de edades entre 35 y 62 años (edad media \pm DE: 47,8 \pm 7,9 años) y un índice de masa corporal medio de aproximadamente 26 kg/m². Todos los sujetos eran de origen caucasiano excepto 1 sujeto que era negro.

Tabla 7 – Demografía y características de los sujetos al inicio - Población de seguridad

	All (N=24)
Edad (años)	
Número	24
Media (DE)	47,8 (7,9)
Mín : Máx	35 : 62
Sexo [n (%)]	
Número	24
Hombres	15 (62,5%)
Mujeres	9 (37,5%)
Raza [n (%)]	
Número	24
Caucasiana/Blanca	23 (95,8%)
Negra	1 (4,2%)
Peso (kg)	
Número	24
Media (DE)	77,75 (12,77)
Mín : Máx	56,3 : 103,0
BMI (kg/m²)	
Número	24
Media (DE)	26,21 (2,77)
Mín : Máx	21,0 : 30,5

Las características demográficas para sujetos de sexo masculino y femenino se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8 – Demografía y características de los sujetos al inicio por género - Población de seguridad

	Hombres (N=15)	Mujeres (N=9)
Edad (años)		
Número	15	9
Media (DE)	44,7 (6,7)	52,8 (7,5)
Min: Máx	35 : 59	41:62
Raza [n (%)]		
Número	15	9
Caucasiana/Blanca	14 (93,3%)	9 (100%)
Negra	1 (6,7%)	0
Peso (kg)		
Número	15	9
Media (DE)	85,27 (9,06)	65,22 (6,54)
Mín : Máx	67,2 : 103,0	56,3 : 73,7
BMI (kg/m²)		
Número	15	9
Media (DE)	26,92 (2,78)	25,04 (2,48)
Mín : Máx	21,0 : 30,5	21,2 : 27,7

5 6.5.2 Antecedentes

Los antecedentes se obtuvieron en el cribado solamente con propósitos de inclusión; no se registraron antecedentes pertinentes.

6.5.3 Características patológicas al inicio

No aplicable. El estudio incluía sujetos sanos.

10 6.5.4 Otras características iniciales

Ninguna

6.5.5 Medicación previa y/o concomitante

No se interrumpieron medicaciones previas antes del comienzo del estudio. No se administró medicación concomitante durante el estudio.

6.6 Medida del cumplimiento del tratamiento

- 5 Hubo 24 sujetos que recibieron el radiomarcador, infusión de CCK8 y tratamiento bien con lixisenatida o bien con placebo a lo largo de 1 día durante ambos períodos experimentales, según estaba planificado. La duración de la infusión de CCK-8 correspondió a la duración especificada en el protocolo de 60 minutos para todos los sujetos.

7 Evaluación farmacodinámica

7.1 Resultados farmacodinámicos

- 10 7.1.1 Variable farmacodinámica primaria - fracción expulsada de la vesícula biliar a los 60 minutos

La estimación paramétrica de la diferencia media entre el placebo y la lixisenatida para el criterio de valoración primario (GBEF a los 60 minutos) es 45,80% (IC 95%: 29,92; 61,68). El límite superior del intervalo de confianza es mayor de 20%, indicando que no se demuestra la ausencia de inferioridad de lixisenatida frente a placebo (Tabla 9).

- 15 Un sujeto (nº 826001012) no parecía estar expuesto a lixisenatida en ninguno de los períodos experimentales según sus perfiles farmacocinéticos. No era posible una explicación plausible y de ahí que los datos de este sujeto se hayan incluido en la población farmacodinámica. Sin embargo, con propósitos de información, la exclusión de este sujeto del análisis tenía un impacto mínimo sobre los resultados.

Tabla 9 - Análisis estadístico del criterio de valoración principal: GBEF a los 60 minutos - Población farmacodinámica

Parámetro	Comparación	Media ^a Placebo	de Media ^a de 20 µg de Lixisenatida	Diferencia		
				Media ^b	IC 95% inferior	IC 95% superior
GBEF a los 60 min (%)	Placebo frente a 20 µg de Lixisenatida	84,53	38,73	45,80	29,92	61,68

El tiempo de valoración de GBEF corresponde al tiempo después del inicio de la infusión de CCK8

- 20 LSM=medias minimocuadráticas, IC=intervalo de confianza

Número de sujetos: N=24 bajo Placebo, N=24 bajo 20 µg de Lixisenatida

^aLa media se proporciona mediante LSM

^bDiferencia media = LSM (Placebo) - LSM (20 µg de Lixisenatida)

- 25 7.1.1.1 Análisis secundarios

7.1.2 Variable farmacodinámica secundaria

7.1.2.1 Fracción expulsada de la vesícula biliar a los 30 minutos

La estimación paramétrica de la diferencia media entre el placebo y la lixisenatida para el criterio de valoración secundario (GBEF a los 30 minutos) es 41,43% (IC 95%: 28,64; 54,23) (Tabla 10).

- 30 La Tabla 17 muestra la GBEF a los 30 minutos sin datos del sujeto que hicieran parecer que no estaba expuesto a lixisenatida en ningún período experimental (véase la Sección 7.1.1).

Tabla 10 - Análisis estadístico del criterio de valoración secundario: GBEF a los 30 minutos - Población farmacodinámica

Parámetro	Comparación	Diferencia				
		Media ^a Placebo	de Media ^a de 20 µg de Lixisenatida	de Media ^b	IC 95% inferior	IC 95% superior
GBEF at 30 min (%)	Placebo frente a 20 µg de Lixisenatida	58,24	16,81	41,43	28,64	54,23

El tiempo de valoración de GBEF corresponde al tiempo después del inicio de la infusión de CCK8

LSM=medias minimocuadráticas, IC=intervalo de confianza

Número de sujetos: N=24 bajo Placebo, N=24 bajo 20 µg de Lixisenatida

^aLa media se proporciona mediante LSM

^bDiferencia media = LSM (Placebo) - LSM (20 µg de Lixisenatida)

7.1.2.2 Estadística descriptiva a los 30 minutos y 60 minutos

5 La estadística descriptiva para la GBEF se resume en la Tabla 11.

Las GBEF (%) medias (EEM) a los 30 y 60 minutos después de la administración de placebo fueron 59,80 (5,67) y 84,95 (4,20), respectivamente. Treinta y 60 minutos después de una sola administración de lixisenatida, las GBEF medias fueron 17,97 (3,35) y 39,01 (5,85), respectivamente (Tabla 11).

10 Se presentan en la Figura 7 gráficos de cajas de GBEF a los 30 y 60 minutos después de la administración de placebo y lixisenatida

Tabla 11 – Estadística descriptiva de GBEF los 60 min. y 30 min. - Población farmacodinámica

	Datos sin procesar								
	N	Media	DE	EEM	Mediana	Mín	Q1	Q3	Máx
GBEF (%) a los 60 min.									
Placebo	24	84,95	20,59	4,204	95,45	17,1	79,50	98,90	100,0
20 µg de Lixisenatida	24	39,01	28,66	5,849	33,85	0,0	18,00	50,35	96,7
GBEF (%) a los 30 min.									
Placebo	24	59,80	27,76	5,666	57,75	10,0	42,60	84,20	97,7
20 µg de Lixisenatida	24	17,97	16,42	3,351	12,85	0,0	5,45	33,80	59,8

GBEF = Fracción expulsada de la vesícula biliar

El tiempo de valoración de GBEF corresponde al tiempo después del comienzo de la infusión de CCK-8

7.1.2.3 Estadística descriptiva a los 2 minutos

15 Se proporcionan en la Figura 4 gráficos de GBEF media y mediana cada 2 minutos durante la infusión de CCK-8 bajo cada tratamiento. La GBEF (%) para lixisenatida era inferior que para el placebo en todos los momentos y se incrementaba más lentamente que para el placebo. Ambas curvas mostraron un incremento suave a lo largo del

tiempo.

7.1.3 Conclusiones farmacodinámicas

Una sola administración de 20 µg de lixisenatida redujo significativamente el vaciado de la GB expresado como GBEF (%) en respuesta a CCK8 en comparación con el placebo a los 60 minutos en 45,8% (diferencia absoluta: IC 95%: 29,92; 61,68). No se demostró la ausencia de inferioridad de la lixisenatida frente al placebo.

El diseño de este estudio y el cálculo del tamaño de la muestra se basaron en la metodología presentada en la bibliografía publicada (5). Usando la misma dosis y duración de infusión de CCK8, este estudio publicado presentó que en sujetos sanos normales los porcentajes de GBEF medios a los 30 y 60 minutos eran 64% (±23%) y 84% (±16%), respectivamente. En el estudio PDY11431, los valores de GBEF bajo placebo estaban en línea con lo esperado y estaban a niveles normales (~40% a los 60 minutos) en 23 de los 24 sujetos. La excepción era el Sujeto nº 826001001 que exhibió una GBEF de solo 17% a los 60 minutos después del comienzo de la infusión de CCK8 después de la administración de placebo. Esto no parece ser indicativo de un trastorno funcional constante en este sujeto, ya que bajo lixisenatida la GBEF a los 60 minutos era 75,1 %.

Bajo lixisenatida, 22 de 24 sujetos tenían una GBEF a los 60 minutos que era inferior que la GBEF bajo placebo a los 60 minutos; para otro sujeto, las GBEF bajo lixisenatida y placebo eran iguales. La GBEF a los 60 estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (~40%) en 13 de 24 sujetos.

8 Evaluación de seguridad

8.1 Nivel de la exposición

Los 24 sujetos incluidos recibieron una sola dosis bien de 20 µg de lixisenatida o bien de placebo durante cada período del estudio y completaron el estudio según se planificó.

8.2 Episodios adversos

8.2.1 Breve resumen de episodios adversos

No se presentaron durante el estudio TEAE graves, SAE que surgen del tratamiento o TEAE que conducen a una suspensión del tratamiento de estudio.

Con el tratamiento con lixisenatida, 4 de 24 (16,7%) sujetos experimentó al menos 1 TEAE en comparación con 1 de 24 (4,2%) sujetos tratados con placebo. Todos los TEAE eran de intensidad leve o moderada.

No se presentaron episodios adversos alérgicos que requirieran una revisión por el comité de valoración de reacciones alérgicas ni casos de presunta pancreatitis.

Tabla 12 – Visión general del perfil de episodios adversos: episodios adversos que surgen del tratamiento- Población de seguridad

	Placebo (N=24)	20 µg de Lixisenatida (N=24)
n (%)	n (%)	n(%)
Sujetos con cualquier TEAE	1 (4,2%)	4 (16,7%)
Sujetos con cualquier TEAE grave	0	0
Sujetos con cualquier SAE que surge del tratamiento	0	0
Sujetos con cualquier TEAE que conduce a una suspensión permanente del tratamiento	0	0

TEAE: Episodio adverso que surge del tratamiento, SAE: Episodio adverso grave

N = Número de sujetos tratados dentro de cada grupo, n (%) = número y % de sujetos con al menos un TEAE en cada categoría

Nota: Se considera que un episodio adverso surge del tratamiento si se produce desde en momento de la primera administración del producto en fase de investigación (IP) administración de un período hasta 2 días (incluidos) después de la última administración del IP del período.

8.2.2 Presentación de episodios adversos

El número y el porcentaje de sujetos con TEAE se resumen en la Tabla 13 por grupo de tratamiento, clase primaria de órganos y sistemas y término preferido. Se proporcionan todos los episodios adversos, descritos tanto en el término preferido como en el término original usados por el investigador..

- 5 Tabla 13 - Número (%) de sujetos con episodios adversos que surgen del tratamiento por clase primaria de sistemas y órganos y término preferido - Población de seguridad

	Placebo	20 µg de Lixisenatida
Clase primaria de sistemas y órganos	(N=24)	(N=24)
Término preferido [n (%)]	n (%)	n (%)
Cualquier clase	1(4,2%)	4(16,7%)
Trastornos gastrointestinales	0	3 (12,5%)
Náuseas	0	3 (12,5%)
Vómitos	0	1 (4,2%)
Trastornos generales y condiciones del punto de administración	0	1 (4,2%)
Hematoma en el punto de inyección	0	1 (4,2%)
Lesión, envenenamiento y complicaciones procedimentales	1 (4,2%)	0
Abrasión corneal	1 (4,2%)	0

TEAE: Episodio adverso que surge del tratamiento, SOC: clase de sistemas y órganos, PT: Término preferido MedDRA 13.0

N = Número de sujetos tratados dentro de cada grupo, n (%) = número y % de sujetos con al menos un TEAE en cada categoría

Nota: Tabla clasificada por orden de SOC acordado internacionalmente y frecuencia de disminución de PT en el grupo de 20 µg de Lixisenatida

Nota: Se considera que un episodio adverso surge del tratamiento si se produce desde el momento de la primera administración del producto en fase de investigación (IP) de un período hasta 2 días (incluidos) después de la última administración del IP del período.

8.2.3 Análisis de episodios adversos

- 10 Los TEAE en sujetos que recibían lixisenatida eran de la SOC de trastornos gastrointestinales. El TEAE más comúnmente presentado fueron las náuseas, que se presentaron en 3 sujetos (Tabla 13). Todos los TEAE fueron de intensidad bien leve o bien moderada.

Un sujeto (nº 826001005) experimentó un episodio de vómitos leves que se produjo aproximadamente 5 horas después de la administración de lixisenatida y 4 horas después del comienzo de la infusión de CCK y se valoró como posiblemente relacionado con el tratamiento con lixisenatida y CCK8. Los síntomas duraron aproximadamente 5 minutos y se resolvieron sin tratamiento.

- 15 Un sujeto (nº 826001021) experimentó un hematoma en el punto de inyección 1 día después de la administración de lixisenatida que era considerado por el investigador que posiblemente estaba relacionado con la lixisenatida. El hematoma era de intensidad leve y se resolvió gradualmente a lo largo de los 11 días siguientes.

5 Un sujeto (nº 826001013) experimentó dolor abdominal 6 días después de la administración de lixisenatida y se consideró como un episodio adverso posterior al tratamiento. Se apreció en el examen físico de seguimiento que el sujeto tenía dolor leve con la inspiración y la palpación profundas en el margen costal derecho. El sujeto no mostró ninguna molestia abdominal aparte de la palpación profunda. El resto del examen abdominal fue normal como lo fueron las evaluaciones de laboratorio de seguridad. Los síntomas se resolvieron totalmente 2 días más tarde sin tratamiento. Se consideró por el investigador que este episodio posiblemente estaba relacionado con la administración de lixisenatida y CCK-8.

Ningún episodio adverso condujo a una puntuación global de ≥ 3 según la evaluación de la escala de respuestas cutáneas.

10 Se documentó durante el estudio un total de 10 episodios adversos en 8 sujetos: 1 episodio adverso anterior al tratamiento, 6 episodios adversos que surgen del tratamiento y 3 episodios adversos posteriores al tratamiento. Los episodios adversos más comunes fueron los trastornos gastrointestinales (5 episodios adversos), seguido por trastornos generales (2 episodios adversos), lesión, envenenamiento y trastornos procedimentales (2 episodios adversos) y trastornos de los tejidos cutáneo y subcutáneo (1 episodio adverso).

15 Se da posteriormente una lista de episodios adversos (términos preferidos) por sujeto (grupo de tratamiento).

- Sujeto nº 826001002: contusión (antes del tratamiento)
- Sujeto nº 826001005: náuseas, vómitos (lixisenatida)
- Sujeto nº 826001007: náuseas (lixisenatida)
- Sujeto nº 826001009: hinchazón en el punto del catéter (placebo)

- 20
- Sujeto nº 826001013: dolor abdominal (lixisenatida)
 - Sujeto nº 826001015: abrasión corneal (placebo)
 - Sujeto nº 826001021: hematoma en el punto de inyección (lixisenatida)
 - Sujeto nº 826001024: ampolla de sangre (placebo), náuseas (lixisenatida)

8.3 Muertes, episodios adversos graves y otros episodios adversos significativos

25 8.3.1 Muertes

No se presentaron muertes durante el estudio.

8.3.2 Episodios adversos graves

No se presentaron episodios adversos graves durante el estudio.

8.3.3 Episodios adversos que conducen a la retirada y otros episodios adversos significativos

30 No se presentaron episodios adversos que condujeran a la retirada del estudio y tampoco episodios adversos significativos.

8.4 Evaluaciones de laboratorio clínico

Se proporciona una lista de sujetos de todos los valores de laboratorio y todos los valores de laboratorio de anomalías posiblemente clínicamente significativas (PCSA).

35 8.4.1 Valor de laboratorio a lo largo del tiempo

Solo se analizaron datos individuales para valores de laboratorio.

8.4.2 Cambios en los valores de laboratorio en sujetos individuales

40 Había unos pocos PCSA en potasio, glucosa, neutrófilos y eosinófilos en el Período 2, Día -1 y en la visita final del estudio. Unos pocos sujetos tuvieron valores de lipasa >2 x ULN, pero los valores recomprobados estaban dentro del intervalo normal. No se presentaron PCSA para la función hepática, la función renal, las plaquetas o la coagulación.

8.4.3 Anormalidades clínicamente pertinentes en los valores de laboratorio

No se presentaron durante el estudio anomalías clínicamente pertinentes en los valores de laboratorio.

8.5 Signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones de seguridad

8.5.1 Signos vitales

Se proporcionan listas de sujetos de todos los signos vitales.

5 8.5.1.1 Valores de los signos vitales a lo largo del tiempo

Se proporciona estadística descriptiva para datos de los signos vitales.

8.5.1.2 Cambios en los signos vitales en sujetos individuales

10 Un sujeto (n° 826001004) que se aleatorizó en la secuencia placebo-lixisenatida experimentó una disminución ortostática en la SBP (SBP en posición erecta-supina ≤ 20 mm Hg) en la visita final del estudio. No se observaron otros PCSA durante el estudio.

8.5.1.3 Anomalías clínicamente pertinentes individuales en los signos vitales

No se presentaron anomalías clínicamente pertinentes en los signos vitales durante el estudio.

8.5.2 Electrocardiogramas

Se proporcionan listas de sujeto de todos los datos de ECG.

15 8.5.2.1 Valores del electrocardiograma a lo largo del tiempo

Se proporciona estadística descriptiva para los datos de ECG.

8.5.2.2 Cambios en el electrocardiograma en sujetos individuales

No había ningún sujeto con un PCSA para QTc ≥ 500 ms (Tabla 14).

20 El sujeto n° 826001006, un varón de 44 años de edad, tenía un QTc normal de 418 ms al inicio del Período 2. Cuatro (4) días después de que recibiera una sola administración subcutánea de 20 μ g de lixisenatida, tuvo un PCSA asintomático para QTc prolongado de 452 ms (valor recomprobado 455 ms) en la visita final del estudio, correspondiente a un incremento de 34 ms desde el valor inicial (Tabla 14).

25 El sujeto n° 826001017, un varón de 43 años de edad con la secuencia de tratamiento placebo-lixisenatida, tuvo un PCSA asintomático para QTc prolongado de 459 ms (valor recomprobado 436 ms) al inicio del Período 2. El valor de QTc en la visita final del estudio fue normal (409 ms).

Tabla 14 – Lista de sujetos con QTc prolongado y/o Δ QTc >60 ms (lectura automática) - Población de seguridad

Visita	Tiempo teor.	Valor de (bpm)	de HR Valor (ms)	de PR Valor (ms)	de QRS Valor (ms)	de QT Valor (ms)	de QTc Valor (ms)
Sujeto=826001006 (Varón / 44 años / 166 cm / 83,7 kg / 30,4 kg/m ² / Caucasiano/Blanco) - Secuencia=Placebo /20 µg de Lixisenatida							
P2D1	T24H	64 B	142 B	96 B	406 B	418 B	
EOS		89	136	82	372	452 ++	
EOS		r 81	134	82	392	455 ++	
Sujeto=826001017 (Varón / 43 años / 183 cm / 88,0 kg / 26.3 kg/m ² / Caucasiano/Blanco) - Secuencia=Placebo /20 µg de Lixisenatida							
P2D1	T24H	66	194	116	438	459 ++	
P2D1	T24H	r 56 B	192 B	110 B	452 B	436 B +	
EOS		46	198	110	468	409	

PCSA: Anormalidades potencialmente clínicamente significativas (Versión de 14-Sept-2009)

B = Referencia, r = valores recomprobados

- 5 - o +/++ : Valor anormal que alcanza el límite de PCSA inferior o el 1^o/2^o superior

Nota : Se considera que un PCSA es durante el tratamiento si se produce desde el momento de la primera administración del producto en fase de investigación (IP) de un período hasta 2 días (incluidos) después de la última administración del IP del período.

8.5.2.3 Anormalidades clínicamente pertinentes individuales en el electrocardiograma

- 10 No se presentaron durante el estudio anormalidades clínicamente pertinentes en los valores de ECG.

8.6 Conclusiones de seguridad

En general, la administración de 20 µg de lixisenatida era bien tolerada en sujetos sanos. No hubo episodios adversos graves ni retiradas del estudio debidos a TEAE.

- 15 En el tratamiento con lixisenatida, 4 de 24 (16,7%) sujetos experimentaron al menos 1 TEAE en comparación con 1 de 24 (4,2%) sujetos tratados con placebo. Todos los TEAE eran de intensidad leve y se resolvían sin tratamiento corrector. Los TEAE en sujetos a los que se administró lixisenatida eran principalmente de la SOC de trastornos gastrointestinales, tales como náuseas (3 sujetos de 24) y vómitos (1 sujeto de 24).

No hubo cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio. No se observaron PCSA en la función hepática ni la función renal.

- 20 No hubo hallazgos clínicamente significativos en los signos vitales y los parámetros de ECG. Ningún sujeto tenía un a QTc \geq 500 ms. Un sujeto varón que recibió lixisenatida durante el Período 2 tenía un QTc prolongado de 452 ms correspondiente a un incremento desde el valor inicial de 34 ms en la visita final del estudio (4 días después de la administración de lixisenatida). Otro sujeto que recibió placebo durante el Período 1 tenía un QTc de +459 ms el Día -1 en el Período 2. El valor de QTc en la visita final del estudio era normal (409 ms).

- 25 No se presentaron episodios adversos relacionados con reacción alérgica o presunta pancreatitis.

9 Evaluación farmacocinética

9.1 Concentraciones plasmáticas

El informe bioanalítico del ensayo de lixisenatida estará disponible en una fecha posterior. A diferencia del plan original, erróneamente se analizaron todas las muestras de la rama del placebo.

Se proporcionan concentraciones plasmáticas de lixisenatida individuales y la estadística descriptiva. Se calculan curvas de concentraciones plasmáticas de lixisenatida individuales frente al tiempo, y se calculan curvas superpuestas para las concentraciones plasmáticas de lixisenatida frente al tiempo.

Todas las muestras de sangre se recogieron dentro de $\pm 15\%$ de los tiempos de muestreo programados.

- 5 Excepto en un caso, las muestras tomadas antes de la dosis de lixisenatida tenían concentraciones para la lixisenatida por debajo de LLOQ (12 pg/ml) (para el Sujeto n° 826001010, un valor > LLOQ (19,9 pg/ml) era la predosis determinada). En 2 casos, los sujetos que recibieron placebo mostraron valores aislados >LLOQ (Sujeto n° 826001005 @ T1h30, 12,1 pg/ml y Sujeto n° 826001023 @ T10h, 18,2 pg/m) mientras que las otras muestras medibles de sus perfiles fueron <LLOQ.
- 10 Para el Sujeto n° 826001012 en ambos períodos experimentales (placebo y lixisenatida), todas las muestras estaban por debajo de LLOQ, no se podía encontrar una razón para esto. Como consecuencia, no se podían calcular parámetros farmacocinéticos para este sujeto.

Los perfiles de concentración plasmática de lixisenatida media (DE)-tiempo para los tratamientos con lixisenatida se muestran en la Figura 5 (escala lineal) y la Figura 6 (escala semilogarítmica).

15 9.2 Parámetros farmacocinéticos

Se proporcionan análisis farmacocinéticos individuales de datos farmacocinéticos plasmáticos de lixisenatida obtenidos después de una sola administración de 20 μg de lixisenatida y la correspondiente estadística descriptiva.

Un resumen de la estadística descriptiva para los datos farmacocinéticos de lixisenatida se da en la Tabla 15.

Tabla 15 – Datos farmacocinéticos para lixisenatida

Media \pm (Media Geométrica) [CV%]	DE
	Lixisenatida
N	23 ^a
$C_{\text{máx}}$ (pg/ml)	104 \pm 48,7 (97,2) [46,7]
$t_{\text{máx b}}$ (h)	2,00 (0,98 - 4,00)
$t_{1/2z}$ (h)	2,62 \pm 0,660 (2,55) [25,2]
$AUC_{\text{última}}$ (pg•h/ml)	567 \pm 196 (536) [34,5]
AUC (pg•h/ml)	634 \pm 189 (609) [29,8]
AUC_{02h} (pg•h/ml)	130 \pm 54,9 (122) [42,2]
AUC_{12h} (pg•h/ml)	87,3 \pm 36,5 (82,1) [41,9]

Media ± (Media Geométrica) [CV%]	DE
	Lixisenatida
AUC _{11,5h}	40,9 ± 16,4
(pg•h/ml)	(38,5) [40,2]

a No se podían calcular parámetros para 1 sujeto (Sujeto nº 826001012; véase la Sección 9.1)

b Mediana (Mín - Máx)

Después de la dosificación subcutánea de 20 µg de lixisenatida, la exposición máxima media (C_{máx}) fue 104 pg/ml y apareció después de 2 horas (mediana). La exposición global (AUC) como media fue 634 pg•h/ml, y la exposición media durante el intervalo para el criterio de valoración primario para el vaciado de la vesícula biliar (AUC_{12h}) fue 87,3 pg•h/ml.

5 9.3 Relación farmacocinética/farmacodinámica

No aplicable

9.4 Conclusiones farmacocinéticas

10 Después de la dosificación subcutánea de 20 µg de lixisenatida, la exposición máxima (C_{máx}) media fue 104 pg/ml y apareció después de 2 horas (mediana). La exposición global (AUC) como media fue 634 pg•h/ml, y la exposición media durante el intervalo para el criterio de valoración primario para el vaciado de la vesícula biliar (AUC_{12h}) fue 87,3 pg•h/ml.

10 Exposición y conclusiones generales

15 En este estudio cruzado controlado por placebo, la administración subcutánea de una sola dosis de 20 µg de lixisenatida en sujetos sanos redujo significativamente el vaciado de GB expresado como GBEF(%) en respuesta a CCK-8 a los 30 y 60 minutos. No se demostró la ausencia de inferioridad de lixisenatida frente a placebo después de 60 minutos de infusión de CCK-8.

El tratamiento con lixisenatida dio como resultado concentraciones plasmáticas máximas 2 horas después de la inyección. La exposición global (AUC) como media fue 634 pg•h/ml, y la exposición media durante el intervalo para el criterio de valoración primario para el vaciado de la vesícula biliar (AUC_{12h}) fue 87,3 pg•h/ml.

20 En general, la lixisenatida fue bien tolerada y se valoró que fue segura en los 24 sujetos estudiados. El episodio adverso más frecuente fueron las náuseas. Ninguno de los episodios adversos fue grave o intenso.

11 Referencias

- 25 1. Kakhi VR, Zakavi SY, Davoudi Y. Normal values of gallbladder ejection fraction using 99mTc-sestamibi scintigraphy after a fatty meal formula. J Gastrointest Liver Dis. 2007 Jun;16(2):157-61. Pubmed PMID: 17592562.
2. Kao CH, Tsou CT, Wang SJ, Yeh SH. The evaluation of gallbladder function by quantitative radionuclide cholescintigraphy in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. Nucl Med Common. 1993 Oct;14(10):868-72. PubMed PMID: 8233230.
- 30 3. Prandini N. Methods of measuring gallbladder motor functions - the need for standardization: scintigraphy. Dig Liver Dis. 2003 Jul;35 Supl 3:S62-6. PubMed PMID: 12974513.
4. Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S, Brown PH. Constancy and variability of gallbladder ejection fraction: impact on diagnosis and therapy. J Nucl Med. 2004 Nov;45(11):1872-7. PubMed PMID: 15534057.
- 35 5. Ziessman HA, Tulchinsky M, Lavelly WC, Gaughan JP, Allen TW, Maru A, y cols. Sincalide-stimulated cholescintigraphy: a multicenter investigation to determine optimal infusion methodology and gallbladder ejection fraction normal values. J Nucl Med. 2010 Feb;51(2):277-81. Epub en 2010 15. PubMed PMID: 20080900.
6. Burdick R, Graybill F. (1992). Confidence intervals on variance components. Marcel Dekker, NY. ISBN 0-8247-8644-0..

12 Información de apoyo

Tabla 16 - Análisis estadístico del criterio de valoración principal: GBEF a los 60 minutos - Población farmacodinámica sin el Sujeto nº 826001012

Parámetro	Comparación	Media ^a de Placebo	Media ^a de 20 µg de Lixisenatida	Diferencia		
				Media ^p	IC 95% inferior	IC 95% superior
GBEF at 60 min (%)	Placebo frente a 20 µg de Lixisenatida	84,23	37,08	47,16	30,86	63,45

El tiempo de valoración de GBEF corresponde al tiempo después del inicio de la infusión de CCK8

LSM=medias minimocuadráticas, IC=intervalo de confianza

Número de sujetos: N=23 bajo Placebo, N=23 bajo 20 µg de Lixisenatida

^aLa media se proporciona mediante LSM

^bDiferencia media = LSM (Placebo) - LSM (20 µg de Lixisenatida)

Tabla 17 - Análisis estadístico del criterio de valoración secundario: GBEF a los 30 minutos - Población farmacodinámica sin el Sujeto nº 826001012

Parámetro	Comparación	Media ^a de Placebo	Media ^a de 20 µg de Lixisenatida	Diferencia		
				Media ^p	IC 95% inferior	IC 95% superior
GBEF at 30 min (%)	Placebo frente a 20 µg de Lixisenatida	58,78	16,32	42,45	29,29	55,62

El tiempo de valoración de GBEF corresponde al tiempo después del inicio de la infusión de CCK8

LSM=medias minimocuadráticas, IC=intervalo de confianza

Número de sujetos: N=23 bajo Placebo, N=23 bajo 20 µg de Lixisenatida

^aLa media se proporciona mediante LSM

^bDiferencia media = LSM (Placebo) - LSM (20 µg de Lixisenatida)

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

<120> Agonista de GLP-1 para el uso en el tratamiento de estenosis o/y obstrucción en el sistema de conductos pancreáticos

5 <130> 51174PEP

<140> EP11183867.8

<141> 2011-10-04

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.5

10 <210> 1

<211> 44

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

15 <223> AVE0010

<220>

<221> MOD_RES

<222> (44) .. (44)

<223> AMIDACIÓN

20 <400> 1

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

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

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

<210> 2

<211> 39

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Exendina-4

<220>

<221> MOD_RES

30 <222> (39) .. (39)

<223> AMIDACIÓN

<400> 2

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en donde dicha enfermedad o afección está asociada con estenosis o/y obstrucción situada en el sistema de conductos pancreáticos o/y en el tejido pancreático circundante, comprendiendo dicha composición lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y opcionalmente un vehículo, un diluyente o/y una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable .
2. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 1, en donde la estenosis o/y la obstrucción está situada en el conducto pancreático mayor, en el conducto hepatopancreático, en la papila de Vater, en el esfínter de Oddi, en el conducto pancreático accesorio o/y en la papila duodenal menor.
- 10 3. La composición farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la obstrucción está provocada por una concreción situada en el sistema de conductos pancreáticos o/y por litiasis.
4. La composición farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde dicha enfermedad o afección es cáncer.
- 15 5. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 4, en donde el cáncer es cáncer en el conducto pancreático mayor, en el conducto hepatopancreático, en la papila de Vater, en el esfínter de Oddi, en el conducto pancreático accesorio o/y en la papila duodenal menor.
6. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 4 o 5, en donde el cáncer incluye un tumor.
7. La composición farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la estenosis o/y la obstrucción provoca dolor.
- 20 8. La composición farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tratamiento es un tratamiento paliativo.
9. La composición farmacéutica para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tratamiento es un tratamiento de al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses, al menos cuatro meses o al menos seis meses.
- 25 10. Una composición farmacéutica para el uso en un tratamiento paliativo del dolor provocado por una estenosis o/y obstrucción en el sistema de conductos pancreáticos, comprendiendo dicha composición lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y opcionalmente un vehículo, un diluyente o/y una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.
- 30 11. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del dolor provocado por una estenosis o/y obstrucción en el sistema de conductos pancreáticos, comprendiendo dicha composición lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y opcionalmente un vehículo, un diluyente o/y una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Figura 1

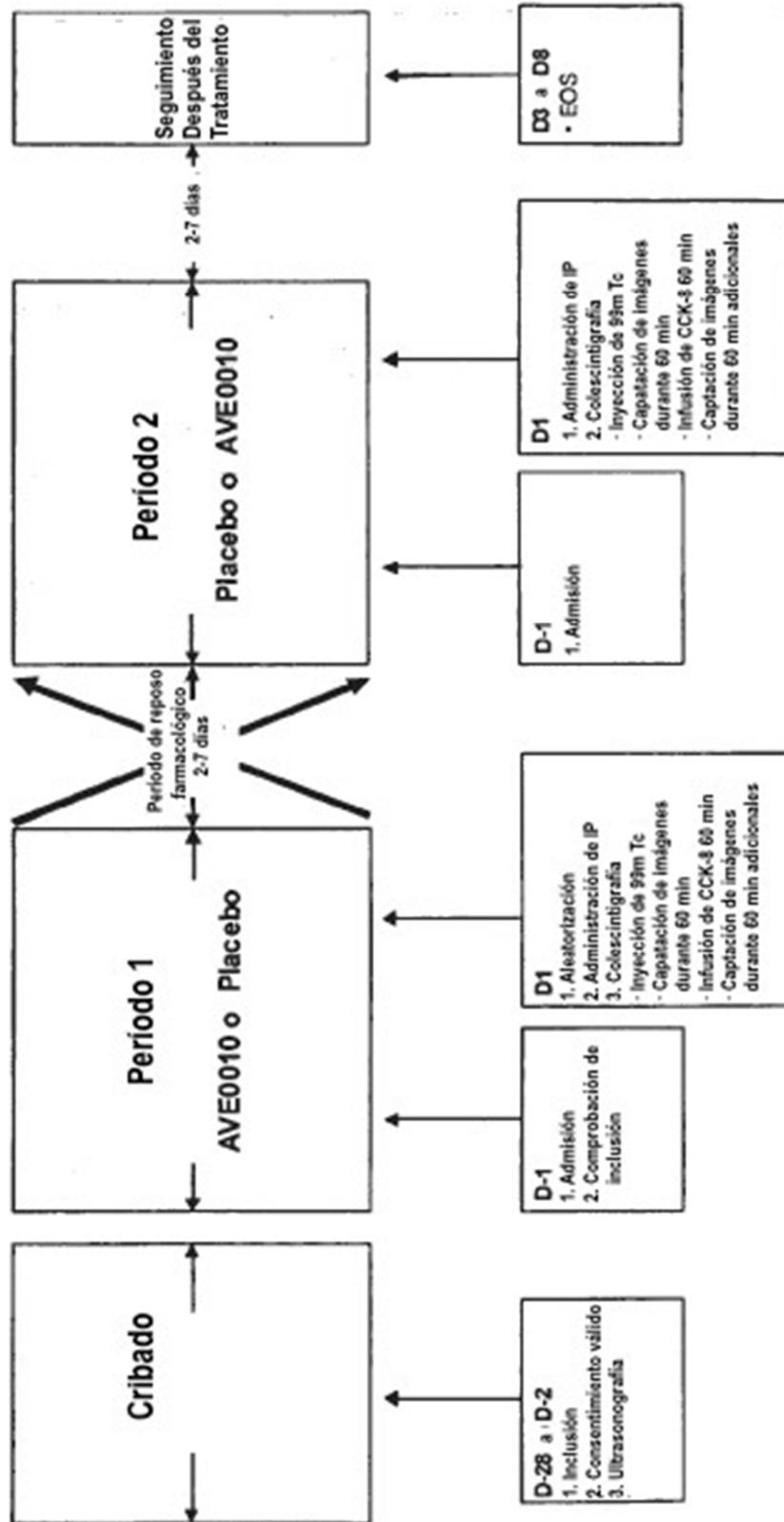


Figura 2

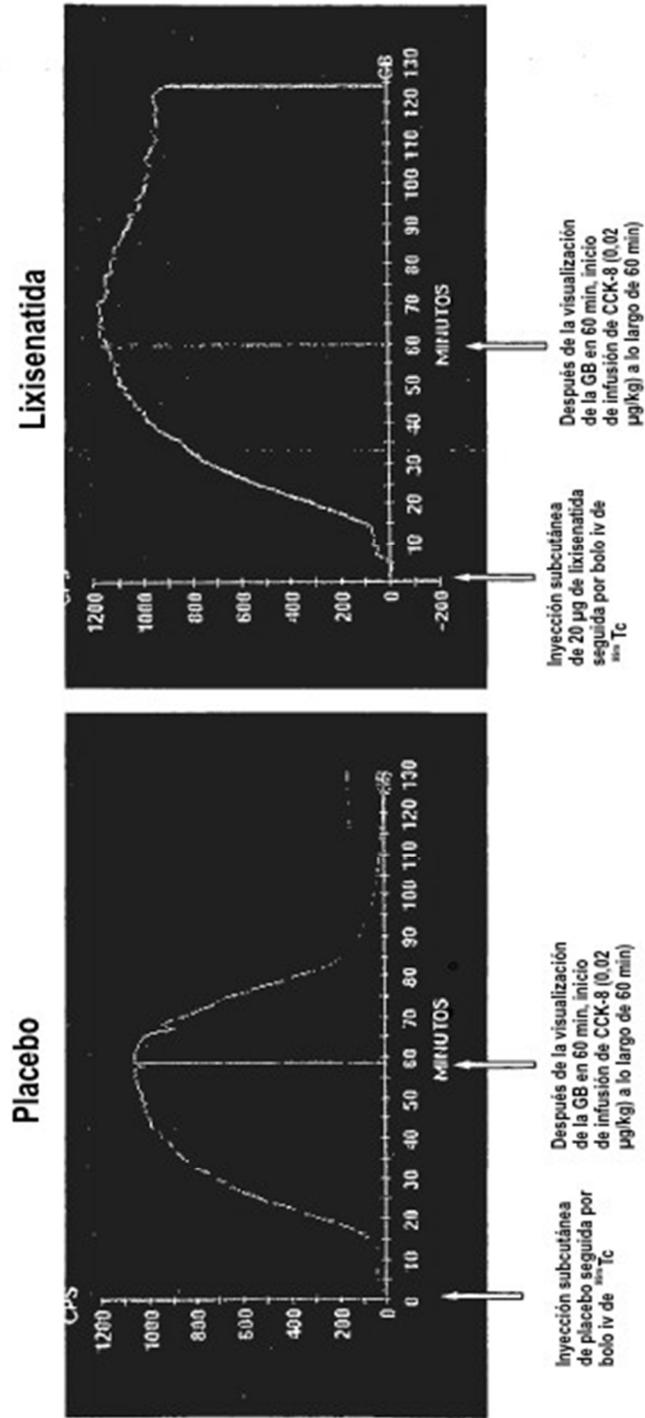


Figura 3

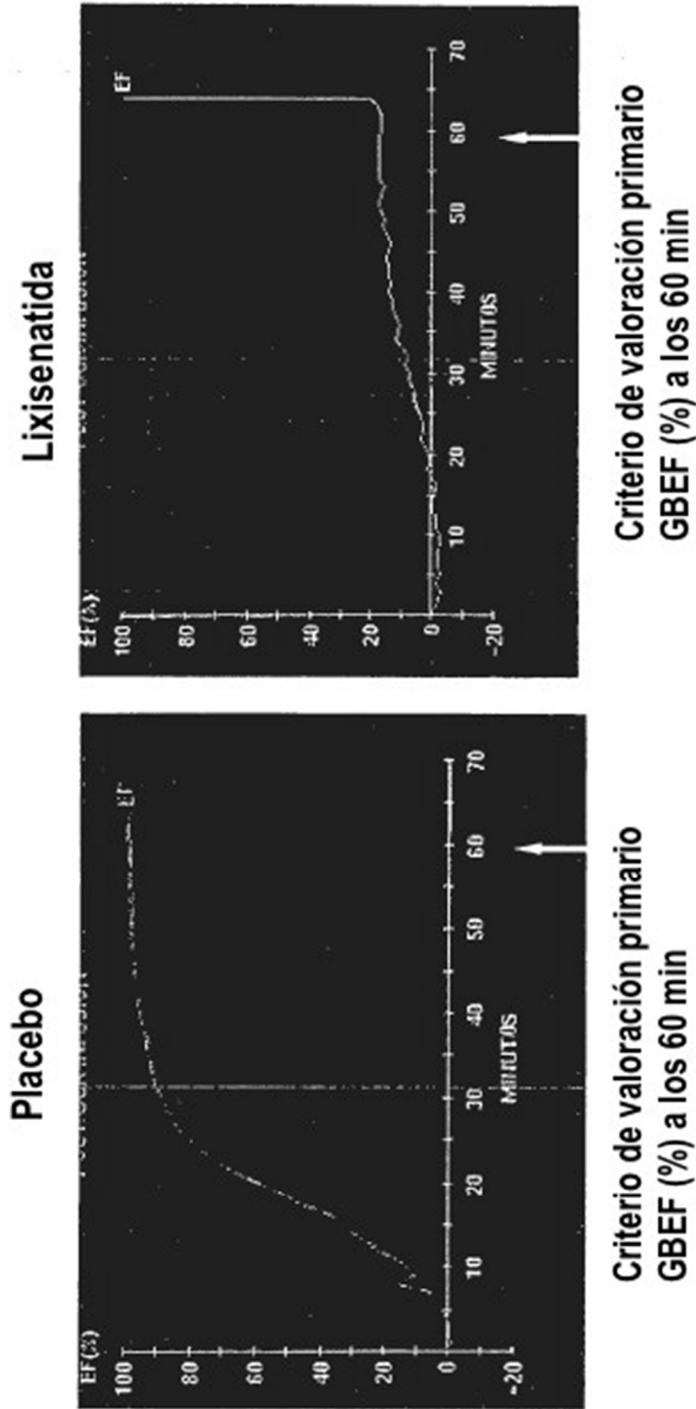
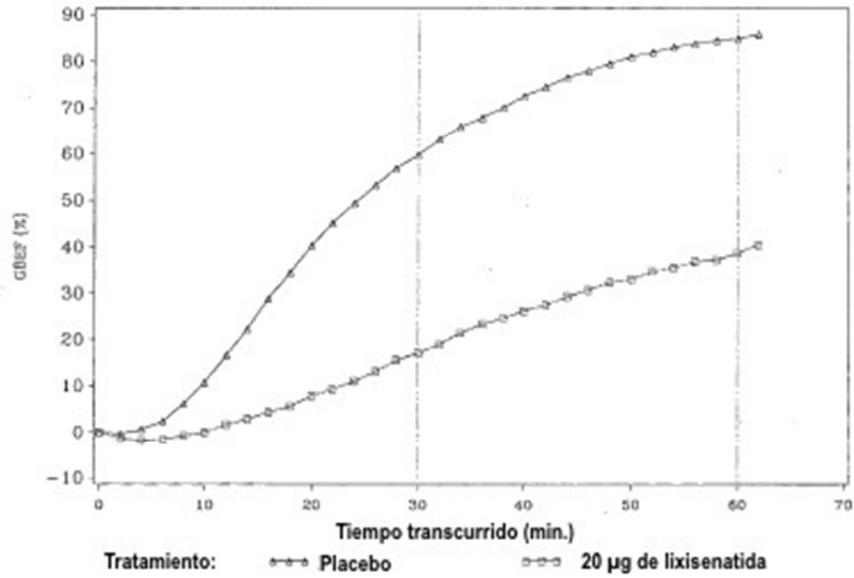


Figura 4

Representación del perfil de las medias



Representación del perfil de las medianas

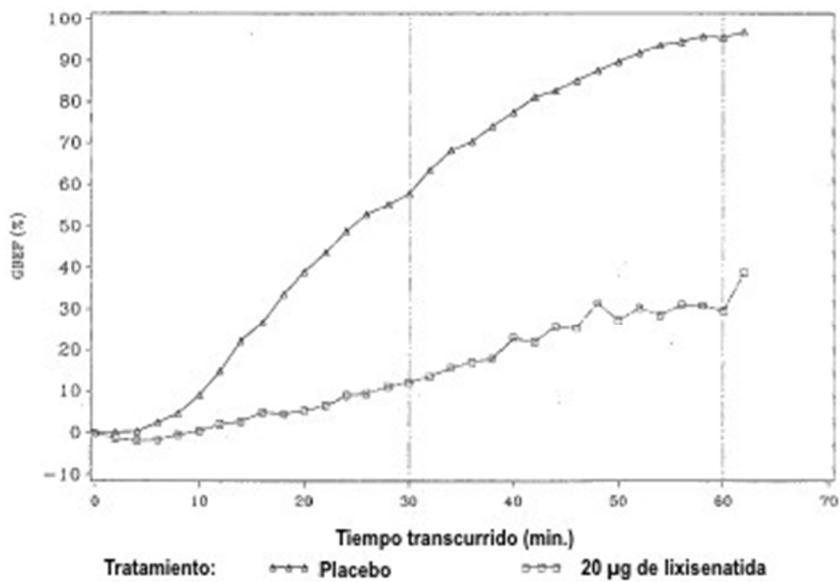
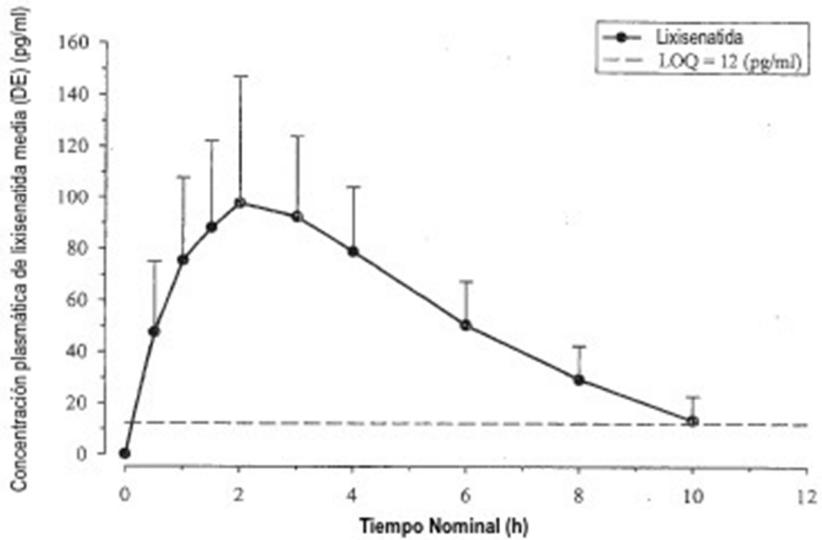
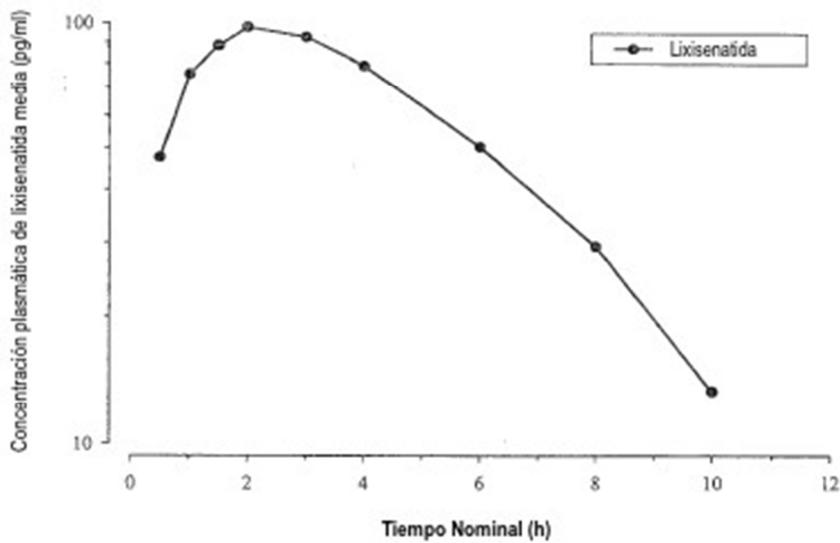


Figura 5



Fuente = Estudio PKS: PDY11431; Entorno: P-D-A-EV-OD, Versión 1

Figura 6



Fuente = Estudio PKS: PDY11431; Entorno: P-D-A-EV-OD, Versión 1

Figura 7

