

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 554**

51 Int. Cl.:

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 38/22 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.08.2010 PCT/EP2010/062638**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2012 WO12028172**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2010 E 10747854 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2611458**

54 Título: **Uso de AVE0010 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.03.2017

73 Titular/es:
**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:
**BOKA, GABOR;
MIOSSEC, PATRICK y
SILVESTRE, LOUISE**

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 606 554 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

Uso de AVE0010 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2.

La presente invención se refiere al uso de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, lixisenatida) y/o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2. Otro objeto es una composición farmacéutica que comprende desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o su sal farmacéuticamente aceptable, y que opcionalmente comprende vehículos, adyuvantes y/o sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables. Incluso otro aspecto consiste en un método para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, que comprende administrar desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesita.

En una persona sana, la liberación de insulina por el páncreas está estrictamente vinculada a la concentración de glucemia. Un incremento en el nivel de glucemia, como aparece después de las comidas, se contrarresta rápidamente con un incremento respectivo en la segregación de insulina. En el estado de ayuno, el nivel de insulina en el plasma se reduce hasta un valor inicial que es suficiente para garantizar el suministro continuo de glucosa a los órganos y tejidos sensibles a la insulina y para mantener la producción de glucosa hepática en un nivel reducido durante la noche.

En contraste con la diabetes de tipo 1, en general no se produce una falta de insulina en la diabetes de tipo 2, pero en muchos casos, particularmente en casos progresivos, el tratamiento con insulina se considera la terapia más adecuada, si se requiere en combinación con fármacos antidiabéticos de administración oral.

Un incremento en el nivel de glucemia durante varios años sin síntomas iniciales representa un riesgo de salud importante. Se pudo demostrar claramente con el estudio DCCT a gran escala en EE. UU. (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986) que el aumento crónico de los niveles de glucemia es la razón principal del desarrollo de complicaciones de la diabetes. Los ejemplos de complicaciones de la diabetes son daños micro y macrovasculares que posiblemente se manifiestan como retinopatías, nefropatías o neuropatías y provocan ceguera, insuficiencia renal y pérdida de las extremidades, y van acompañadas de un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Se puede concluir, por consiguiente, que una mejor terapia de la diabetes tiene principalmente el objetivo de mantener la glucemia lo más cerca posible del intervalo fisiológico.

Existe un riesgo particular para los pacientes con sobrepeso que padecen diabetes de tipo 2, p. ej., pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 . En estos pacientes, los riesgos de la diabetes se superponen con los riesgos del sobrepeso, provocando, p. ej., un incremento de enfermedades cardiovasculares en comparación con pacientes que padecen diabetes de tipo 2 de peso normal. Por lo tanto, es particularmente necesario tratar la diabetes en estos pacientes y a la vez reducir el riesgo de sobrepeso.

El compuesto desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, lixisenatida) es un derivado de Exendin-4. AVE0010 se describe como la SEC ID NO:93 en el documento WO 01/04156:

SEC ID NO: 1: AVE0010 (44 AS)

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

SEC ID NO: 2: Exendina-4 (39 AS)

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

Las exendinas son un grupo de péptidos que pueden reducir la concentración de glucemia. El análogo de Exendina AVE0010 se caracteriza por una truncación C-terminal de la secuencia de Exendina-4 natural. AVE0010 comprende seis residuos lisina C-terminales que no están presentes en la Exendina-4.

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

La presente invención se define con las reivindicaciones.

Un primer aspecto de la presente invención es el uso de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2.

El sujeto que se ha de tratar con el medicamento de la presente invención que padece diabetes de tipo 2 es un sujeto obeso. En la presente invención, un sujeto obeso tiene un índice de masa corporal de por lo menos 30 kg/m².

5 El sujeto que se ha de tratar con el medicamento de la presente invención puede ser un sujeto adulto. El sujeto puede tener por lo menos 18 años de edad, y la edad puede oscilar entre 18 y 80 años, o entre 40 y 80 años, o entre 50 y 60 años.

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

10 El sujeto que se ha de tratar con el medicamento de la presente invención puede padecer diabetes mellitus de tipo 2 durante por lo menos 1 año o por lo menos 2 años. En particular, en el sujeto que se ha de tratar, la diabetes mellitus de tipo 2 ha sido diagnosticada por lo menos 1 año o por lo menos 2 años antes del inicio de la terapia con el medicamento de la presente invención.

15 El sujeto que se ha de tratar puede tener un valor HbA_{1c} de por lo menos aproximadamente 8% o por lo menos aproximadamente 7,5%. El sujeto puede tener también un valor HbA_{1c} de aproximadamente 7 a aproximadamente 10%. El ejemplo de la presente invención demuestra que el tratamiento con AVE0010 produce una reducción del valor HbA_{1c} en pacientes con diabetes de tipo 2 (véanse las Tablas 9, 10). El agente activo de la presente invención preferiblemente se utiliza para mejorar la tolerancia a la glucosa en el tratamiento de un paciente que sufre de diabetes de tipo 2. Mejorar la tolerancia a la glucosa significa que la concentración de glucemia posprandial en el plasma se reduce con el agente activo de la presente invención. Reducción significa en particular que la concentración de glucemia en el plasma alcanza valores normoglucémicos o por lo menos se aproxima a estos valores.

20 En la presente invención, los valores normoglucémicos son concentraciones de glucemia en particular de 60 - 140 mg/dl (correspondientes a 3,3 bis 7,8 mM/l). Este intervalo hace referencia en particular a concentraciones de glucemia en ayunas y en condiciones postprandiales.

25 El sujeto que se ha de tratar puede tener una concentración de glucemia en el plasma en ayunas de por lo menos 8 mmol/l, por lo menos 8,5 mmol/l o por lo menos 9 mmol/l. Estas concentraciones de glucemia en el plasma exceden las concentraciones normoglucémicas. El ejemplo de la presente invención demuestra que el tratamiento con AVE0010 produce una reducción de la concentración de glucemia en pacientes que padecen diabetes de tipo 2 (véase la Tabla 15).

30 El sujeto que se ha de tratar posee una concentración de glucemia posprandial en el plasma a las 2 horas de por lo menos 14 mmol/l. Estas concentraciones de glucemia en el plasma exceden las concentraciones normoglucémicas. El ejemplo de la presente invención demuestra que el tratamiento con AVE0010 produce una reducción de la concentración de la glucemia posprandial en el plasma a las 2 horas en pacientes que padecen diabetes de tipo 2 (véase la Tabla 11).

35 El sujeto que se ha de tratar puede tener una fluctuación de glucosa de por lo menos 2 mmol/l, por lo menos 3 mmol/l, por lo menos 4 mmol/l o por lo menos 5 mmol/l. En la presente invención, la fluctuación de la glucosa es en particular la diferencia de la concentración de glucemia plasma posprandial en el plasma a las 2 horas y la concentración de glucemia en el plasma 30 minutos antes de un ensayo de comida. El ejemplo de la presente descripción demuestra que el tratamiento con AVE0010 resulta en una reducción de la fluctuación de glucosa en pacientes que padecen diabetes de tipo 2 (véase la Tabla 12).

40 "Posprandial" es un término conocido por el experto en la técnica de diabetología. El término "posprandial" describe en particular la fase posterior a una comida y/o tolerancia a la glucosa bajo condiciones experimentales. En una persona sana, esta fase se caracteriza por un incremento y subsiguiente reducción de la concentración de glucemia. El término "posprandial" o la expresión "fase posprandial" por lo general finaliza hasta 2 h después de una comida y/o tolerancia a la glucosa.

45 Un segundo aspecto de la presente descripción es el uso de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para inducir adelgazamiento en pacientes con diabetes de tipo 2 y/o para prevenir el aumento de peso en pacientes con diabetes de tipo 2. El ejemplo de la presente descripción demuestra que el tratamiento con AVE0010 produce una reducción del peso en pacientes que padecen diabetes de tipo 2 (véanse las Tablas 13 y 14).

50 El agente activo, el medicamento y/o la composición farmacéutica de la presente descripción se pueden usar en el tratamiento de una o más de las indicaciones médicas descritas en la presente memoria, por ejemplo en el tratamiento de pacientes que padecen diabetes de tipo 2, o para afecciones asociadas con diabetes de tipo 2, tales como reducción de la concentración de glucemia plasmática en ayunas, reducción de glucemia posprandial en el plasma, mejora de la tolerancia a la glucosa, adelgazamiento y/o prevención de aumento de peso.

En la presente invención, desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ se puede administrar a un sujeto que lo necesita, en una cantidad suficiente para inducir un efecto terapéutico.

5 El compuesto desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o su sal farmacéuticamente aceptable pueden administrarse por la ruta parenteral, p. ej., por inyección (tal como por inyección intramuscular o subcutánea). Los dispositivos para inyección adecuados, por ejemplo, se conocen las llamadas "plumas" que comprenden un cartucho que comprende el ingrediente activo, y una aguja para inyección. El compuesto desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o su sal farmacéuticamente aceptable pueden administrarse en una cantidad adecuada, por ejemplo en una cantidad en el intervalo de 10 a 15 µg por dosis o 15 a 20 µg por dosis.

10 En la presente descripción, desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys_s-NH₂ y/o su sal farmacéuticamente aceptable se pueden 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. DesPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o su sal farmacéuticamente aceptable se pueden administrar con una inyección diaria.

15 Incluso otro aspecto de la presente descripción es una composición farmacéutica que comprende desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o su sal farmacéuticamente aceptable, y que opcionalmente comprende vehículos, adyuvantes y/o sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica de la presente descripción se puede preparar para uso en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2.

20 La composición farmacéutica de la presente descripción puede también prepararse para uso en la inducción de adelgazamiento en pacientes con diabetes de tipo 2 y/o en la prevención del aumento de peso en pacientes con diabetes de tipo 2.

La composición farmacéutica de la presente descripción puede también prepararse para uso en el tratamiento de un sujeto descrito en la presente memoria.

25 En la presente invención, la composición farmacéutica y/o el medicamento descritos en la presente memoria pueden ser una composición líquida que comprende desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o su sal farmacéuticamente aceptable. El experto en la técnica conoce las composiciones líquidas de AVE0010 adecuadas para administración parenteral. Una composición líquida de la presente invención puede tener un pH ácido o fisiológico. Un pH ácido preferiblemente está en el intervalo de pH 1 – 6,8, pH 3,5 – 6,8, o pH 3,5 - 5. Un pH fisiológico preferiblemente está en el intervalo de pH 2,5 – 8,5, pH 4,0 – 8,5, o pH 6,0 – 8,5. Preferiblemente, el intervalo es de pH 4,5 - 5,0.

30 El pH se puede ajustar con un ácido diluido farmacéuticamente aceptable (habitualmente HCl) o una base diluida farmacéuticamente aceptable (habitualmente NaOH).

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

35 La composición líquida de la presente descripción puede comprender un agente de tonicidad. Un agente de tonicidad adecuado se puede seleccionar de compuestos que contienen glicerol, lactosa, sorbitol, manitol, glucosa, NaCl, calcio o magnesio, tales como CaCl₂. La concentración de glicerol, lactosa, sorbitol, manitol y glucosa puede oscilar entre 100 y 250 mM. La concentración de NaCl puede ser de hasta 150 mM. El glicerol es un agente de tonicidad preferido.

40 La composición líquida de la presente descripción puede comprender metionina. Incluso otro aspecto de la presente invención es un método para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 que comprende administrar desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesita.

45 Otro aspecto de la presente descripción es un método para inducir pérdida de peso en pacientes que padecen diabetes de tipo 2 y/o prevenir aumento de peso en pacientes que padecen diabetes de tipo 2, en donde dicho método comprende administrar desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesita.

En el método de la presente descripción, el sujeto puede ser el sujeto que se define en este documento.

En el método de la presente descripción, se pueden administrar la composición farmacéutica y/o el medicamento descrito en este documento.

La invención se ilustra en más detalle con el siguiente ejemplo y las figuras.

50 Inscripción de las figuras

Fig. 1: Diseño del estudio

Fig. 2: Procedimiento de prueba general

Fig. 3: Gráfico Kaplan-Meier del tiempo hasta la suspensión del tratamiento por cualquier causa – población aleatorizada

5 Fig. 4: Gráfico del cambio medio en HbA_{1c} (%) ± SE desde el inicio por visita y en el criterio de valoración – población mITT. El análisis excluyó mediciones obtenidas después de la introducción de medicamentos de rescate y/o después del cese del tratamiento más 3 días.

10 Fig. 5: Gráfico del cambio medio en el peso corporal (kg) ± SE desde el inicio por visita y en el criterio de valoración – población mITT. El análisis excluyó mediciones obtenidas después de la introducción de medicamentos de rescate y/o después del cese del tratamiento más 3 días.

Fig. 6: Gráfico del cambio medio en glucemia plasmática en ayunas (mmol/L) ± SE desde el inicio por visita y en el criterio de valoración – población mITT. El análisis excluyó mediciones obtenidas después de la introducción de medicamentos de rescate y/o después del cese del tratamiento más 1 día.

15 EJEMPLO: Un estudio de 12 semanas aleatorizado, de enmascaramiento doble, controlado por placebo, de grupos paralelos, multicéntrico que evalúa la eficacia y la seguridad de Lixisenatida en pacientes que padecen diabetes de tipo 2 no tratados con agentes antidiabéticos.

Compendio

20 El ejemplo se refiere a un estudio de 12 semanas aleatorizado, de enmascaramiento doble, controlado por placebo, de grupos paralelos, multicéntrico que evalúa la eficacia y la seguridad de lixisenatida en pacientes con diabetes de tipo 2 no tratados con agentes antidiabéticos, realizado en 61 centros de 12 países. El objetivo primario del estudio fue evaluar los efectos de lixisenatida en el control glucémico utilizado en un esquema de ajuste de la dosis de dos etapas en comparación con placebo en términos de reducción de HbA_{1c} (cambio absoluto) en un periodo de 12 semanas.

25 Se aleatorizó un total de 361 pacientes a uno de los cuatro grupos de tratamiento (61 en el grupo de ajuste de dos etapas con placebo, 61 en el grupo de ajuste de una etapa con placebo, 120 en el grupo de ajuste de dos etapas con lixisenatida y 119 en el grupo de ajuste de una etapa de lixisenatida). Los grupos de ajuste de la dosis en una y dos etapas con placebo se combinaron en los análisis. Se excluyeron dos pacientes de la población mITT para análisis de eficacia debido a la falta de datos de eficacia post-iniciales. De 361 pacientes aleatorizados, 331 (91,7%) completaron el tratamiento de enmascaramiento doble de 12 semanas. Treinta pacientes suspendieron el tratamiento prematuramente y 9 de esos pacientes lo hicieron debido a un evento adverso. Las características demográficas e iniciales en general fueron similares entre los grupos de tratamiento.

30 Los cambios medidos de mínimos cuadrados (LS) de la situación inicial hasta el criterio de valoración en HbA_{1c} fueron -0,19% para el grupo placebo, -0,73% para el grupo de ajuste de dosis de lixisenatida de 2 etapas (diferencia media en LS frente a placebo = -0,54%; valor p = < 0,0001) y -0,85% para el grupo de ajuste de dosis de lixisenatida de 1 etapa (diferencia media en LS frente a placebo = -0,66%; valor p = < 0,0001). Los análisis de respondedores a HbA_{1c} (HbA_{1c} ≤ 6,5 o < 7% en el criterio de valoración), usando el método CMH, también demostraron una diferencia del tratamiento significativa frente al placebo en ambos grupos tratados con lixisenatida.

35 Para niveles de glucemia posprandial en el plasma a las 2 horas, cada uno de los grupos tratados con lixisenatida demostró una mejoría significativa en comparación con el grupo placebo. La diferencia entre los grupos en peso corporal, en comparación con el placebo, no fue estadísticamente significativa para ninguno de los grupos tratados con lixisenatida debido a una reducción similar en el grupo placebo. Ambos grupos tratados con lixisenatida demostraron mejorías importantes en comparación con el grupo placebo en la glucemia en ayunas o sea en el plasma usando el análisis ANCOVA sin ajuste de multiplicidad. Un total de 3 pacientes tratados con lixisenatida (2 [1,7%] en el ajuste de 2 etapas y 1 [0,8%] en el ajuste de 1 etapa) recibieron una terapia de rescate, y 3 pacientes [2,5%] en el grupo placebo.

40 La lixisenatida (AVE0010) fue bien tolerada durante las 12 semanas de tratamiento. Las incidencias de TEAE (eventos adversos emergentes del tratamiento) fueron en general comparables entre los grupos de tratamiento. Se describió solamente un TEAE grave en un pacientes tratados con lixisenatida (ajuste de dosis de 2 etapas), mientras que 5 pacientes tratados con placebo describieron TEAE graves. No se informaron muertes en este estudio. Un total de 8 pacientes tratados con lixisenatida (5 [4,2%] en el ajuste de dosis de 2 etapas y 3 [2,5%] en el ajuste de dosis de 1 etapa) suspendieron el tratamiento, principalmente debido a trastornos gastrointestinales (GI), mientras que un solo paciente tratado con placebo (0,8%) suspendió el tratamiento. No hubo una diferencia obvia de tolerancia GI en los pacientes tratados con lixisenatida de ajuste de dosis 1 y 2 etapas. El TEAE más comúnmente descrito fue

náuseas (24,2% para el ajuste de dosis de lixisenatida de 2 etapas, 20,2% para el ajuste de dosis de lixisenatida de 1 etapa y 4,1% para el placebo).

5 Se observó un total de 6 casos (3 [2,5%] en el ajuste de dosis de lixisenatida de 2 etapas; 1 [0,8%] en el ajuste de dosis de lixisenatida de 1 etapa; 2 [1,6%] en placebo) de hipoglucemia sintomática por definición del protocolo y ninguno de ellos fue grave. No se observaron casos de lipasa o amilasa elevada (≥ 3 ULN) en ninguno de los grupos de tratamiento.

1 Objetivos

1.1 Objetivo principal

10 El objetivo principal de este ejemplo fue evaluar los efectos de la lixisenatida sobre el control glucémico utilizado en un esquema de ajuste de la dosis en dos etapas en comparación con el placebo en términos de reducción de HbA_{1c} (cambio absoluto) en un periodo de 12 semanas en pacientes con diabetes de tipo 2 no tratados con agentes antidiabéticos.

1.2 Objetivo (s) secundario

Los objetivos secundarios de este estudio fueron:

- 15
- Evaluar los efectos de la lixisenatida sobre:
 - Control glucémico en comparación con placebo en términos de reducción de HbA_{1c} cuando se usa en un esquema de ajuste de la dosis de una etapa en un periodo de 12 semanas,
 - Peso corporal en la semana 12,
 - Glucemia en ayunas en el plasma (FPG) en la semana 12,
 - Glucemia posprandial en plasma 2 horas después de una prueba de exposición a comida en la semana 12 en un subgrupo de todos los pacientes en sitios seleccionados (aproximadamente 50% de los pacientes aleatorizados),
 - Evaluar la seguridad y tolerabilidad de la lixisenatida durante un periodo de 12 semanas,
 - Evaluar la PK de la lixisenatida usando un planteamiento de PK de la población,
- 20
- Evaluar el desarrollo del anticuerpo anti-lixisenatida.
- 25

2 Diseño del estudio

Este fue un estudio multinacional de grupos paralelos, de enmascaramiento doble, aleatorizado, controlado por placebo, de 4 grupos, con diseño no balanceado: ajuste de la dosis de dos etapas (120 pacientes tratados con lixisenatida y 60 tratados con placebo) y ajuste de la dosis de una sola etapa (120 pacientes tratados con lixisenatida y 60 pacientes tratados con placebo). El estudio fue un estudio de enmascaramiento doble con respecto a los tratamientos activo y con placebo. El volumen del fármaco del estudio (es decir, la dosis del fármaco activo o del placebo equivalente) y los esquemas de ajuste de la dosis (es decir en una etapa o en dos etapas) no fueron enmascarados. Los pacientes fueron estratificados según los valores de selección de hemoglobina glucosilada A_{1c} (HbA_{1c}) (< 8%, $\geq 8\%$) e índice de masa corporal (MC < 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²). Después de un periodo de selección, los pacientes fueron centralmente aleatorizados por un sistema de respuesta de voz interactiva (IVRS) en una relación 2:1:2:1 a uno de los cuatro grupos (ajuste de la dosis de lixisenatida de dos etapas, ajuste de la dosis de placebo de dos etapas, ajuste de la dosis de lixisenatida de una etapa y ajuste de la dosis de placebo de una etapa).

30

35

El estudio consistió en 3 periodos: 1) un periodo de selección de 3 semanas, que incluyó una fase de selección de 2 semanas y una fase de pre-inclusión con placebo de enmascaramiento único de 1 semana; 2) un periodo de tratamiento principal con enmascaramiento doble, controlado por placebo de 12 semanas; 3) un periodo de seguimiento post-tratamiento libre de fármacos de 3 días.

40

El diseño del estudio se describe en la Figura 1.

3 Criterios de valoración primario y secundarios

3.1 Criterio de valoración primario

45 La variable de eficacia primaria fue el cambio absoluto en HbA_{1c} desde la situación inicial hasta la semana 12, que se definió como valor: HbA_{1c} en la semana 12 – valor HbA_{1c} en la situación inicial. Si un paciente suspendió en forma

5 permanente el tratamiento prematuramente o recibió terapia de rescate durante el periodo de tratamiento de 12 semanas con enmascaramiento doble o no tuvo un valor HbA_{1c} en la semana 12, la última medición de HbA_{1c} durante el tratamiento posterior a la situación inicial durante el periodo de tratamiento de enmascaramiento doble de 12 semanas se usó como el valor HbA_{1c} en la semana 12 (procedimiento de extrapolación de la última observación [LOCF]).

3.2 Criterios de valoración secundarios

Para las variables de eficacia secundarias, se aplicó el mismo procedimiento para manipular evaluaciones faltantes/suspensión prematura durante el periodo de tratamiento de enmascaramiento doble de 12 semanas que para la variable de eficacia primaria.

10 Variables continuas:

- Cambio en glucemia posprandial en el plasma (mmol/l) 2 horas después de una prueba de comida estandarizada desde el inicio hasta la semana 12,
- Cambio en peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 12,
- Cambio en la glucemia plasmática en ayunas (mmol/l) desde el inicio hasta la semana 12,
- 15 • Cambio en la fluctuación de glucosa (mmol/l) (glucemia posprandial en el plasma a las 2 horas – glucemia plasmática 30 minutos antes de la prueba de comida, antes de la administración del fármaco del estudio) después de una prueba de comida estandarizada desde el inicio hasta la semana 12.

Variables categóricas:

- Porcentaje de pacientes con HbA_{1c} < 7% en la semana 12,
- 20 • Porcentaje de pacientes con HbA_{1c} ≤ 6,5% en la semana 12,
- Porcentaje de pacientes que requieren terapia de rescate durante el periodo de tratamiento de enmascaramiento doble,
- Porcentaje de pacientes con ≥ 5% adelgazamiento (kg) desde el inicio hasta la semana 12.

4 Supuestos del cálculo del tamaño de la muestra

25 El cálculo del tamaño/potencia de la muestra se realizó en base a la variable de eficacia principal, el cambio desde el inicio hasta la semana 12 en HbA_{1c}.

30 Para detectar una diferencia de 0,5% en el cambio desde el inicio en HbA_{1c} entre un grupo de lixisenatida y el grupo placebo combinado en la semana 12, 120 pacientes por grupo (es decir, 120 pacientes para el grupo de lixisenatida y 2 x 60 pacientes para el grupo placebo combinado) proporcionaron una potencia de 90%. Este cálculo supuso una desviación estándar común de 1,2% con una prueba de 2 colas en el nivel de significación de 5%. Los cálculos del tamaño de la muestra se basaron en la prueba t de dos muestras y se realizaron usando nQuery Advisor 5.0.

5 Métodos estadísticos

5.1 Poblaciones de análisis

35 La población ITT modificada abarcó a todos los pacientes aleatorizados (analizados "tal como habían sido aleatorizados"), que recibieron por lo menos una dosis del producto de investigación de enmascaramiento doble y que tuvieron tanto una evaluación inicial y por lo menos una evaluación post-inicial de cualquier variable de eficacia principal o secundaria, independientemente del cumplimiento con el protocolo y los procedimientos del estudio.

40 La población de seguridad fue la población tratada total definida como todos los pacientes aleatorizados (mediante el sistema de aleatorización central de acuerdo con el protocolo) y expuestos a por lo menos una dosis del producto de investigación, más allá de la cantidad de tratamiento administrado.

5.2 Análisis de eficacia principal

45 La variable de eficacia principal (cambio en HbA_{1c} desde el inicio hasta la semana 12) se analizó usando un modelo del análisis de covarianza (ANCOVA) con los grupos de tratamiento (grupos de lixisenatida y placebo de ajuste de la dosis de dos etapas, grupos de lixisenatida y placebo de ajuste de la dosis de una etapa), estratos de aleatorización de HbA_{1c} de la selección (< 8,0, ≥ 8,0%), estratos de aleatorización de valores IMC de la selección (< 30, ≥ 30 kg/m²)

y país como efectos fijos usando los valores HbA_{1c} iniciales como una covariable. En el modelo ANCOVA, los dos grupos placebo de ajuste se incluyeron como niveles de tratamiento separados, pero se combinaron como un solo grupo al efectuar las comparaciones usando el contraste apropiado (p. ej., para comparar el grupo de lixisenatida de ajuste de la dosis de dos etapas con el placebo combinado [-0,5, -0,5, 0, +1] en el orden de placebo de ajuste de la dosis de una etapa, placebo de ajuste de la dosis de dos etapas, lixisenatida de ajuste de la dosis de una etapa y lixisenatida de ajuste de la dosis de dos etapas).

Se aplicó un procedimiento de pruebas gradual con el fin de asegurar el control del error de tipo I. Primero, el grupo de lixisenatida con ajuste de dos etapas se comparó con el grupo placebo combinado (objetivo principal). Si la prueba era estadísticamente significativa, entonces el grupo de lixisenatida de ajuste de una etapa se comparaba con el grupo placebo combinado (objetivo secundario).

Como se mencionó en la Sección 3.1, el criterio de valoración principal es el cambio absoluto en HbA_{1c} desde el inicio hasta la semana 12 usando LOCF durante el periodo de tratamiento. El periodo de tratamiento para variables de eficacia, excepto aquellas de la prueba de exposición a comida, es el tiempo desde la primera dosis del producto de investigación hasta 3 días (excepto para glucemia en ayunas en el plasma (FPG) por el laboratorio central, que es hasta 1 día) después de la última dosis del producto de investigación o hasta la introducción de terapia de rescate, lo que ocurra primero. El periodo de tratamiento para las variables de eficacia de la prueba de exposición a la comida, incluidas la glucemia posprandial en el plasma (PPG) y la fluctuación de glucosa, es el tiempo desde la primera dosis hasta la fecha de la última dosis del producto de investigación o hasta la introducción de terapia de rescate, lo que ocurra primero.

5.3 Análisis de eficacia secundaria

Una vez que la variable principal fue estadísticamente significativa en $\alpha=0,05$ para ambas comparaciones, se realizó el procedimiento de prueba para ensayar las variables de eficacia secundarias, véase la Figura 2.

Todas las variables de eficacia secundarias continuas en la semana 12 se analizaron usando un modelo ANCOVA similar al descrito en la Sección 5.2 para comparar el grupo de lixisenatida de ajuste de la dosis de dos etapas con el grupo placebo combinado, y el grupo de lixisenatida de ajuste de la dosis de una etapa con el grupo placebo combinado.

Las siguientes variables de eficacia secundarias categóricas en la semana 12 se analizaron usando un método Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado en estratos de aleatorización (valores HbA_{1c} en la selección (< 8,0, ≥ 8,0%) e IMC en la selección (< 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²)):

- Porcentaje de pacientes con HbA_{1c} < 7,0% en la semana 12,
- Porcentaje de pacientes con HbA_{1c} ≤ 6,5% en la semana 12,
- Porcentaje de pacientes que requieren terapia de rescate durante el periodo de tratamiento de 12 semanas,

Se presentaron el número y porcentaje de pacientes con ≥ 5% adelgazamiento desde el inicio y hasta la semana 12 por grupos de tratamiento.

5.4 Análisis de seguridad

Los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) se definieron como los eventos adversos que se desarrollaron o empeoraron (según la opinión del investigador) o que se tornaron graves durante el periodo de tratamiento. El periodo de tratamiento se definió como el tiempo desde la primera dosis del producto de investigación (IP) de enmascaramiento doble hasta 3 días después de la última inyección de administración del IP. El intervalo de 3 días se escogió en función de la semivida del IP (aproximadamente 5 veces la semivida).

6 Resultados

6.1 Pacientes del estudio

6.1.1 Rendición de pacientes

De los 795 pacientes seleccionados, 434 (54,6%) pacientes no fueron aleatorizados al tratamiento de enmascaramiento doble. La razón principal fue que el valor HbA_{1c} en la visita de selección estuvo fuera de los intervalos definidos por el protocolo (318 (40,0%) pacientes).

Un total de 361 pacientes fueron aleatorizados a uno de los cuatro grupos de tratamiento (61 en el grupo de ajuste de la dosis de dos etapas de placebo, 61 en el grupo de ajuste de la dosis de una etapa de placebo, 120 en el grupo de ajuste de la dosis de dos etapas de lixisenatida, 119 en el grupo de ajuste de la dosis de una etapa de

lixisenatida) en 61 centros de 12 países (Bélgica, India, Israel, Japón, Corea, México, Polonia, Rumania, Rusia, Túnez, Ucrania y Estados Unidos). Los 361 pacientes aleatorizados fueron expuestos al tratamiento de enmascaramiento doble. Dos pacientes fueron excluidos de la población mITT para análisis de eficacia debido a la falta de datos de eficacia post-iniciales. La Tabla 1 que sigue expone el número de pacientes incluidos en cada población de análisis.

Tabla 1 – Poblaciones de análisis – Población aleatorizada

	Placebo			Lixisenatida			Todas
	Ajuste de dos etapas	Ajuste de una dosis	Combinados	Ajuste de dos etapas	Ajuste de una etapa	Combinados	
Población aleatorizada	61 (100%)	61 (100%)	122 (100%)	120 (100%)	119 (100%)	239 (100%)	361 (100%)
Poblaciones de eficacia							
Población por intención de tratar modificada (mITT)	61 (100%)	60 (98,4%)	121 (99,2%)	120 (100%)	118 (99,2%)	238 (99,6%)	359 (99,4%)
Población PK	6	1	7	114	117	231	238
Población de seguridad	61	61	122	120	119	239	361

PK=farmacocinética

Nota: Los pacientes de la población de seguridad y de PK se tabulan según el tratamiento realmente recibido (según fueron tratados).

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

6.1.2 Disposición del estudio

La Tabla 2 a continuación expone el resumen de la disposición de pacientes para cada grupo de tratamiento. De los 361 pacientes aleatorizados, 30 (8,3%) pacientes suspendieron prematuramente el tratamiento del estudio, principalmente debido a motivos clasificados como "otros" (es decir, decisión del sujeto, 18 pacientes) seguidos de eventos adversos (9 pacientes). El tiempo hasta el inicio de la suspensión del tratamiento se representa en la Figura 3 y no se observó un patrón particular.

Tabla 2 – Disposición de pacientes – Población aleatorizada

	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
Aleatorizados y tratados	61 (100%)	61 (100%)	122 (100%)	120 (100%)	119 (100%)	239 (100%)
No completaron el periodo de tratamiento del estudio	4 (6,6%)	5 (8,2%)	9 (7,4%)	10 (8,3%)	11 (9,2%)	21 (8,8%)
Solicitud del sujeto de suspender el tratamiento	4 (6,6%)	5 (8,2%)	9 (7,4%)	10 (8,3%)	10 (8,4%)	20 (8,4%)
Motivo para suspender el tratamiento del estudio						
Evento adverso	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	5 (4,2%)	3 (2,5%)	8 (3,3%)
Falta de eficacia	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)	0	0	0
Mal cumplimiento con el protocolo	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
Pérdida de seguimiento	0	0	0	0	0	0
Otros motivos	3 (4,9%)	3 (4,9%)	6 (4,9%)	4 (3,3%)	8 (6,7%)	12 (5,0%)
Estado en el último contacto del estudio						
Con vida	61 (100%)	61 (100%)	122 (100%)	120 (100%)	119 (100%)	239 (100%)

	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
Sin vida	0	0	0	0	0	0
Pérdida de seguimiento	0	0	0	0	0	0

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

6.1.3 Características demográficas e iniciales

La Tabla 3 a continuación expone el resumen de las características iniciales y demográficas de cada grupo de tratamiento y generales. La información demográfica e inicial fue en general similar entre los grupos de tratamiento para la población de seguridad. La población del estudio se equilibró entre los géneros, y la mediana de edad fue de 54 años. La mayoría de los pacientes eran caucásicos (72,9%).

5

Tabla 3 – Características demográficas y de los pacientes en la selección – Población de seguridad

	Placebo			Lixisenatida			Todos (N=361)
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)	
Edad (años)							
Número	61	61	122	120	119	239	361
Promedio (SD)	54,5 (11,2)	53,6 (10,9)	54,1 (11,0)	53,3 (9,7)	53,8 (10,9)	53,5 (10,3)	53,7 (10,5)
Mediana	55,0	53,0	54,5	54,0	53,0	54,0	54,0
Mín : Máx	31 : 75	33 : 85	31 : 85	21 : 78	20 : 82	20 : 82	20 : 85
Grupo de edad (años) [n (%)]							
Número	61	61	122	120	119	239	361
< 50	20 (32,8%)	20 (32,8%)	40 (32,8%)	44 (36,7%)	34 (28,6%)	78 (32,6%)	118 (32,7%)
≥ 50 a < 65	30 (49,2%)	34 (55,7%)	64 (52,5%)	64 (53,3%)	69 (58,0%)	133 (55,6%)	197 (54,6%)
≥ 65 a < 75	8 (13,1%)	5 (8,2%)	13 (10,7%)	11 (9,2%)	11 (9,2%)	22 (9,2%)	35 (9,7%)
≥ 75	3 (4,9%)	2 (3,3%)	5 (4,1%)	1 (0,8%)	5 (4,2%)	6 (2,5%)	11 (3,0%)
Sexo [n (%)]							
Número	61	61	122	120	119	239	361
Masculino	36 (59,0%)	24 (39,3%)	60 (49,2%)	63 (52,5%)	63 (52,9%)	126 (52,7%)	186 (51,5%)
Femenino	25 (41,0%)	37 (60,7%)	62 (50,8%)	57 (47,5%)	56 (47,1%)	113 (47,3%)	175 (48,5%)
Raza [n (%)]							
Número	61	61	122	120	119	239	361
Caucásica/Blanca	43 (70,5%)	47 (77,0%)	90 (73,8%)	88 (73,3%)	85 (71,4%)	173 (72,4%)	263 (72,9%)
Negra	2 (3,3%)	1 (1,6%)	3 (2,5%)	0	3 (2,5%)	3 (1,3%)	6 (1,7%)
Asiática/Oriental	14 (23,0%)	10 (16,4%)	24 (19,7%)	27 (22,5%)	29 (24,4%)	56 (23,4%)	80 (22,2%)
Otra	2 (3,3%)	3 (4,9%)	5 (4,1%)	5 (4,2%)	2 (1,7%)	7 (2,9%)	12 (3,3%)
Etnia [n (%)]							

ES 2 606 554 T3

	Placebo			Lixisenatida			
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)	Todos (N=361)
Número	61	61	122	120	119	239	361
Hispana	15 (24,6%)	16 (26,2%)	31 (25,4%)	25 (20,8%)	22 (18,5%)	47 (19,7%)	78 (21,6%)
No hispana	46 (75,4%)	45 (73,8%)	91 (74,6%)	95 (79,2%)	97 (81,5%)	192 (80,3%)	283 (78,4%)
HbA _{1c} en la selección(%)							
Número	61	61	122	120	119	239	361
Promedio (SD)	8,15 (0,87)	8,20 (0,91)	8,18 (0,89)	8,11 (0,91)	8,20 (0,84)	8,16 (0,87)	8,16 (0,88)
Mediana	8,00	8,00	8,00	7,95	8,00	8,00	8,00
Mín: Máx	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0	7,0 : 9,9	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0
Estratos aleatorizados de HbA _{1c} en la selección (%) [n (%)]							
Número	61	61	122	120	119	239	361
< 8	30 (49,2%)	30 (49,2%)	60 (49,2%)	60 (50,0%)	58 (48,7%)	118 (49,4%)	178 (49,3%)
≥ 8	31 (50,8%)	31 (50,8%)	62 (50,8%)	60 (50,0%)	61 (51,3%)	121 (50,6%)	183 (50,7%)
IMC en la selección (kg/m ²)							
Número	61	61	122	120	119	239	361
Promedio (SD)	31,70 (6,64)	31,81 (6,79)	31,76 (6,69)	32,34 (6,72)	31,65 (6,62)	31,99 (6,66)	31,91 (6,66)
Mediana	30,80	31,18	30,96	31,13	30,89	31,05	31,05
Mín : Máx	20,1 : 56,0	20,6 : 58,7	20,1 : 58,7	20,6 : 50,3	20,8 : 53,7	20,6 : 53,7	20,1 : 58,7
Estratos aleatorizados de IMC en la selección (kg/m ²) [n (%)]							
Número	61	61	122	120	119	239	361
< 30	25 (41,0%)	26 (42,6%)	51 (41,8%)	50 (41,7%)	49 (41,2%)	99 (41,4%)	150 (41,6%)
≥ 30	36 (59,0%)	35 (57,4%)	71 (58,2%)	70 (58,3%)	70 (58,8%)	140 (58,6%)	211 (58,4%)

IMC = Índice de masa corporal.

La Tabla 4 a continuación describe los antecedentes diabéticos de cada grupo de tratamiento y en general para la población de seguridad. Los antecedentes de diabetes fueron en general comparables en todos los grupos de tratamiento.

Tabla 4 – Características de enfermedad en la selección – Población de seguridad

	Placebo			Lixisenatida			
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)	Todos (N=361)
Duración de la diabetes (años)							
Número	61	61	122	120	119	239	361
Promedio (SD)	2,49 (2,44)	2,47 (2,87)	2,48(2,66)	2,59 (3,51)	2,48 (3,82)	2,53(3,66)	2,52 (3,35)
Mediana	1,46	1,03	1,37	1,42	1,11	1,30	1,33 0,2 :
Mín: Máx	0,2 : 9,6	0,2 : 12,5	0,2 : 12,5	0,2 : 21,5	0,2 : 23,9	0,2 : 23,9	23,9
Edad de inicio de T2D (años)							
Número	61	61	122	120	119	239	361
Promedio (SD)	51,97 (11,27)	51,18 (11,17)	51,57 (11,18)	50,69 (9,53)	51,30 (11,27)	51,00 (10,41)	51,19 (10,67)
Mediana	53,00	51,00	52,00	51,00	51,00	51,00	51,00
Mín : Máx	30,0 : 75,0	28,0 : 83,0	28,0 : 83,0	21,0 : 76,0	17,0 : 82,0	17,0 : 82,0	17,0 : 83,0
Antes del uso del agonista de los receptores GLP-1 [n (%)]							
Número	61	61	122	120	119	239	361
Sí	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)	0	1 (0,8%)	1 (0,4%)	1 (0,8%)
No	60 (98,4%)	60 (98,4%)	120 (98,4%)	120 (100%)	118 (99,2%)	238 (99,6%)	358 (99,2%)
Retinopatía diabética [n (%)]							
Número	59	59	118	118	119	237	355
Sí	1 (1,7%)	1 (1,7%)	2 (1,7%)	3 (2,5%)	3 (2,5%)	6 (2,5%)	8 (2,3%)
No	53 (89,8%)	53 (89,8%)	106 (89,8%)	110 (93,2%)	106 (89,1%)	216 (91,1%)	322 (90,7%)
Neuropatía diabética sensorial o motora [n (%)]							
Número	59	59	118	117	119	236	354
Sí	2 (3,4%)	4 (6,8%)	6 (5,1%)	6 (5,1%)	12 (1,7%)	8 (3,4%)	14 (4,0%)
No	55 (93,2%)	52 (88,1%)	107 (90,7%)	107 (91,5%)	112 (94,1%)	219 (92,8%)	326 (92,1%)
Neuropatía diabética autónoma [n (%)]							
Número	59	59	118	118	119	237	355
Sí	0	5	0	0	0	0	0
No	57 (96,6%)	55 (93,2%)	112 (94,9%)	114 (96,6%)	114 (95,8%)	228 (96,2%)	340 (95,8%)
Neuropatía diabética [n (%)]							
Número	59	59	118	118	119	237	355
Sí	0	5	0	1 (0,8%)	1	1 (0,4%)	1 (0,3%)
No	57 (96,6%)	55 (93,2%)	112 (94,9%)	111 (94,1%)	113 (95,0%)	224 (94,5%)	336 (94,6%)
Albuminuria [n (%)]							
Número	5	7	12	9	11	20	32
< 3 mg/l (No reportable)	0	1 (14,3%)	1 (8,3%)	2 (22,2%)	3 (27,3%)	5 (25,0%)	6 (18,8%)
≥ 3mg/l (Reportable)	5 (100%)	6 (85,7%)	11 (91,7%)	7 (77,8%)	8 (72,7%)	15 (75,0%)	26 (81,3%)
< 20 mg/l	3 (60,0%)	3 (50,0%)	6 (54,5%)	5 (71,4%)	6 (75,0%)	11 (73,3%)	17 (65,4%)
≥ 20 - < 200 mg/L	2 (40,0%)	2 (33,3%)	4 (36,4%)	2 (28,6%)	2 (25,0%)	4 (26,7%)	8 (30,8%)
≥ 200 mg/l	0	1 (16,7%)	1 (9,1%)	0	0	0	1 (3,8%)
Aclaramiento de creatinina (ml/min)							

ES 2 606 554 T3

	Placebo			Lixisenatida			
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)	Todos (N=361)
Número	61	61	122	120	119	239	361
Promedio (SD)	129,65 (48,86)	124,41 (46,24)	127,03 (47,44)	129,22 (47,70)	123,67 (44,63)	126,46 (46,18)	126,65 (46,55)
Mediana	129,82	120,41	122,84	122,79	118,51	120,94	121,73
Mín : Máx	56,9 : 265,9	27,6 : 324,1	27,6 : 324,1	49,9 : 304,7	46,2 : 283,6	46,2 : 304,7	27,6 : 324,1
Aclaramiento de creatinina [n (%)]							
Número	61	61	122	120	119	239	361
< 30 ml/min (deterioro renal severo)	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)	0	0	0	1 (0,3%)
≥ 30 - < 50 ml/min (deterioro renal moderado)	0	0	0	1 (0,8%)	2 (1,7%)	3 (1,3%)	3 (0,8%)
≥ 50 - ≤ 80 ml/min (deterioro renal leve)	9 (14,8%)	6 (9,8%)	15 (12,3%)	13 (10,8%)	17 (14,3%)	30 (12,6%)	45 (12,5%)
> 80 ml/min (sin deterioro renal)	52 (85,2%)	54 (88,5%)	106 (86,9%)	106 (88,3%)	100 (84,0%)	206 (86,2%)	312 (86,4%)

GLP-1= péptido similar al glucagón 1.

La Tabla 5 a continuación presenta los resúmenes descriptivos de variables de eficacia al inicio para cada grupo de tratamiento y en general para la población de seguridad. Las variables de eficacia al inicio fueron en general comparables entre los grupos de tratamiento.

Tabla 5 – Variables de eficacia iniciales – Población de seguridad

	Placebo			Lixisenatida			
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)	Todos (N=361)
HbA_{1c} (%)							
Número	61	61	122	120	119	239	361
Promedio (SD)	8,10 (0,95)	8,05 (0,87)	8,07 (0,91)	7,98 (0,92)	8,07 (0,87)	8,03 (0,89)	8,04 (0,90)
Mediana	7,90	7,80	7,80	7,70	7,90	7,80	7,80
Mín : Máx	6,5 : 10,7	6,5 : 10,1	6,5 : 10,7	6,6 : 10,1	6,7 : 10,5	6,6 : 10,5	6,5 : 10,7
Peso (kg)							
Número	61	61	122	120	119	239	361
Promedio (SD)	86,53 (19,91)	85,64 (24,45)	86,08 (22,21)	89,04 (22,16)	86,50 (21,00)	87,77 (21,58)	87,20 (21,78)
Mediana	82,00	82,00	82,00	87,00	84,50	85,20	84,20
Mín : Máx	48,0 : 133,0	46,2 : 186,0	46,2 : 186,0	47,0 : 160,0	44,5 : 159,2	44,5 : 160,0	44,5 : 186,0
FPG (mmol/l)							
Número	61	61	122	120	119	239	361
Promedio (SD)	8,88 (2,26)	8,93 (2,07)	8,90 (2,16)	9,15 (1,99)	9,04 (1,97)	9,09 (1,97)	9,03 (2,04)
Mediana	8,50	8,50	8,50	8,80	8,70	8,80	8,60
Mín : Máx	4,7 : 15,4	5,8 : 17,5	4,7 : 17,5	4,8 : 16,7	5,6 : 16,3	4,8 : 16,7	4,7 : 17,5
glucemia postprandial en el plasma a las 2 horas (mmol/l)							
Número	26	34	60	59	65	124	184

	Placebo			Lixisenatida			
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)	Todos (N=361)
Promedio (SD)	14,02 (5,06)	14,45 (4,74)	14,27 (4,84)	14,81 (3,87)	14,62 (3,41)	14,71 (3,62)	14,57 (4,05)
Mediana	14,05	14,15	14,15	14,80	14,50	14,65	14,45
Mín : Máx	5,5 : 23,7	6,5: 30,2	5,5: 30,2	6,1 : 23,5	6,5 : 22,6	6,1 : 23,5	5,5: 30,2
Fluctuación de glucosa (mmol/l)							
Número	26	34	60	59	65	124	184
Promedio (SD)	4,77 (4,23)	4,86 (3,30)	4,82 (3,69)	5,67 (3,05)	5,34 (2,96)	5,49 (3,00)	5,27 (3,25)
Mediana	5,85	4,80	5,10	5,60	5,50	5,50	5,50
Mín: Máx	-5,9 : 13,1	-1,1:11,8	-5,9:13,1	-2,9 : 11,5	-1,9 : 11,9	-2,9 : 11,9	-5,9: 13,1

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

FPG = Glucemia plasmática en ayunas.

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

6.1.4 Dosis y duración

La exposición al tratamiento y las dosis se resumen en la Tabla 6, la Tabla 7 y la Tabla 8 a continuación. La exposición al tratamiento promedio fue similar entre los grupos de tratamiento. De los 361 pacientes de seguridad, 335 (92,8%) se expusieron a 57 días o más, 349 (96,7%) alcanzaron la dosis diana de 20 µg al final del ajuste de la dosis y 335 (92,8%) tuvieron la dosis final con la dosis diana de 20 µg al final del tratamiento de enmascaramiento doble.

Tabla 6 – Exposición al producto de investigación – Población de seguridad

	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
Exposición acumulativa al tratamiento (años del paciente)	13,8	13,4	27,2	26,7	26,6	53,3
Duración del tratamiento del estudio (días)						
Número	61	61	122	120	119	239
Promedio (SD)	82,6 (12,8)	80,0 (18,5)	81,3 (15,9)	81,2 (16,5)	81,8 (15,3)	81,5(15,9)
Mediana	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0	85,0
Mín : Máx	19:95	7:92	7:95	1 : 103	12:98	1 : 103
Duración del tratamiento del estudio por categoría [n (%)]						
	2			2	1	
1-14 días	0	(3,3%) 2	2 (1,6%)	(1,7%) 4	(0,8%) 5	3 (1,3%)
15-28 días	1 (1,6%)	(3,3%) 1	3 (2,5%)	(3,3%) 3	(4,2%) 3	9 (3,8%)
29-56 días	2 (3,3%) 15	(1,6%) 10	3 (2,5%)	(2,5%) 14	(2,5%) 18	6 (2,5%)
57-84 días	(24,6%) 43	(16,4%) 46	25 (20,5%)	(11,7%) 97	(15,1%) 92	32 (13,4%)
> 84 días	(70,5%)	(75,4%)	89 (73,0%)	(80,8%)	(77,3%)	189 (79,1%)
Número de pacientes con duración del tratamiento del estudio por categoría [n (%)]	61	61		120	119	

	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
≥ 1 día	(100%) 61	(100%) 59	122 (100%)	(100%) 118	(100%) 118	239 (100%)
≥ 15 días	(100%) 60	(96,7%) 57	120 (98,4%)	(98,3%) 114	(99,2%) 113	236 (98,7%)
≥ 29 días	(98,4%) 58	(93,4%) 56	117 (95,9%)	(95,0%) 111	(95,0%) 110	227 (95,0%)
≥ 57 días	(95,1%) 43	(91,8%) 46	114 (93,4%)	(92,5%) 97	(92,4%) 92	221 (92,5%)
≥ 85 días	(70,5%)	(75,4%)	89 (73,0%)	(80,8%)	(77,3%)	189 (79,1%)

Duración de la exposición = (fecha de la última inyección del IP de enmascaramiento doble – fecha de la primera inyección del IP de enmascaramiento doble) + 1.

Tabla 7 – Número (%) de pacientes por dosis final al final del tratamiento con enmascaramiento doble – Población de seguridad

Dosis final	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
10 µg	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)	5 (4,2%)	13 (10,9%)	18 (7,5%)
15 µg	0	0	0	6 (5,0%)	1 (0,8%)	7 (2,9%)
20 µg	61 (100%)	60 (98,4%)	121 (99,2%)	109 (90,8%)	105 (88,2%)	214 (89,5%)

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

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

Tabla 8 – Número (%) de pacientes por dosis al final del ajuste de la dosis – Población de seguridad

Dosis al final del ajuste	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
< 10 µg	0	0	0	0	1 (0,8%)	1 (0,4%)
10 µg	0	2 (3,3%)	2 (1,6%)	3 (2,5%)	3 (2,5%)	6 (2,5%)
15 µg	0	0	0	3 (2,5%)	0	3 (1,3%)
20 µg	61 (100%)	59 (96,7%)	120 (98,4%)	114 (95,0%)	115 (96,6%)	229 (95,8%)

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

La visita programada para el final del ajuste de la dosis según el protocolo sería la visita 5/semana 2.

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

6.2 Eficacia

5 6.2.1 Parámetro de eficacia principal

Análisis principal

La Tabla 1 resume los resultados del parámetro de eficacia principal, el cambio desde el inicio hasta el criterio de valoración en HbA_{1c} usando el análisis LOCF ANCOVA. La Figura 4 ilustra el cambio medio (±SE) desde el inicio en HbA_{1c} con el transcurso del tiempo durante el tratamiento de enmascaramiento doble de 12 semanas.

- 10 En función del análisis principal pre-especificado, ambos grupos tratados con lixisenatida demostraron una reducción estadísticamente significativa de HbA_{1c} desde el inicio hasta el criterio de valoración, en comparación con el grupo placebo (para el grupo de ajuste de la dosis de dos etapas de lixisenatida, la diferencia media de LS = -0,54%; valor p = < 0,0001; para el grupo de ajuste de la dosis de lixisenatida de una etapa, la diferencia media de LS = -0,66%; valor p = < 0,0001). Asimismo, el valor HbA_{1c} parece alcanzar una meseta después de la semana 8 en el grupo placebo, mientras que el valor HbA_{1c} sigue decreciendo continuamente en ambos grupos tratados con lixisenatida.
- 15

Tabla 9 – Cambio medio en HbA_{1c} (%) desde el inicio hasta el criterio de valoración – población mITT

HbA _{1c} (%)	Placebo combinado (N=121)	Lixisenatida	
		Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=118)
Inicio			
Número	112	113	114
Promedio (SD)	8,07 (0,92)	7,97 (0,91)	8,06 (0,85)
Mediana	7,80	7,70	7,90
Mín : Máx	6,5 : 10,7	6,6 : 9,9	6,7 : 10,5
Criterio de valoración			
Número	112	113	114
Promedio (SD)	7,80 (1,35)	7,20 (1,19)	7,11 (0,89)
Mediana	7,50	6,90	7,00
Mín : Máx	5,4 : 13,6	5,2 : 13,0	5,4 : 9,8
Cambio desde el inicio hasta el criterio de valoración			
Número	112	113	114
Promedio (SD)	-0,27 (1,09)	-0,77 (0,94)	-0,94 (0,72)
Mediana	-0,30	-0,80	-0,90
Mín : Máx	-2,7 : 3,3	-3,0 : 3,1	-3,0 : 0,8
Promedio LS (SE) ^(a)	-0,19 (0,121)	-0,73 (0,116)	-0,85 (0,119)
Diferencia promedio LS (SE) frente a placebo combinado ^(a)		-0,54 (0,123)	-0,66 (0,122)
95% IC		(-0,785 a -0,300)	(-0,903 a -0,423)
valor p		< 0,0001	< 0,0001

(a) Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con los grupos de tratamiento (grupos de lixisenatida y placebo con ajuste de dos etapas), estratos de aleatorización del valor HbA_{1c} en la selección (< 8,0, ≥ 8,0 %), estratos de aleatorización del índice de masa corporal en la selección (< 30 o ≥ 30 kg/m²), y país como efectos fijos y valor HbA_{1c} inicial como covariable. La comparación entre cada grupo de lixisenatida y el grupo de placebo combinado se obtuvo a través de contrastes apropiados.

El análisis excluyó las mediciones obtenidas después de la introducción del medicamento de rescate y/o después del cese del tratamiento más 3 días.

Análisis secundarios

La Tabla 10 resume la proporción de pacientes con respuesta al tratamiento (HbA_{1c} ≤ 6,5 o < 7% en el criterio de valoración, respectivamente). Las respuestas al tratamiento fueron similares entre los grupos tratados con lixisenatida, y la diferencia del tratamiento entre cada uno de los grupos tratados con lixisenatida frente a placebo fue estadísticamente significativa.

5

Tabla 10 – Número (%) de pacientes con valor HbA_{1c} ≤ 6,5% o < 7% en el criterio de valoración – población mITT

HbA _{1c} (%)	Placebo combinado (N=121)	Lixisenatida	
		Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=118)
Número	112	113	114
≤ 6,5%	14 (12,5%)	36 (31,9%)	29 (25,4%)
> 6,5%	98 (87,5%)	77 (68,1%)	85 (74,6%)
valor p frente a placebo combinado ^(a)	-	0,0005	0,0095
Número	112	113	114
< 7,0%	30 (26,8%)	59 (52,2%)	53 (46,5%)
≥ 7,0%	82 (73,2%)	54 (47,8%)	61 (53,5%)
valor p frente a placebo combinado ^(a)	-	< 0,0001	0,0013

(a) Método Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por estratos de aleatorización del valor HbA_{1c} en la selección (< 8,0 o ≥ 8,0 %) y estratos de aleatorización del índice de masa corporal en la selección (< 30 o ≥ 30 kg/m²). El análisis excluyó las mediciones obtenidas después de la introducción del medicamento de rescate y/o después del cese del tratamiento más 3 días.

6.2.2 Parámetros de eficacia secundarios

La Tabla 11, la Tabla 12, la Tabla 13 y la Tabla 15 resumen los análisis ANCOVA de glucemia posprandial en el plasma a las 2 horas, fluctuación de glucosa, peso corporal y FPG, respectivamente.

- 5 La Tabla 14 y la Tabla 16 presentan la proporción de pacientes con pérdida de peso ≥ 5% desde el inicio hasta el criterio de valoración y el porcentaje de pacientes que requieren terapia de rescate, respectivamente. La Figura 5 y la Figura 6 demuestran el cambio medio (±SE) desde el inicio en el peso corporal y en FPG en el tiempo durante el periodo de tratamiento de enmascaramiento doble de 12 semanas.

- 10 Ambos grupos de lixisenatida demostraron una mejoría estadísticamente significativa frente al grupo placebo en la glucemia posprandial en el plasma a las 2 horas, respaldada por el mismo análisis ANCOVA en la fluctuación de glucosa.

Tabla 11 – Cambio medio en glucemia posprandial en el plasma a las 2 horas (mmol/l) desde el inicio hasta el criterio de valoración en sitios seleccionados – población mITT

Glucemia posprandial en el plasma a las 2 horas (mmol/l)	Placebo combinado (N=62)	Lixisenatida	
		Ajuste de dos etapas (N=60)	Ajuste de una etapa (N=65)
Inicio			
Número	54	53	62
Promedio (SD)	13,99 (4,78)	14,67 (3,78)	14,55 (3,36)
Mediana	14,15	14,80	14,15
Mín : Máx	5,5 : 30,2	6,1 : 22,0	6,5 : 22,6
Criterio de valoración			
Número	54	53	62
Promedio (SD)	13,42 (4,54)	9,90 (5,05)	8,77(4,11)
Mediana	12,80	8,40	8,20
Mín : Máx	4,7 : 26,3	3,5 : 25,1	4,3 : 26,3
Cambio desde el inicio hasta el criterio de valoración			
Número	54	53	62
Promedio (SD)	-0,57 (4,44)	-4,77 (4,53)	-5,77 (3,90)
Mediana	-0,90	-4,90	-5,80
Mín : Máx	-14,7 : 17,8	-16,6 : 5,3	-12,7 : 10,4
Promedio LS (SE) ^(a)	-0,65 (0,563)	-4,51 (0,572)	-5,47 (0,549)
Diferencia promedio LS (SE) frente a placebo combinado ^(a)		-3,86 (0,765)	-4,82 (0,741)

Glucemia posprandial en el plasma a las 2 horas (mmol/l)	Placebo combinado (N=62)	Lixisenatida	
		Ajuste de dos etapas (N=60)	Ajuste de una etapa (N=65)
95% IC		(-5,375 a -2,353)	(-6,287 a -3,361)
valor p		< 0,0001	< 0,0001

(a) Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con los grupos de tratamiento (grupos de lixisenatida y placebo de ajuste de dos etapas, grupos de lixisenatida y placebo de ajuste de una etapa), estratos de aleatorización del valor HbA_{1c} de la selección (< 8,0, ≥ 8,0%), estratos de aleatorización del índice de masa corporal (< 30, ≥ 30 kg/m²) y país como efectos fijos y valor de glucemia posprandial en el plasma a las 2 horas en el inicio como una covariable. La comparación entre cada grupo de lixisenatida y el grupo de placebo combinado se obtuvo a través de contrastes apropiados.

El análisis excluyó las mediciones obtenidas después de la introducción de medicamentos de rescate y/o después del cese del tratamiento.

Tabla 12 – Cambio medio en la fluctuación de glucosa (mmol/l) desde el inicio hasta el criterio de valoración en sitios seleccionados – población MITT

Fluctuación de glucosa (mmol/L)	Placebo combinado (N=62)	Lixisenatida	
		Ajuste de dos etapas (N=60)	Ajuste de una etapa (N=65)
Inicio			
Número	54	53	62
Promedio (SD)	4,72 (3,65)	5,45 (3,02)	5,25 (2,89)
Mediana	5,10	5,40	5,40
Mín : Máx	-5,9: 13,1	-2,9:11,5	-1,9: 10,8
Criterio de valoración			
Número	54	53	62
Promedio (SD)	4,20 (3,42)	1,39(3,90)	0,60 (3,09)
Mediana	4,25	0,50	-0,10
Mín : Máx	-5,9 : 12,4	-4,4 : 11,8	-3,2: 13,8
Cambio desde el inicio hasta el criterio de valoración			
Número	54	53	62
Promedio (SD)	-0,52 (3,76)	-4,06 (3,60)	-4,66 (3,27)
Mediana	-0,82	-4,20	-4,53
Mín : Máx	-12,8: 10,3	-12,0:3,8	-11,2: 3,5
Promedio LS (SE) ^(a)	-0,67 (0,447)	-3,77 (0,454)	-4,36 (0,436)
Diferencia media LS (SE) frente a placebo combinado ^(a)		-3,10 (0,608)	-3,69 (0,589)
IC 95%		(-4,300 a -1,898)	(-4,853 a -2,527)

(a) Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con los grupos de tratamiento (grupos de lixisenatida y placebo de ajuste de dos etapas, grupos de lixisenatida y placebo de ajuste de una etapa), estratos de aleatorización del valor HbA_{1c} de la selección (< 8,0, ≥ 8,0%), estratos de aleatorización del índice de masa corporal de la selección (< 30, ≥ 30 kg/m²), y país como efectos fijos y valor de fluctuación de glucosa inicial como covariable. La comparación entre cada grupo de lixisenatida y el grupo placebo combinado se obtuvo a través de contrastes apropiados.

Los análisis excluyeron las mediciones obtenidas después de la introducción del medicamento de rescate y/o después del cese del tratamiento.

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

No se observaron diferencias en los cambios en el peso corporal entre los grupos de lixisenatida y placebo (Tabla 13), al igual que con un porcentaje comparable de pacientes entre los grupos de tratamiento que habían adelgazado 5% o más en peso corporal (Tabla 14).

Tabla 13 – Cambio medio en peso corporal (kg) desde el inicio hasta el criterio de valoración – población mITT

Peso corporal (kg)	Placebo combinado (N=121)	Lixisenatida	
		Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=118)
Inicio			
Número	116	117	115
Promedio (SD)	85,75 (22,06)	89,13 (22,21)	87,14 (20,93)
Mediana	82,00	87,00	84,70
Mín : Máx	46,2 : 186,0	47,0 : 160,0	44,5 : 159,2
Criterio de valoración			
Número	116	117	115
Promedio (SD)	83,77 (21,57)	87,12 (21,78)	85,21 (20,94)
Mediana	80,60	84,00	82,90
Mín : Máx	44,8 : 186,0	47,5 : 156,0	45,1 : 156,3
Cambio desde el inicio hasta el criterio de valoración			
Número	116	117	115
Promedio (SD)	-1,98 (2,77)	-2,01 (2,68)	-1,92 (2,78)
Mediana	-1,35	-1,50	-2,00
Mín : Máx	-12,9: 2,7	-11,9: 4,4	-11,8: 6,1
Promedio LS (SE) ^(a)	-1,98 (0,341)	-1,96 (0,326)	-1,92 (0,338)
Diferencia promedio LS (SE) frente a placebo combinado ^(a)		0,02 (0,344)	0,06 (0,343)
IC 95%		(-0,654 a 0,701)	(-0,612 a 0,737)
valor p		0,9462	0,8549

(a) Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con los grupos de tratamiento (grupos de lixisenatida y placebo de ajuste de dos etapas, grupos de lixisenatida y placebo de ajuste de una etapa), estratos de aleatorización del valor HbA_{1c} en la selección (< 8,0, ≥ 8,0%), estratos de aleatorización del índice de masa corporal (< 30, ≥ 30 kg/m²), y país como efectos fijos y valor de peso corporal inicial como covariable.

La comparación entre cada grupo de lixisenatida y el grupo de placebo combinado se obtuvo a través de contrastes apropiados.

El análisis excluyó las mediciones obtenidas después de la introducción de medicamentos de rescate y/o después del cese del tratamiento más 3 días.

Tabla 14 – Número (%) de pacientes con > =5% pérdida de peso desde el inicio hasta el criterio de valoración – población mITT

Pérdida de peso	Placebo combinado (N=121)	Lixisenatida	
		Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=118)
Número	116	117	115
≥ 5%	20 (17,2%)	19 (16,2%)	21 (18,3%)
< 5%	96 (82,8%)	98 (83,8%)	94 (81,7%)

El análisis excluyó las mediciones obtenidas después de la introducción de medicamentos de rescate y/o después del cese del tratamiento más 3 días.

5 De acuerdo con la estrategia de la prueba para ajuste de multiplicidad (procedimiento *step-down* o de hipótesis), se efectuaron pruebas de inferencia para FPG en un modo exploratorio debido a que la prueba precedente (peso corporal) no pudo demostrar diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Ambos grupos tratados con lixisenatida demostraron una mejora importante frente al grupo placebo en FPG usando el análisis ANCOVA sin ajuste de multiplicidad.

10 Tabla 15 – Cambio medio en glucemia plasmática en ayunas (mmol/l) desde el inicio hasta el criterio de valoración – población MITT

Glucemia plasmática en ayunas (mmol/l)	Placebo combinado (N=121)	Lixisenatida	
		Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=118)
Inicio			
Número	121	119	118
Promedio (SD)	8,91 (2,17)	9,17 (1,98)	9,02 (1,97)
Mediana	8,50	8,80	8,65
Mín: Máx	4,7 : 17,5	4,8 : 16,7	5,6 : 16,3
Criterio de valoración			
Número	121	119	118
Promedio (SD)	9,16(2,96)	8,51 (2,38)	8,16 (1,73)
Mediana	8,40	8,20	7,88
Mín : Máx	4,7 : 22,9	4,6 : 19,7	5,0 : 14,5
Cambio desde el inicio hasta el criterio de valoración			
Número	121	119	118
Promedio (SD)	0,25 (2,52)	-0,66 (1,95)	-0,87 (1,62)
Mediana	-0,05	-0,50	-0,70
Mín : Máx	-5,1 : 17,6	-7,5 : 6,3	-6,4 : 4,6
Promedio LS (SE) ^(a)	0,19 (0,255)	-0,68 (0,247)	-0,89 (0,254)
Diferencia media LS (SE) frente a placebo combinado ^(a)		-0,87 (0,257)	-1,08 (0,257)
IC 95%		(-1,374 a -0,361)	(-1,586 a -0,577)
valor p		0,0008	< 0,0001

(a) Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con los grupos de tratamiento grupos de lixisenatida y placebo de ajuste de dos etapas, grupos de lixisenatida y placebo de ajuste de una etapa), estratos de aleatorización del valor HbA_{1c} de la selección (< 8,0, ≥ 8,0%), estratos de aleatorización del índice de masa corporal de la selección (< 30, ≥ 30 kg/m²), y país como efectos fijos y valor de glucemia en ayunas en el plasma inicial como covariable.

La comparación entre cada grupo de lixisenatida y el grupo de placebo combinado se obtuvieron a través de contrastes apropiados.

El análisis excluyó las mediciones obtenidas después de la introducción de medicamentos de rescate y/o después del cese del tratamiento más 1 día.

No hubo datos de diferencia entre los grupos tratados con lixisenatida y el grupo placebo en porcentaje de pacientes que requirieron terapia de rescate debido a la baja incidencia de pacientes rescatados durante el periodo de tratamiento de enmascaramiento doble.

5 Tabla 16 – Número (%) de pacientes que requirieron terapia de rescate durante el periodo de tratamiento de enmascaramiento doble – población mITT

Que requieren terapia de rescate	Placebo combinado (N=121)	Lixisenatida	
		Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=118)
Número	121	120	118
Sí	3 (2.5%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)
No	118 (97.5%)	118 (98.3%)	117 (99.2%)
valor p frente a placebo combinado ^(a)	-	0.6518	0.3260

(a) Método Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por estratos de aleatorización del valor HbA_{1c} de la selección (< 8,0 o ≥ 8,0 %) y estratos de aleatorización del IMC de la selección (< 30 o ≥ 30 kg/m²).

6.3 Seguridad

La Tabla 17 a continuación presenta un resumen general de los pacientes que experimentaron eventos adversos durante el tratamiento de enmascaramiento doble, y

10 la Tabla 18 y la Tabla 19 exponen TEAE graves y TEAE que conducen a la suspensión del tratamiento, respectivamente. La proporción de pacientes que experimentaron TEAE fue en general comparable entre el grupo

5 placebo y los grupos tratados con lixisenatida. La incidencia de TEAE graves fue baja, con 5 casos (4,1%) en el grupo placebo, 1 (0,8%) en el grupo de ajuste de la dosis de dos etapas de lixisenatida y 0 en el grupo de ajuste de la dosis de una etapa de lixisenatida. No se informó ninguna muerte en este estudio. Más pacientes en el grupo tratado con lixisenatida (5 [4,2%] para el ajuste de dosis de dos etapas; 3 [2,5%] para el ajuste de dosis de una etapa) suspendieron el tratamiento que en el grupo placebo (1 [0,8%]), principalmente debido a trastornos gastrointestinales.

10 La Tabla 25 presenta las incidencias de TEAE durante el tratamiento de enmascaramiento doble que ocurrieron en por lo menos 1% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento. Las náuseas fueron el TEAE más frecuentemente descrito en el grupo tratado con lixisenatida: 29 pacientes (24,2%) para el ajuste de dosis de dos etapas y 24 pacientes (20,2%) para el ajuste de dosis de una etapa. Cinco pacientes tratados con placebo (4,1%) describieron náuseas. El segundo TEAE más frecuentemente descrito en los pacientes tratados con lixisenatida fue cefalea (10 pacientes (8,3%) para el ajuste de dos etapas y 9 pacientes (7,6%) para el ajuste de una etapa) seguido de vómitos (9 pacientes [7,5%] para el ajuste de dos etapas y 8 pacientes [6,7%] para el ajuste de una etapa). El correspondiente número de pacientes (%) en el grupo placebo fue 14 (11,5%) para cefalea y ninguno para vómitos.

15 Tabla 17 – Panorama del perfil de eventos adversos: eventos adversos emergentes del tratamiento – Población de seguridad

	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
Pacientes con cualquier TEAE	25 (41,0%)	30 (49,2%)	55 (45,1%)	63 (52,5%)	65 (54,6%)	128 (53,6%)
Pacientes con cualquier TEAE grave	3(4,9%)	2 (3,3%)	5(4,1%)	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
Pacientes con cualquier TEAE que conduce a muerte	0	0	0	0	0	0
Pacientes con cualquier TEAE que conduce a la suspensión permanente del tratamiento	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	5 (4,2%)	3 (2,5%)	8 (3,3%)

TEAE: Evento adverso emergente del tratamiento.

n (%) = número y porcentaje de pacientes con por lo menos un evento adverso

Tabla 18 – Número (%) de pacientes que experimentan TEAE graves presentados por SOC, HLG, HLT y PT primarios durante el periodo de tratamiento – Población de seguridad

CLASIFICACIÓN POR GRUPOS Y SISTEMAS PRIMARIOS	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
HLGT: término agrupado del nivel alto						
HLT: término del nivel alto Término preferido n (%)						
Cualquier clasificación	3 (4,9%)	2 (3,3%)	5(4,1%)	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y NO ESPECIFICADAS (INCLUIDOS QUISTES Y PÓLIPOS)	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
HLGT: neoplasias gastrointestinales malignas y no especificadas	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
HLT: neoplasias colónicas malignas	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
Cáncer de colon fase III	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
TRASTORNOS ENDOCRINOS	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
HLGT: trastornos de la glándula tiroidea	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
HLT: trastornos tiroideos NEC	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
Bocio	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)

ES 2 606 554 T3

CLASIFICACIÓN POR GRUPOS Y SISTEMAS PRIMARIOS	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
HLGT: término agrupado del nivel alto						
HLT: término del nivel alto						
Término preferido n (%)						
TRASTORNOS CARDIACOS	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
HLGT: trastornos de las arterias coronarias	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
HLT: trastornos isquémicos de las arterias coronarias	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
Infarto de miocardio agudo	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
HLGT: estenosis y obstrucción gastrointestinal	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
HLT: Estenosis y obstrucción gastrointestinal NEC	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
Íleo	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
INVESTIGACIONES	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)	0	0	0
HLGT: investigaciones metabólicas, nutricionales y de gasometría	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)	0	0	0
HLT: análisis de tolerancia a los carbohidratos (incl diabetes)	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)	0	0	0
aumento de glucemia	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)	0	0	0
COMPLICACIONES DE LESIONES, INTOXICACIONES Y DE PROCEDIMIENTOS	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)	0	0	0
HLGT: lesiones óseas y articulares	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)	0	0	0
HLT: fracturas y dislocaciones de extremidades superiores	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)	0	0	0
fractura de cúbito	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)	0	0	0

TEAE: Evento adverso emergente del tratamiento, SOC: clasificación por grupos y sistemas, HLGT: término agrupado del nivel alto, HLT: término del nivel alto, PT: término preferido.

Periodo de tratamiento = el tiempo desde la primera dosis del medicamento del estudio de enmascaramiento doble hasta 3 días después de la administración de la última dosis.

versión MedDRA: 12.1

n (%) = número y porcentaje de pacientes con por lo menos un TEAE grave.

Nota: La tabla clasificó por orden internacionalmente acordado por SOC y por orden alfabético de HLGT, HLT, PT.

Tabla 19 – Número (%) de pacientes que experimentan TEAE que conducen a la suspensión permanente del tratamiento por SOC, HLT, HLT y PT principal durante el periodo de tratamiento – Población de seguridad

CLASIFICACIÓN POR GRUPOS Y SISTEMAS PRIMARIOS	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
HLGT: término agrupado del nivel alto						
HLT: término del nivel alto Término preferido n (%)						
Cualquier clasificación	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	5 (4,2%)	3 (2,5%)	8 (3,3%)
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y NO ESPECIFICADAS (INCLUIDOS QUISTES Y PÓLIPOS)	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
HLGT: neoplasias gastrointestinales malignas y no especificadas	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
HLT: neoplasias colónicas malignas	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
Cáncer de color fase III	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	0	0	0
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y LA NUTRICIÓN	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
HLGT: trastornos del apetito y la nutrición en general	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
HLT: trastornos del apetito	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
Disminución del apetito	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
TRASTORNOS VASCULARES	0	0	0	0	1 (0,8%)	1 (0,4%)
HLGT: trastornos hipertensivos vasculares	0	0	0	0	1 (0,8%)	1 (0,4%)
HLT: trastornos hipertensivos vasculares NEC	0	0	0	0	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Hipertensión	0	0	0	0	1 (0,8%)	1 (0,4%)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	0	0	0	5 (4,2%)	3 (2,5%)	8 (3,3%)
HLGT: hemorragias gastrointestinales NEC	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
HLT: hemorragias gastrointestinales no específicas del sitio	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
Hematoquecia	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
HLGT: afecciones gastrointestinales inflamatorias	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
HLT: colitis (excl infecciosa)	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
Colitis	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
HLGT: signos y síntomas gastrointestinales	0	0	0	3 (2,5%)	3 (2,5%)	6 (2,5%)
HLT: dolores gastrointestinales y abdominales (excl oral y de garganta)	0	0	0	0	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Dolor en la parte superior del abdomen	0	0	0	0	1 (0,8%)	1 (0,4%)
HLT: síntomas de náuseas y vómitos	0	0	0	3 (2,5%)	3 (2,5%)	6 (2,5%)
Náuseas	0	0	0	3 (2,5%)	3 (2,5%)	6 (2,5%)
Vómitos	0	0	0	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (0,8%)

TEAE: Evento adverso emergente del tratamiento, SOC: clasificación por grupos y sistemas, HLT: término agrupado del nivel alto, HLT: término del nivel alto, PT: término preferido.

Periodo de tratamiento = el tiempo desde la primera dosis del medicamento del estudio de enmascaramiento doble hasta 3 días después de la administración de la última dosis.

versión MedDRA: 12.1

n (%) = número y porcentaje de pacientes con por lo menos un TEAE que conduce a la suspensión permanente del tratamiento.

Nota: La Tabla clasificó por orden internacionalmente asociado por SOC y por orden alfabético de HLT, HLT, PT.

Como se muestra en la Tabla 20 a continuación, se observó un total de 6 casos de hipoglucemia sintomática por definición del protocolo (3 [2,5%] en el grupo de ajuste de la dosis de lixisenatida de dos etapas, 1 [0,8%] en el grupo de ajuste de la dosis de lixisenatida de una etapa y 2 [1,6%] en el grupo placebo), y ninguno fue grave.

Tabla 20 – Resumen de hipoglucemia sintomática – Población de seguridad

Tipo	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
Exposición del paciente en años	13,80	13,37	27,17	26,66	26,64	53,30
Cualquier hipoglucemia sintomática						
Número de pacientes con eventos, n (%) ¹	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)	3 (2,5%)	1 (0,8%)	4 (1,7%)
Número de pacientes con eventos cada 100 años de exposición del paciente ²	7,2	7,5	7,4	11,3	3,8	7,5
< 60 mg/dL						
Número de pacientes con eventos, n (%) ¹	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)	2 (1,7%)	0	2 (0,8%)
Número de pacientes con eventos cada 100 años de exposición del paciente	7,2	7,5	7,4	7,5	0	3,8
No se describe glucemia						
Número de pacientes con eventos, n (%) ¹	0	0	0	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (0,8%)
Número de pacientes con eventos cada 100 años de exposición del paciente ²	0	0	0	3,8	3,8	3,8

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

¹: Los porcentajes se calculan usando el número de pacientes de seguridad como el denominador.

²: Número de pacientes con eventos cada 100 años de exposición del paciente = 100*(número de pacientes con eventos/exposición en años del paciente).

- 5 Un total de 11 pacientes, todos los pacientes tratados con lixisenatida (4 [3,3%] en el grupo de ajuste de la dosis de dos etapas y 7 [5,9%] en el grupo de ajuste de la dosis de una etapa), describieron reacciones en el sitio de la inyección. Ninguna fue grave o extensa.

Tabla 21 – Número (%) de pacientes que experimentan reacciones en el sitio de la inyección durante el periodo de tratamiento – Población de seguridad

Término preferido n (%)	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
Cualquier reacción en el sitio de inyección	0	0	0	4 (3,3%)	7 (5,9%)	11 (4,6%)
Prurito en el sitio de inyección	0	0	0	2 (1,7%)	4 (3,4%)	6 (2,5%)
Dolor en el sitio de inyección	0	0	0	1 (0,8%)	2 (1,7%)	3 (1,3%)
Hematoma en el sitio de inyección	0	0	0	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (0,8%)
Eritema en el sitio de inyección	0	0	0	0	2 (1,7%)	2 (0,8%)
Hemorragia en el sitio de inyección	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
Sarpullido en el sitio de inyección	0	0	0	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)

Periodo de tratamiento = el tiempo desde la primera dosis del medicamento del estudio de enmascaramiento doble hasta 3 días después de la administración de la última dosis.

Los investigadores informaron un total de 3 casos de reacciones alérgicas en el grupo de ajuste de la dosis de una etapa de lixisenatida durante el periodo de tratamiento de enmascaramiento doble y 2 de ellos fueron confirmados por el comité de evaluación de reacciones alérgicas (ARAC).

5 Tabla 22 – Número (%) de pacientes con reacción alérgica según lo adjudicado y confirmado por ARAC – Población de seguridad

Relación con el tratamiento del estudio (por ARAC)	Término codificado por MedDRA (PT) para diagnóstico de ARAC	Diagnóstico de ARAC	Placebo			Lixisenatida		
			Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
Todos	Reacción alérgica según lo adjudicado y confirmado por ARAC		0	0	0	0	2 (1,7%)	2 (0,8%)
	Angioedema	ANGIOEDEMA	0	0	0	0	1 (0,8%)	1 (0,4%)
	Urticaria	URTICARIA (RONCHAS)	0	0	0	0	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Relacionados	Reacción alérgica según lo adjudicado y confirmado por ARAC		0	0	0	0	2 (1,7%)	2 (0,8%)
	Angioedema	ANGIOEDEMA	0	0	0	0	1 (0,8%)	1 (0,4%)
	Urticaria	URTICARIA (RONCHAS)	0	0	0	0	1 (0,8%)	1 (0,4%)

ARAC = Comité de evaluación de reacciones alérgicas,

El evento adverso "aumento de lipasa" descrito en un paciente en el grupo de la Tabla 23 ocurrió en el día 1 del estudio y probablemente antes de la primera inyección del tratamiento de enmascaramiento doble de acuerdo con el protocolo del estudio. No se observó incidencia de lipasa o amilasa elevada (≥ 3 ULN) en ningún grupo de tratamiento (Tabla 24) durante el periodo de tratamiento de enmascaramiento doble.

10 Tabla 23 – Número (%) de pacientes con sospecha de pancreatitis – Población de seguridad

Término preferido	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
Cualquiera	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)	0	0	0
Aumento de lipasa	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)	0	0	0

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

Tabla 24 – Enzimas pancreáticas: Número de pacientes con anomalías (PCSA) en el periodo de tratamiento según el estado inicial – Población de seguridad

Criterios de laboratorio Iniciales por criterios PCSA n/N1 (%)	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
Amilasa						
Total*						
≥ 3 ULN	0/61	0/59	0/120	0/119	0/118	0/237
Normal/Ausente						
≥ 3 ULN	0/61	0/59	0/120	0/119	0/118	0/237
> 3 ULN						
≥ 3 ULN	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

ES 2 606 554 T3

Criterios de laboratorio Iniciales por criterios PCSA n/N1 (%)	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
Lipasa						
Total*						
≥ 3 ULN	0/61	0/59	0/120	0/119	0/118	0/237
Normal/Ausente						
≥ 3 ULN	0/61	0/59	0/120	0/119	0/118	0/237
> = 3 ULN						
≥ 3 ULN	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

PCSA: Anomalías potencial y clínicamente significativas.

Periodo de tratamiento = el tiempo desde la primera dosis del medicamento del estudio con enmascaramiento doble hasta 3 días después de la administración de la última dosis.

*Independientemente de la situación inicial.

Nota: El número (n) representa el subconjunto del número total que alcanzó el criterio en cuestión por lo menos una vez durante el tratamiento.

El denominador (/N1) para cada parámetro dentro de un grupo de tratamiento es el número de pacientes para el grupo de tratamiento al que se le determinó ese parámetro después del inicio según el estado PCSA inicial

Para PCSA que incluye la condición basada solamente en el cambio desde el inicio, el denominador se restringe a pacientes que tienen valores iniciales y valores post-iniciales.

Tabla 25 – Número (%) de pacientes que experimentaron TEAE comunes (PT ≥ 1% en el grupo placebo combinado o en cualquier grupo de lixisenatida individual) por SOC y HLT, HLT y PT principales – Población de seguridad

Clasificación por grupos y sistemas primarios HLGT: término agrupado del nivel alto HLT: término del nivel alto Término preferido n (%)	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
Cualquier clasificación	25 (41,0%)	30 (49,2%)	55 (45,1%)	63 (52,5%)	65 (54,6%)	128 (53,6%)
INFECCIONES E INFESTACIONES	7 (11,5%)	10 (16,4%)	17 (13,9%)	17 (14,2%)	15 (12,6%)	32 (13,4%)
HLGT: infecciones – patógenos no especificados	7 (11,5%)	8 (13,1%)	15 (12,3%)	16 (13,3%)	14 (11,8%)	30 (12,6%)
HLT: infecciones abdominales y gastrointestinales	1 (1,6%)	2 (3,3%)	3 (2,5%)	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
Gastroenteritis	1 (1,6%)	2 (3,3%)	3 (2,5%)	1 (0,8%)	0	1 (0,4%)
HLT: infección de vías respiratorias superiores	5 (8,2%)	3 (4,9%)	8 (6,6%)	12 (10,0%)	12 (10,1%)	24 (10,0%)
Nasofaringitis	3 (4,9%)	1 (1,6%)	4 (3,3%)	6 (5,0%)	5 (4,2%)	11 (4,6%)
Faringitis	2 (3,3%)	1 (1,6%)	3 (2,5%)	2 (1,7%)	0	2 (0,8%)
Infecciones de vías respiratorias superiores	0	0	0	2 (1,7%)	4 (3,4%)	6 (2,5%)
HLT: infecciones urinarias	0	2 (3,3%)	2 (1,6%)	2 (1,7%)	0	2 (0,8%)
infección urinaria	0	2 (3,3%)	2 (1,6%)	2 (1,7%)	0	2 (0,8%)
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y LA NUTRICIÓN	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)	6 (5,0%)	6 (5,0%)	12 (5,0%)
HLGT: trastornos del apetito y la nutrición en general	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	3 (2,5%)	5 (4,2%)	8 (3,3%)
HLT: trastornos del apetito	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	3 (2,5%)	5 (4,2%)	8 (3,3%)
Disminución del apetito	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	3 (2,5%)	5 (4,2%)	8 (3,3%)
HLGT: trastornos del metabolismo de glucosa (incl diabetes mellitus)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)	4 (3,3%)	1 (0,8%)	5 (2,1%)
HLT: afecciones hipoglucémicas NEC	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)	4 (3,3%)	1 (0,8%)	5 (2,1%)
Hipoglucemia	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)	4 (3,3%)	1 (0,8%)	5 (2,1%)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	9 (14,8%)	8 (13,1%)	17 (13,9%)	22 (18,3%)	15 (12,6%)	37 (15,5%)
HLGT: cefaleas	9 (14,8%)	5 (8,2%)	14 (11,5%)	10 (8,3%)	9 (7,6%)	19 (7,9%)

	Placebo			Lixisenatida		
Clasificación por grupos y sistemas primarios HLGT: término agrupado del nivel alto HLT: término del nivel alto Término preferido n (%)	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
HLT: cefaleas NEC	9 (14,8%)	5 (8,2%)	14 (11,5%)	10 (8,3%)	9 (7,6%)	19 (7,9%)
Cefalea	9 (14,8%)	5 (8,2%)	14 (11,5%)	10 (8,3%)	9 (7,6%)	19 (7,9%)
HLGT: trastornos neurológicos NEC	1 (1,6%)	3 (4,9%)	4 (3,3%)	12 (10,0%)	6 (5,0%)	18 (7,5%)
HLT: alteraciones de la consciencia NEC	0	0	0	2 (1,7%)	1 (0,8%)	3 (1,3%)
Somnolencia	0	0	0	2 (1,7%)	1 (0,8%)	3 (1,3%)
HLT: signos y síntomas neurológicos NEC	1 (1,6%)	2 (3,3%)	3 (2,5%)	9 (7,5%)	4 (3,4%)	13 (5,4%)
Mareos	1 (1,6%)	2 (3,3%)	3 (2,5%)	9 (7,5%)	4 (3,4%)	13 (5,4%)
TRASTORNOS CARDÍACOS	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)	2 (1,7%)	5 (4,2%)	7 (2,9%)
HLGT: signos y síntomas de trastornos cardiacos	0	0	0	1 (0,8%)	3 (2,5%)	4 (1,7%)
HLT: signos y síntomas cardiacos NEC	0	0	0	1 (0,8%)	3 (2,5%)	4 (1,7%)
Palpitaciones	0	0	0	1 (0,8%)	3 (2,5%)	4 (1,7%)
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y DEL MEDIASTINO	1 (1,6%)	4 (6,6%)	5 (4,1%)	3 (2,5%)	5 (4,2%)	8 (3,3%)
HLGT: trastornos respiratorios NEC	1 (1,6%)	3 (4,9%)	4 (3,3%)	3 (2,5%)	5 (4,2%)	8 (3,3%)
HLT: síntomas de tos y afines	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	2 (1,7%)	3 (1,3%)
Tos	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	2 (1,7%)	3 (1,3%)
HLT: signos y síntomas de las vías respiratorias superiores	0	3 (4,9%)	3 (2,5%)	2 (1,7%)	3 (2,5%)	5 (2,1%)
Dolor orofaríngeo	0	3 (4,9%)	3 (2,5%)	1 (0,8%)	2 (1,7%)	3 (1,3%)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	7 (11,5%)	10 (16,4%)	17 (13,9%)	39 (32,5%)	37 (31,1%)	76 (31,8%)
HLGT: afecciones dentales y gingivales	1 (1,6%)	2 (3,3%)	3 (2,5%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (0,8%)
HLT: dolor dental y trastornos de la sensación	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (0,8%)
Dolor de muelas	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (0,8%)
HLGT: afecciones de la movilidad intestinal y defecación	2 (3,3%)	2 (3,3%)	4 (3,3%)	7 (5,8%)	6 (5,0%)	13 (5,4%)
HLT: diarrea (excl. infecciosa)	1 (1,6%)	2 (3,3%)	3 (2,5%)	3 (2,5%)	4 (3,4%)	7 (2,9%)
Diarrea	1 (1,6%)	2 (3,3%)	3 (2,5%)	3 (2,5%)	4 (3,4%)	7 (2,9%)
HLGT: trastornos atónicos y de hipomovilidad gastrointestinal NEC	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	4 (3,3%)	2 (1,7%)	6 (2,5%)
Estreñimiento	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	4 (3,3%)	2 (1,7%)	6 (2,5%)
HLGT: signos y síntomas gastrointestinales	4 (6,6%)	4 (6,6%)	8 (6,6%)	33 (27,5%)	29 (24,4%)	62 (25,9%)
HLT: signo y síntomas de dispepsia	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	2 (1,7%)	2 (1,7%)	4 (1,7%)
Dispepsia	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	2 (1,7%)	2 (1,7%)	4 (1,7%)
Eructación	0	0	0	0	2 (1,7%)	2 (0,8%)
HLT: flatulencia, hinchazón y distensión	0	0	0	2 (1,7%)	3 (2,5%)	5 (2,1%)
Distensión abdominal	0	0	0	1 (0,8%)	3 (2,5%)	4 (1,7%)
HLT: dolores gastrointestinales y abdominal es (excl oral y de garganta)	0	2 (3,3%)	2 (1,6%)	5 (4,2%)	2 (1,7%)	7 (2,9%)
Dolor abdominal	0	2 (3,3%)	2 (1,6%)	2 (1,7%)	0	2 (0,8%)
Dolor en la parte superior del abdomen	0	0	0	4 (3,3%)	2 (1,7%)	6 (2,5%)
HLT: signos y síntomas gastrointestinales NEC	0	0	0	0	2 (1,7%)	2 (0,8%)
Malestar abdominal	0	0	0	0	2 (1,7%)	2 (0,8%)
HLT: síntomas de náuseas y vómitos	3 (4,9%)	2 (3,3%)	5 (4,1%)	29 (24,2%)	25 (21,0%)	54 (22,6%)
Náuseas	3 (4,9%)	2 (3,3%)	5 (4,1%)	29 (24,2%)	24 (20,2%)	53 (22,2%)
Vómitos	0	0	0	9 (7,5%)	8 (6,7%)	17 (7,1%)
TRASTORNOS DE LA PIEL Y EL TEJIDO SUBCUTÁNEO	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	3 (2,5%)	5 (4,2%)	8 (3,3%)

Clasificación por grupos y sistemas primarios HLGT: término agrupado del nivel alto HLT: término del nivel alto Término preferido n (%)	Placebo			Lixisenatida		
	Ajuste de dos etapas (N=61)	Ajuste de una etapa (N=61)	Combinados (N=122)	Ajuste de dos etapas (N=120)	Ajuste de una etapa (N=119)	Combinados (N=239)
HLGT: afecciones epidérmicas y dérmicas	0	0	0	1 (0,8%)	4 (3,4%)	5 (2,1%)
HLT: sarpullidos, erupciones y exantemas NEC	0	0	0	0	2 (1,7%)	2 (0,8%)
Sarpullido	0	0	0	0	2 (1,7%)	2 (0,8%)
HLGT: afecciones de apéndices de la piel	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	2 (1,7%)	0	2 (0,8%)
HLT: trastornos de las glándulas apocrinas y endocrinas	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	2 (1,7%)	0	2 (0,8%)
Hiperhidrosis	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	2 (1,7%)	0	2 (0,8%)
TRASTORNOS MÚSCULO-ESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	1 (1,6%)	5 (8,2%)	6 (4,9%)	8 (6,7%)	4 (3,4%)	12 (5,0%)
HLGT: trastornos musculares	0	0	0	3 (2,5%)	1 (0,8%)	4 (1,7%)
HLT: signos y síntomas relacionados con los músculos NEC	0	0	0	2 (1,7%)	0	2 (0,8%)
Espasmos musculares	0	0	0	2 (1,7%)	0	2 (0,8%)
HLGT: trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo NEC	1 (1,6%)	5 (8,2%)	6 (4,9%)	4 (3,3%)	2 (1,7%)	6 (2,5%)
HLT: Dolor y malestar músculo-esquelético y del tejido conjuntivo	1 (1,6%)	5 (8,2%)	6 (4,9%)	4 (3,3%)	2 (1,7%)	6 (2,5%)
Lumbalgia	0	2 (3,3%)	2 (1,6%)	4 (3,3%)	1 (0,8%)	5 (2,1%)
Dolor de pecho músculo-esquelético	0	2 (3,3%)	2 (1,6%)	0	0	0
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)	9 (7,5%)	11 (9,2%)	20 (8,4%)
HLGT: reacciones del sitio de administración	0	0	0	4 (3,3%)	7 (5,9%)	11 (4,6%)
HLT: reacciones del sitio de inyección	0	0	0	4 (3,3%)	7 (5,9%)	11 (4,6%)
Eritema del sitio de inyección	0	0	0	0	2 (1,7%)	2 (0,8%)
Dolor del sitio de inyección	0	0	0	1 (0,8%)	2 (1,7%)	3 (1,3%)
Prurito en el sitio de inyección	0	0	0	2 (1,7%)	4 (3,4%)	6 (2,5%)
HLGT: trastornos del sistema general NEC	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)	5 (4,2%)	6 (5,0%)	11 (4,6%)
HLT: Afecciones asténicas	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (1,6%)	5 (4,2%)	5 (4,2%)	10 (4,2%)
Astenia	0	1 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	3 (2,5%)	4 (1,7%)
Fatiga	1 (1,6%)	0	1 (0,8%)	4 (3,3%)	1 (0,8%)	5 (2,1%)
HLT: Sensaciones NEC	0	0	0	0	2 (1,7%)	2 (0,8%)
Escalofríos	0	0	0	0	2 (1,7%)	2 (0,8%)
COMPLICACIONES DE LESIONES, INTOXICACIONES Y PROCEDIMIENTOS	2 (3,3%)	2 (3,3%)	4 (3,3%)	3 (2,5%)	2 (1,7%)	5 (2,1%)
HLGT: lesiones NEC	2 (3,3%)	2 (3,3%)	4 (3,3%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (0,8%)
HLT: lesiones no específicas del sitio NEC	1 (1,6%)	2 (3,3%)	3 (2,5%)	0	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Caída	1 (1,6%)	2 (3,3%)	3 (2,5%)	0	0	0

TEAE: Evento adverso emergente del tratamiento, SOC: Clasificación por grupos y sistemas, HLGT: término agrupado del nivel alto, HLT: término del nivel alto, PT: término preferido

Periodo de tratamiento = el tiempo desde la primera dosis del medicamento del estudio de enmascaramiento doble hasta 3 días después de la última administración de la dosis.

versión MedDRA: 12.1

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

Nota: Tabla clasificada por orden internacionalmente acordado por SOC y por orden alfabético de HLGT, HLT, PT. Solamente se presentan SOC con por lo menos un PT \geq 1% en el grupo placebo combinado o cualquier grupo de ajuste de dosis de una o dos etapas de lixisenatida.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o su sal farmacéuticamente aceptable, y que opcionalmente comprende vehículos, adyuvantes y/o sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, para uso en la reducción de la concentración de glucemia posprandial en plasma en un paciente con diabetes de tipo 2, en donde el paciente con diabetes de tipo 2 que se ha de tratar tiene una concentración de glucemia posprandial en el plasma a las 2 horas de por lo menos 14 mmol/l y un índice de masa corporal de por lo menos 30 kg/m², en donde el paciente que se ha de tratar no recibe un tratamiento antidiabético.
2. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente que se ha de tratar es un sujeto adulto.
- 10 3. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde en el paciente que se ha de tratar, la diabetes mellitus de tipo 2 ha sido diagnosticada por lo menos 1 año o por lo menos 2 años antes del inicio de la terapia.
4. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el paciente que se ha de tratar tiene un valor HbA_{1c} de aproximadamente 7 a aproximadamente 10%.
- 15 5. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el paciente que se ha de tratar tiene una concentración de glucemia plasmática en ayunas de por lo menos 8 mmol/l.
6. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el paciente que se ha de tratar tiene una fluctuación de glucosa de por lo menos 2 mmol/l, por lo menos 3 mmol/l, por lo menos 4 mmol/l o por lo menos 5 mmol/l, en donde la fluctuación de la glucosa es la diferencia de la concentración de glucemia posprandial en el plasma a las 2 horas y la concentración de glucemia en plasmática 30 minutos antes de una prueba de comida.
- 20 7. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o su sal farmacéuticamente aceptable se administran por ruta parenteral.
8. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición farmacéutica se prepara para administración de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y/o su sal farmacéuticamente aceptable en una dosis diaria seleccionada del intervalo de 10 µg a 20 µg.
- 25 9. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la composición farmacéutica se prepara para administración diaria una vez al día.

Figura 1

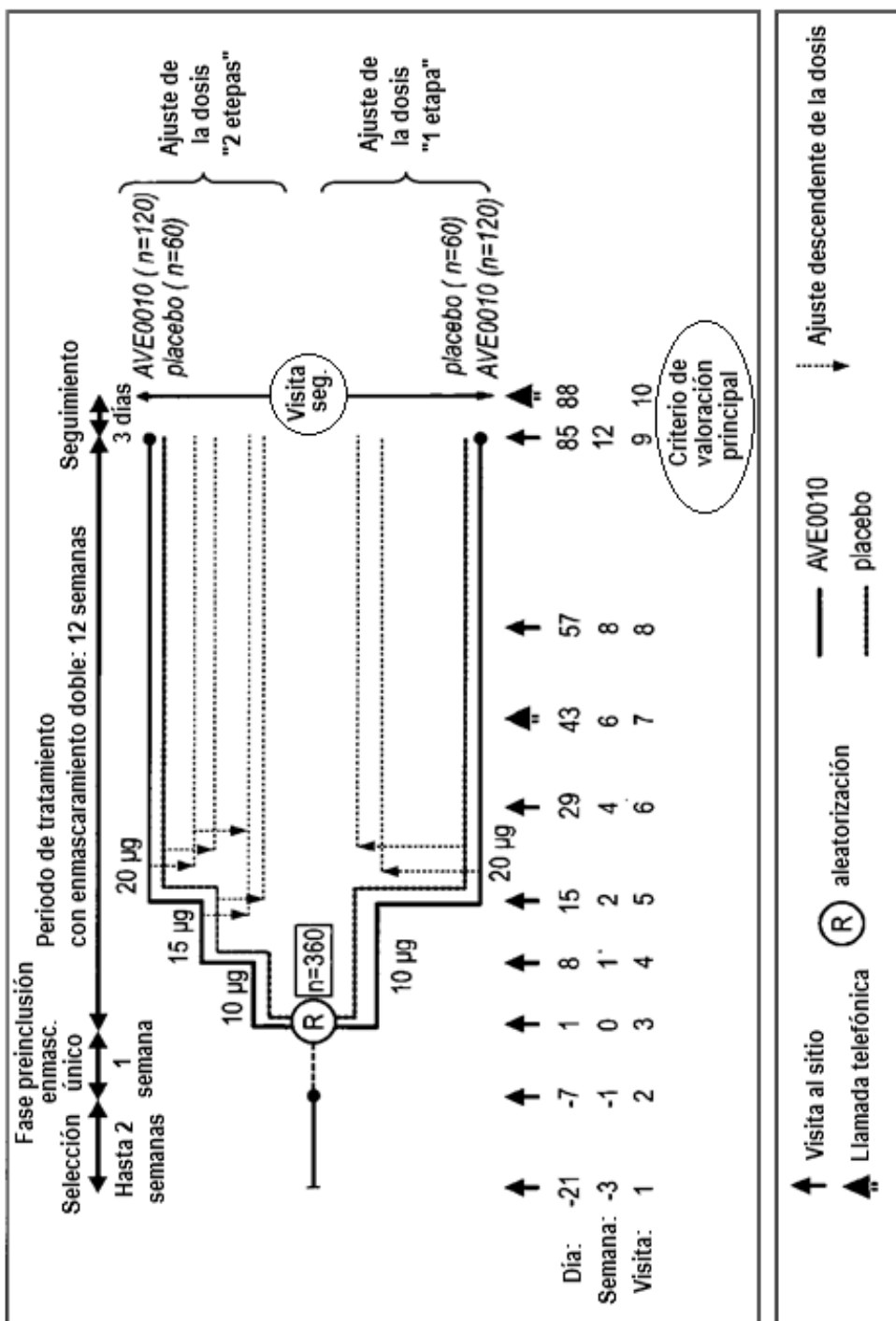


Figura 2

