

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 287**

51 Int. Cl.:

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2012 PCT/EP2012/058749**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12156299**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2012 E 12721268 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2707015**

54 Título: **Lixisenatida como terapia adicional a la insulina basal en diabetes de tipo 2**

30 Prioridad:

13.05.2011 EP 11166111

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

30.05.2017

73 Titular/es:

**SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)**

**Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE**

72 Inventor/es:

**NIEMÖLLER, ELISABETH;
SILVESTRE, LOUISE;
BOKA, GABOR y
MIOSSEC, PATRICK**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 614 287 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 como terapia adicional a la insulina basal en diabetes de tipo 2

Es objeto de la presente invención una combinación farmacéutica para su uso en el control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2, comprendiendo dicha combinación (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, lixisenatida) o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) una insulina basal o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (c) opcionalmente metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la diabetes de tipo 2 que va a tratarse no está adecuadamente controlada con la insulina basal y opcionalmente metformina sola y el paciente que va a tratarse tiene una concentración de glucosa en plasma postprandial a las 2 horas de al menos 14 mmol/l. También se describe en el presente documento una combinación farmacéutica para su uso en la prevención de hipoglucemia, comprendiendo dicha combinación (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) una insulina basal o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (c) opcionalmente metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. También se describe en el presente documento una combinación farmacéutica para su uso en inducir pérdida de peso en pacientes con diabetes de tipo 2 o/y para prevenir aumento de peso en pacientes con diabetes de tipo 2, comprendiendo dicha combinación (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (b) una insulina basal o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (c) opcionalmente metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una persona sana, la liberación de insulina por el páncreas está estrictamente acoplada a la concentración de glucosa en sangre. Un elevado nivel de glucosa en sangre, como aparece después de las comidas, se compensa rápidamente por un aumento respectivo en la secreción de insulina. En condición en ayunas, el nivel de insulina en plasma disminuye a un nivel basal que es suficiente para garantizar el suministro continuo de glucosa a órganos y tejidos sensibles a la insulina y para mantener la producción de glucosa hepática a un nivel bajo por la noche.

A diferencia de la diabetes de tipo 1, generalmente no hay una ausencia 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 administrados por vía oral.

Un elevado nivel de glucosa en sangre durante varios años sin síntomas iniciales representa un significativo riesgo para la salud. Podría mostrarse claramente por el estudio DCCT a gran escala en los EE.UU. (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986) que niveles crónicamente elevados de glucosa en sangre son un motivo importante para el desarrollo de complicaciones de la diabetes. Ejemplos de complicaciones de la diabetes son daños micro y macrovasculares que posiblemente se manifiestan ellos mismos en retinopatías, nefropatías o neuropatías y conducen a ceguera, insuficiencia renal y a la pérdida de extremidades y van acompañadas por un elevado riesgo de enfermedades cardiovasculares. Puede así llegarse a la conclusión de que una terapia mejorada de la diabetes tiene principalmente el objetivo de mantener la glucosa en sangre en el intervalo fisiológico tan estrechamente como sea posible.

Existe un riesgo particular de pacientes con sobrepeso que padecen diabetes de tipo 2, por ejemplo, pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 . En estos pacientes, los riesgos de diabetes se solapan con los riesgos de sobrepeso, conduciendo, por ejemplo, a un aumento de enfermedades cardiovasculares en comparación con los pacientes con diabetes de tipo 2 que tienen un peso normal. Así, es particularmente necesario tratar la diabetes en estos pacientes, a la vez que se reduce el sobrepeso.

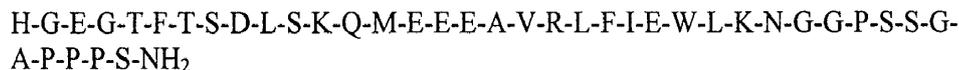
La metformina es un agente hipoglucémico de biguanida usado en el tratamiento de diabetes mellitus no dependiente de insulina (diabetes mellitus de tipo 2) que no responde a modificación dietética. La metformina mejora el control glucémico, mejorando la sensibilidad a la insulina y disminuyendo la absorción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

La insulina es un polipéptido que tiene 51 restos de aminoácidos. La insulina consiste en la cadena A que tiene 21 restos de aminoácidos y la cadena B que tiene 30 restos de aminoácidos. Las cadenas están acopladas por 2 puentes disulfuro. Las formulaciones de insulina se han usado durante un largo tiempo para la terapia de diabetes mellitus de tipo 1 y 2. Recientemente, se han usado derivados de insulina y análogos de insulina.

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

SEQ 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

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

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

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

10 El documento WO 2010/043566 desvela la combinación de insulina glargina y lixisenatida para su uso en el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2.

En el ejemplo de la presente invención, se ha demostrado que AVE0010 (lixisenatida) en una terapia adicional a la insulina basal y opcionalmente metformina mejoraron significativamente el control glucémico y disminuyeron el peso:

- HbA1c se redujo significativamente.
- La concentración de glucosa en plasma postprandial mejoró significativamente con lixisenatida.
- 15 • Se indujo una pérdida de peso significativa.
- Podría observarse una disminución significativa en la dosis de insulina basal diaria.
- No se observó aumento significativo en la incidencia de hipoglucemia.

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

- 20 (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- (b) una insulina basal o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
- (c) opcionalmente metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

25 en la que la diabetes de tipo 2 que va a tratarse no está adecuadamente controlada con la insulina basal y opcionalmente metformina sola y el paciente que va a tratarse tiene una concentración de glucosa en plasma postprandial a las 2 horas de al menos 14 mmol/l.

Como se demuestra por el ejemplo desvelado en el presente documento, la combinación como se describe en el presente documento puede usarse para mejorar el control glucémico. En la presente invención, "mejora del control glucémico" o "control glucémico" en particular se refiere a la mejora de la concentración de glucosa en plasma postprandial, mejora de la concentración de glucosa en plasma en ayunas o/y mejora del valor de HbA_{1c}.

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

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

35

40 En la presente invención, puede administrarse desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable en una terapia adicional a la administración de una insulina basal y opcionalmente metformina.

En la presente invención, los términos "adicional", "tratamiento adicional" y "terapia adicional" se refieren al tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 con metformina, AVE0010 e insulina basal. La metformina, AVE0010 y la insulina basal pueden administrarse dentro de un intervalo de tiempo de 24 h. La metformina, AVE0010 y la insulina basal pueden cada una administrarse en una dosificación de una vez al día. La metformina, AVE0010 y la insulina basal pueden administrarse por diferentes vías de administración. La metformina puede administrarse por vía oral, y AVE0010 y la insulina basal pueden administrarse por vía parenteral.

45

En la presente invención, los términos "adicional", "tratamiento adicional" y "terapia adicional" también se refieren al tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 con AVE0010 e insulina basal. AVE0010 y la insulina basal puede administrarse dentro de un intervalo de tiempo de 24 h. AVE0010 y la insulina basal puede administrarse cada una en una dosificación de una vez al día. AVE0010 y la insulina basal pueden administrarse por vía parenteral.

- 5 En la presente invención, "insulina basal" incluye sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de la misma. En la presente invención, puede usarse cualquier insulina basal. En particular, la insulina basal puede seleccionarse de insulina glargina, insulina detemir, insulina isófana (insulina NPH, Novolin), insulina lenta, insulina ultralenta y mezclas de las mismas. La mezcla puede comprender dos insulinas basales diferentes. Por ejemplo, puede emplearse una mezcla que comprende detemir y glargina, o una mezcla que comprende NPH y Novolin.
- 10 Preferentemente, la insulina basal es insulina glargina (Lantus), o una mezcla que comprende insulina glargina. La insulina glargina (Lantus) es Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana. En la presente invención, la insulina glargina incluye sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

- 15 La insulina basal o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo mediante inyección (tal como por inyección intramuscular o subcutánea). Se conocen dispositivos de inyección adecuados, por ejemplo, las llamadas "plumas" que comprenden un cartucho que comprende el principio activo, y una aguja para inyección. La insulina basal o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden administrarse en una cantidad adecuada, por ejemplo en una cantidad en el intervalo de 15 a 80 U por dosis.

- 20 En la presente invención, la insulina basal o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden administrarse en una dosis diaria en el intervalo de 15 a 80 U. La insulina glargina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden administrarse una vez al día, por ejemplo por una inyección por día.

El experto conoce formulaciones de insulina basal, que incluyen vehículos, adyuvantes o/y sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables adecuados.

- 25 En la presente invención, la insulina basal o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden proporcionarse en una composición líquida. El experto conoce composiciones líquidas de insulinas basales adecuadas para administración parenteral.

En la presente invención, la insulina basal o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden administrarse a un sujeto en necesidad de la misma, en una cantidad suficiente para inducir un efecto terapéutico.

- 30 El sujeto que va a tratarse por el medicamento de la presente invención que padece diabetes de tipo 2 es un sujeto que padece diabetes de tipo 2, en el que la diabetes de tipo 2 no está adecuadamente controlada mediante tratamiento con la insulina basal y opcionalmente metformina sola, por ejemplo con una dosis de 15 a 80 U/día de insulina durante 3 meses y opcionalmente con una dosis de al menos 1,0 g/día de metformina o al menos 1,5 g/día de metformina durante 3 meses. En la presente invención, un sujeto cuya diabetes de tipo 2 no está adecuadamente controlada puede tener un valor de HbA_{1c} en el intervalo del 7 % al 10 %.

- 35 El sujeto que va a tratarse por el medicamento de la presente invención que padece diabetes de tipo 2 puede ser un sujeto obeso. En la presente invención, un sujeto obeso puede tener un índice de masa corporal de al menos 30 kg/m².

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

- 40 El sujeto que va a tratarse por el medicamento de la presente invención puede ser un sujeto adulto. El sujeto puede tener una edad de al menos 18 años, puede tener una edad en el intervalo de 18 a 80 años, de 18 a 50 años, o 40 a 80 años, o 50 a 60 años. El sujeto puede ser más joven de 50 años.

- 45 El sujeto que va a tratarse por el medicamento de la presente invención puede padecer diabetes mellitus de tipo 2 durante al menos 1 año o al menos 2 años. En particular, en el sujeto que va a tratarse, la diabetes mellitus de tipo 2 ha sido diagnosticada al menos 1 año o al menos 2 años antes de la aparición de la terapia por el medicamento de la presente invención.

- 50 El sujeto que va a tratarse puede tener un valor de HbA_{1c} de al menos aproximadamente el 8 % o al menos aproximadamente el 7,5 %. El sujeto puede también tener un valor de HbA_{1c} de aproximadamente el 7 a aproximadamente 10 %. El ejemplo de la presente invención demuestra que el tratamiento por AVE0010 produce una reducción del valor de HbA_{1c} en pacientes con diabetes de tipo 2.

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

5 En otro aspecto más de la presente invención, la combinación como se describe en el presente documento puede usarse para mejorar la tolerancia a la glucosa en un paciente que padece diabetes de tipo 2. Mejorar la tolerancia a la glucosa significa que la concentración de glucosa en plasma postprandial se reduce por el agente activo de la presente invención. Reducción significa en particular que la concentración de glucosa en plasma alcanza valores normoglucémicos o al menos se aproxima a estos valores.

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

10 El sujeto que va a tratarse tiene una concentración de glucosa en plasma postprandial a las 2 horas de al menos 14 mmol/l. Estas concentraciones de glucosa en plasma superaron las concentraciones normoglucémicas.

El sujeto que va a tratarse puede tener un desplazamiento de la glucosa de al menos 2 mmol/l, al menos 3 mmol/l, al menos 4 mmol/l o al menos 5 mmol/l. En la presente invención, el desplazamiento de la glucosa es en particular la diferencia de la concentración de glucosa en plasma postprandial a las 2 horas y la concentración de glucosa en plasma 30 minutos antes de una prueba de comida.

15 "Postprandial" es un término que es muy conocido para un experto en la materia de la diabetología. El término "postprandial" describe en particular la fase después de una comida o/y exposición a glucosa en condiciones experimentales. En una persona sana, esta fase se caracteriza por un aumento y posterior disminución en la concentración de glucosa en sangre. El término "postprandial" o "fase postprandial" normalmente termina hasta 2 h después de una comida o/y exposición a glucosa.

20 El sujeto que va a tratarse como se ha desvelado en el presente documento puede tener una concentración de glucosa en plasma en ayunas de al menos 8 mmol/l, al menos 8,5 mmol/l o al menos 9 mmol/l. Estas concentraciones de glucosa en plasma superaron las concentraciones normoglucémicas.

25 En otro aspecto de la presente invención, la combinación como se describe en el presente documento puede usarse para mejorar (es decir, reducir) la glucosa en plasma en ayunas en un paciente que padece diabetes de tipo 2. Reducción significa en particular que la concentración de glucosa en plasma alcanza valores normoglucémicos o al menos se aproxima a estos valores.

30 Un aspecto adicional descrito en el presente documento es un método de mejora del control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2, comprendiendo dicho método administrar desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con metformina a un sujeto en necesidad del mismo. En particular, puede administrarse la combinación como se describe en el presente documento. En el método descrito en el presente documento, el sujeto puede ser el sujeto definido en el presente documento.

35 La combinación de la presente invención puede usarse en el tratamiento de una o más de las indicaciones médicas descritas en el presente documento, por ejemplo, en el tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2, o para afecciones asociadas a diabetes de tipo 2, tal como mejora del control glucémico, reducción de la concentración de glucosa en plasma en ayunas, para la mejora del desplazamiento de la glucosa, reducción de la concentración de glucosa en plasma postprandial, mejora de la tolerancia a la glucosa, mejora del valor de HbA_{1c}, para la prevención de hipoglucemia, para pérdida de peso o/y prevención de aumento de peso.

40 En la presente invención, desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden administrarse a un sujeto en necesidad de la misma, en una cantidad suficiente para inducir un efecto terapéutico.

En la presente invención, desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden formularse con vehículos, adyuvantes o/y sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables adecuados.

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

50 En la presente invención, desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden administrarse 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 o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden administrarse por una inyección por día.

55 En la presente invención, desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden proporcionarse en una composición líquida. El experto conoce composiciones líquidas de AVE0010 adecuadas para administración parenteral. Una composición líquida de la presente invención puede tener un pH

ácido o fisiológico. Un pH ácido está preferentemente en el intervalo de pH 1 - 6,8, pH 3,5 - 6,8, o pH 3,5 - 5. Un pH fisiológico está preferentemente en el intervalo de pH 2,5 - 8,5, pH 4,0 - 8,5, o pH 6,0 - 8,5. El pH puede ajustarse por un ácido diluido farmacéuticamente aceptable (normalmente HCl) o base diluida farmacéuticamente aceptable (normalmente NaOH).

- 5 La composición líquida que comprende desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede comprender un conservante adecuado. Un conservante adecuado puede seleccionarse de fenol, m-cresol, alcohol bencílico y éster de ácido p-hidroxibenzoico. Un conservante es m-cresol.

- 10 La composición líquida que comprende desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede comprender un agente de tonicidad adecuado puede seleccionarse 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 pueden estar en el intervalo de 100 - 250 mM. La concentración de NaCl puede ser hasta 150 mM. Un agente de tonicidad preferido es glicerol.

- 15 La composición líquida que comprende 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, preferentemente de 1 µg/ml a 5 µg/ml. Preferentemente, la composición líquida comprende L-metionina.

Se describe en el presente documento una combinación farmacéutica para su uso en inducir pérdida de peso en pacientes con diabetes de tipo 2 o/y para prevenir aumento de peso en pacientes con diabetes de tipo 2, comprendiendo dicha combinación

- 20 (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
 (b) una insulina basal o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
 (c) opcionalmente metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 25 Se describe en el presente documento un método de inducción de pérdida de peso en pacientes con diabetes de tipo 2 o/y de prevención de aumento de peso en pacientes con diabetes de tipo 2, comprendiendo dicho método administrar desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con metformina, a un sujeto en necesidad del mismo. En particular, puede administrarse la combinación como se describe en el presente documento. Como se describe en el presente documento, el sujeto puede ser el sujeto definido en el presente documento.

También se describe en el presente documento una combinación farmacéutica para su uso en la prevención de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, comprendiendo dicha combinación

- 30 (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
 (b) una insulina basal o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
 (c) opcionalmente metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En particular, la combinación farmacéutica se usa para la prevención de hipoglucemia sintomática o/y hipoglucemia sintomática grave en un paciente con diabetes mellitus de tipo 2.

- 35 La hipoglucemia es una afección en la que un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 experimenta una concentración de glucosa en plasma de por debajo de 60 mg/dl (o por debajo de 3,3 mmol/l), por debajo de 50 mg/dl, por debajo de 40 mg/dl, o por debajo de 36 mg/dl.

- 40 Por el método como se describe en el presente documento, la hipoglucemia puede reducirse a por debajo del 12 %, por debajo del 11 %, por debajo del 10 %, por debajo del 9 %, por debajo del 8 %, por debajo del 7 %, por debajo del 6 % o por debajo de 5 % de pacientes con diabetes de tipo 2 que reciben la combinación de lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, insulina basal o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y opcionalmente metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como se describe en el presente documento.

- 45 Como se describe en el presente documento, "hipoglucemia sintomática" es una afección asociada a un síntoma clínico que resulta de la hipoglucemia, en la que la concentración de glucosa en plasma está por debajo de 60 mg/dl (o por debajo de 3,3 mmol/l), por debajo de 50 mg/dl, o por debajo de 40 mg/dl. Los síntomas clínicos pueden ser, por ejemplo, sudoración, palpitaciones, hambre, agitación, ansiedad, fatiga, irritabilidad, cefalea, pérdida de concentración, somnolencia, trastornos psiquiátricos, trastornos visuales, defectos sensoriales transitorios, defectos motores transitorios, confusión, convulsiones y coma. En la presente invención, pueden seleccionarse uno o más
 50 síntomas clínicos de la hipoglucemia sintomática, como se indica en el presente documento.

La hipoglucemia sintomática puede asociarse a la rápida recuperación después de la administración oral de hidratos de carbono.

Como se describe en el presente documento, "hipoglucemia sintomática grave" es una afección con un síntoma clínico, como se indica en el presente documento, que resulta de hipoglucemia, en la que la concentración de glucosa en plasma está por debajo de 36 mg/dl (o por debajo de 2,0 mmol/l). La hipoglucemia sintomática grave puede asociarse a alteración neurológica aguda resultante del evento hipoglucémico. En una hipoglucemia sintomática grave, el paciente puede requerir la ayuda de otra persona, si, por ejemplo, el paciente no pudiera tratarse o ayudarse a sí mismo debido a la alteración neurológica aguda. La definición de hipoglucemia sintomática grave puede incluir todos los episodios en los que la alteración neurológica es lo suficientemente grave como para prevenir el auto-tratamiento y como para estimar que el paciente puede llegar a una situación de riesgo de lesionarse a sí mismo o a los demás. La alteración neurológica aguda puede seleccionarse de al menos una de somnolencia, trastornos psiquiátricos, trastornos visuales, defectos sensoriales transitorios, defectos motores transitorios, confusión, convulsiones y coma.

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

También se describe en el presente documento un método de prevención de hipoglucemia en pacientes con diabetes de tipo 2, comprendiendo dicho método administrar desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con una insulina basal o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y opcionalmente con metformina, a un sujeto en necesidad del mismo. En particular, puede administrarse la combinación como se describe en el presente documento. En el método, como se describe en el presente documento, el sujeto puede ser el sujeto definido en el presente documento.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere al uso de la combinación como se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una indicación médica, como se describe en el presente documento. Por ejemplo, la combinación de la presente invención puede usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2, o para el tratamiento de afecciones asociadas a pacientes con diabetes de tipo 2, o para el tratamiento de afecciones asociadas a diabetes de tipo 2, tal como mejora del control glucémico, reducción de la concentración de glucosa en plasma en ayunas, para la mejora del desplazamiento de la glucosa, reducción de la concentración de glucosa en plasma postprandial, mejora del valor de HbA_{1c}, o/y mejora de la tolerancia a la glucosa. En otro ejemplo, la combinación como se describe en el presente documento puede usarse para la fabricación de un medicamento para inducir pérdida de peso en pacientes con diabetes de tipo 2 o/y para prevenir aumento de peso en pacientes con diabetes de tipo 2. En otro ejemplo más, la combinación como se describe en el presente documento puede usarse para la fabricación de un medicamento para prevenir hipoglucemia en pacientes con diabetes de tipo 2. El medicamento puede formularse como se describe en el presente documento. Por ejemplo, el medicamento puede comprender una formulación parenteral de AVE0010 o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, una formulación parenteral de la insulina basal o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una formulación oral opcional de metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos y figuras.

Leyendas de las figuras

Figura 1 - Diseño del estudio

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

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

Figura 4 - Representación del cambio medio en la glucosa en plasma auto-monitorizada (SMPG) de 7 puntos promedio (mmol/l) desde el nivel inicial por visita hasta la Semana 24 y al final del estudio - Población mITT. LOCF = Última observación considerada. Nota: La representación incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta la fecha de la última dosis de la inyección de producto en fase de investigación de doble ciego en o antes de la Visita 12 (Semana 24), o Día 169 si no está disponible la Visita 12 (Semana 24).

Figura 5 - Representación del cambio medio en la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) desde el nivel inicial por visita hasta la Semana 24 y al final del estudio - Población mITT. LOCF = Última observación considerada. Nota: La representación incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 1 día después de la última dosis de la inyección de producto en fase de investigación de doble ciego en o antes de la Visita 12 (Semana 24), o Día 169 si no está disponible la Visita 12 (Semana 24).

Figura 6 - Representación del cambio medio en peso corporal (kg) desde el nivel inicial por visita hasta la Semana 24 y al final del estudio - Población mITT. LOCF = Última observación considerada. Nota: La representación incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 3 días después de la última dosis de la inyección de producto en fase de investigación de doble ciego en o antes de la

5

Figura 7 - Representación del cambio medio en la dosis de insulina basal (U) desde el nivel inicial por visita hasta la Semana 24 y al final del estudio - Población mITT. LOCF = Última observación considerada. Nota: La representación incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta la fecha de la última dosis de la inyección de producto en fase de investigación de doble ciego en o antes de la

10

Figura 8 - Representación del cambio medio en HbA1c (%) desde el nivel inicial por visita y al final del estudio - Población mITT. LOCF = Última observación considerada. EOT = Último valor durante el tratamiento. Nota: El análisis excluyó mediciones obtenidas después de la introducción de medicación de rescate y/o después del cese del tratamiento más 3 días. Para la semana 24 (LOCF), el análisis incluyó mediciones obtenidas hasta 3 días después de la última dosis de la inyección de producto en fase de investigación de doble ciego en o antes de la

15

Figura 9 - Representación del cambio medio en la glucosa en plasma postprandial a las 2 horas (mmol/l) desde el nivel inicial por visita y al final del estudio - Población mITT. LOCF = Última observación considerada. EOT = Último valor durante el tratamiento. Nota: El análisis excluyó mediciones obtenidas después de la introducción de medicación de rescate y/o después del cese del tratamiento. Para la semana 24 (LOCF), el análisis incluyó mediciones obtenidas hasta la fecha de la última dosis de la inyección de producto en fase de investigación de

20

Figura 10 - Representación del cambio medio en la glucosa en plasma auto-monitorizada (SMPG) de 7 puntos promedio (mmol/l) desde el nivel inicial por visita y al final del estudio - Población mITT. LOCF = Última observación considerada. EOT = Último valor durante el tratamiento. Nota: El análisis excluyó mediciones obtenidas después de la introducción de medicación de rescate y/o después del cese del tratamiento. Para la semana 24 (LOCF), el análisis incluyó mediciones obtenidas hasta la fecha de la última dosis de la inyección de producto en fase de investigación de

25

Figura 11 - Representación del cambio medio en la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) desde el nivel inicial por visita y al final del estudio - Población mITT. LOCF = Última observación considerada. EOT = Último valor durante el tratamiento. Nota: El análisis excluyó mediciones obtenidas después de la introducción de medicación de rescate y/o después del cese del tratamiento más 1 día. Para la semana 24 (LOCF), el análisis incluyó mediciones obtenidas hasta 1 día después de la última dosis de la inyección de producto en fase de

30

35

Figura 12 - Representación del cambio medio en peso corporal (kg) desde el nivel inicial por visita y al final del estudio - Población mITT. LOCF = Última observación considerada. EOT = Último valor durante el tratamiento. Nota: El análisis excluyó mediciones obtenidas después de la introducción de medicación de rescate y/o después del cese del tratamiento más 3 días. Para la semana 24 (LOCF), el análisis incluyó mediciones obtenidas hasta 3 días después de la última dosis de la inyección de producto en fase de investigación de

40

Figura 13 - Representación del cambio medio en la dosis de insulina basal (U) desde el nivel inicial por visita y al final del estudio - Población mITT. LOCF = Última observación considerada. EOT = Último valor durante el tratamiento. Nota: El análisis excluyó mediciones obtenidas después de la introducción de medicación de rescate y/o después del cese del tratamiento. Para la semana 24 (LOCF), el análisis incluyó mediciones obtenidas hasta la fecha de la última dosis de la inyección de producto en fase de investigación de

45

Ejemplo

El ejemplo se refiere a un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo, de 2 brazos, de grupos paralelos, multinacional que evalúa la eficacia y seguridad de lixisenatida en comparación con placebo como un tratamiento adicional a la insulina basal en combinación con o sin metformina en pacientes con diabetes de tipo 2.

50

El ejemplo se refiere a un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado por placebo, de 2 brazos, de grupos paralelos, multinacional que evalúa la eficacia y seguridad de lixisenatida en comparación con placebo como un tratamiento adicional a la insulina basal en combinación con o sin metformina en pacientes con diabetes de tipo 2. La duración del estudio mínima aproximada por paciente fue 79 semanas (hasta 3 semanas de selección + tratamiento principal de 24 semanas + extensión variable + 3 días de seguimiento). El estudio se realizó en 111 centros en 15

55

países. El objetivo primario del estudio fue evaluar la eficacia de lixisenatida en el control glucémico en comparación con placebo en términos de reducción de HbA_{1c} (cambio absoluto) durante un periodo de 24 semanas.

Se aleatorizaron un total de 496 pacientes a uno de los dos grupos de tratamiento (329 en el grupo de lixisenatida y 167 en el grupo de placebo) y 495 pacientes aleatorizados se expusieron al producto en fase de investigación (IP).

5 Las características demográficas y del nivel inicial fueron generalmente similares a través de los grupos de tratamiento. Cuatro pacientes (2 en lixisenatida y 2 en placebo) se excluyeron de la población mITT para los análisis de eficacia debido a la falta de datos de eficacia después del nivel inicial. Durante periodo de tratamiento del estudio completo, 115 (35,0 %) pacientes tratados con lixisenatida interrumpieron prematuramente el IP, mientras que 52 (31,1 %) pacientes tratados con placebo interrumpieron el IP. Para ambos grupos de tratamiento, el motivo principal para la interrupción del tratamiento fue "otros motivos" (15,8 % para lixisenatida frente a 13,2 % para placebo) seguido de "acontecimientos adversos" (11,2 % para lixisenatida frente a 7,2 % para placebo).

10 Los análisis de eficacia se basan en el tratamiento de 24 semanas: Los cambios medios por mínimos cuadrados (LS) desde el nivel inicial hasta la Semana 24 en HbA_{1c} fueron -0,74 % para el grupo de lixisenatida y -0,38 % para el grupo de placebo (diferencia media LS frente a placebo = -0,36 %; valor de p = 0,0002). Un total de 86 pacientes (28,3 %) en el grupo de lixisenatida alcanzaron HbA_{1c}<7 % en la Semana 24 en comparación con 19 pacientes (12,0 %) en el grupo de placebo, y 44 (14,5 %) pacientes tratados con lixisenatida tuvieron HbA_{1c} ≤6,5 % en comparación con 6 (3,8 %) pacientes tratados con placebo. El análisis de respondedores a HbA_{1c} (HbA_{1c} ≤6,5 o <7 % en la Semana 24) usando el método de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) mostró una diferencia de tratamiento significativa frente al placebo para el grupo de lixisenatida en la Semana 24 (valor de p=0,0003 y valor de p <0,0001, respectivamente).

15 El tratamiento con lixisenatida también mejoró el control glucémico postprandial como se muestra por los resultados para la evaluación de la glucosa en plasma postprandial a las 2 horas (PPG) y del desplazamiento de la glucosa. Se demostró una mejora estadísticamente significativa en PPG después de una comida de prueba en el grupo de lixisenatida, en comparación con el grupo de placebo con una diferencia media LS de -3,81 mmol/l (valor de p <0,0001). Además, el tratamiento con lixisenatida demostró una mejora estadísticamente significativa en el promedio de el perfil de glucosa en plasma auto-monitorizada de 7 puntos (SMPG) (diferencia media LS de -0,88 mmol/l; valor de p <0,0001) en comparación con el grupo de placebo. Para la glucosa en plasma en ayunas, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento (diferencia media LS frente a placebo = -0,08 mmol/l; valor de p =0,7579). Los pacientes tratados con lixisenatida mostraron una disminución estadísticamente significativa en el peso corporal (diferencia media LS de -1,28 kg; valor de p <0,0001) en comparación con el grupo de placebo sin un ajuste para multiplicidad. Un total de 30 pacientes (12 [7,3 %] en el grupo de placebo y 18 [5,5 %] en el grupo de lixisenatida) recibieron una terapia de rescate. Aunque se logra un mejor control glucémico, los pacientes tratados con lixisenatida también mostraron una disminución estadísticamente significativa en la dosis de insulina basal diaria en comparación con los pacientes tratados con placebo (diferencia media LS de -3,69 U, valor de p =0,0120).

20 Los análisis de seguridad se basan en el tratamiento del estudio completo: La lixisenatida fue bien tolerada. Las proporciones de los pacientes con acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) fueron generalmente comparables entre los dos grupos de tratamiento (87,5 % en el grupo de lixisenatida frente al 85,6 % en el grupo de placebo). Dos pacientes en el grupo de lixisenatida y dos pacientes en el grupo de placebo tuvieron TEAE que condujeron a la muerte. El número de pacientes con TEAE graves fue 46 (14,0 %) en el grupo de lixisenatida y 17 (10,2 %) en el grupo de placebo. Ciento treinta y ocho (42,1 %) pacientes tratados con lixisenatida tuvieron acontecimientos hipoglucémicos sintomáticos como se define en el protocolo durante el periodo durante el tratamiento, mientras que 65 (38,9 %) pacientes en el grupo de placebo informaron hipoglucemia sintomática. Aparte de la hipoglucemia, el TEAE más frecuentemente informado fue náuseas (29,3 %) para el grupo de lixisenatida y nasofaringitis (12,6 %) para el grupo de placebo. Siete pacientes en el grupo de lixisenatida (2,1 %) y 1 paciente en el grupo de placebo (0,6 %) experimentaron hipoglucemia sintomática grave por la definición del protocolo. Un total de 11 pacientes (8 [2,4 %] pacientes tratados con lixisenatida y 3 [1,8 %] pacientes tratados con placebo) informaron 11 TEAE adjudicados como una reacción alérgica por el Comité de evaluación de reacciones alérgicas (ARAC), y tres de estos acontecimientos (2 acontecimientos de reacción anafiláctica en el grupo de lixisenatida y 1 angioedema en el grupo de placebo) fueron adjudicados como posiblemente relacionados con el IP. Un paciente tratado con lixisenatida informó un acontecimiento de pancreatitis, que se evaluó como una pancreatitis recurrente y no relacionada con el IP por el investigador.

1 OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO PRIMARIO

55 El objetivo primario de este estudio fue evaluar la eficacia de lixisenatida en el control glucémico en comparación con placebo como un tratamiento adicional a la insulina basal en pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con insulina basal en términos de reducción de HbA_{1c} absoluta durante un periodo de 24 semanas.

1.2 OBJETIVO(S) SECUNDARIO(S)

Los objetivos secundarios de este estudio fueron:

Evaluar los efectos de lixisenatida sobre:

- Peso corporal,
- 5 • Glucosa en plasma postprandial a las 2 horas después de la prueba de exposición a comida normalizada,
- Porcentaje de pacientes que alcanzan HbA_{1c} <7 %,
- Porcentaje de pacientes que alcanzan HbA_{1c} ≤6,5 %,
- Glucosa en plasma en ayunas (FPG),
- Cambio en los perfiles de glucosa en plasma auto-monitorizada de 7 puntos (SMPG),
- 10 • Cambio en la dosis de insulina basal y de insulina total.

Evaluar la seguridad y tolerabilidad de lixisenatida.

Evaluar la PK de lixisenatida.

Evaluar el desarrollo de anticuerpos anti-lixisenatida.

2 DISEÑO DEL ENSAYO

15 Fue un estudio de doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo, de 2 brazos, de grupos paralelos, multinacional con una relación de aleatorización 2:1 no equilibrada. El estudio fue de doble ciego con respecto a los tratamientos activos y de placebo. El volumen de fármaco del estudio (es decir, dosis de fármaco activo o placebo de correspondencia) no se cegó.

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

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

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

3 CRITERIOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS DE VALORACIÓN CLAVE

3.1 CRITERIO PRIMARIO DE VALORACIÓN

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

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

3.2 CRITERIOS SECUNDARIOS DE VALORACIÓN

3.2.1 Criterios de valoración de la eficacia

Para las variables secundarias de eficacia, se aplicó el mismo procedimiento para manipular evaluación no disponible/interrupción temprana que para la variable primaria.

Variables continuas

- Cambio en la glucosa en plasma postprandial a las 2 horas (mmol/l) después de una comida normalizada desde el nivel inicial hasta la Semana 24
- 5 • Cambio en los perfiles de SMPG de 7 puntos (mmol/l) (es decir, el promedio y cada momento de tiempo de los 7 puntos) desde el nivel inicial hasta la Semana 24;
- Cambio en FPG (mmol/l) desde el nivel inicial hasta la Semana 24
- Cambio en el peso corporal (kg) desde el nivel inicial hasta la Semana 24
- 10 • Cambio en el desplazamiento de la glucosa (glucosa en plasma postprandial a las 2 horas - glucosa en plasma 30 minutos antes de la prueba de comida antes de la administración del fármaco en estudio) (mmol/l) después de la prueba de exposición a comida normalizada desde el nivel inicial hasta la Semana 24;
- Cambio en la dosis de insulina basal diaria (U) y la dosis de insulina total (U) desde el nivel inicial hasta la Semana 24.

Variables categóricas

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

20 **3.2.2 Criterios de valoración de seguridad**

El análisis de seguridad se basó en los TEAE informados y otra información de seguridad que incluía hipoglucemia sintomática e hipoglucemia sintomática grave, tolerabilidad local en el sitio de inyección, acontecimientos alérgicos (como se adjudicaron por ARAC), sospecha de pancreatitis, elevada calcitonina, constantes vitales, ECG de 12 derivaciones y pruebas de laboratorio.

- 25 También se recogieron los acontecimientos cardiovasculares importantes y se enviaron para adjudicación por un Comité de adjudicación cardiovascular (CAC). Los acontecimientos adjudicados y confirmados por CAC de este estudio y otros estudios de fase 3 de lixisenatida se reunirán según sea necesario para los análisis y se resumirán en un informe separado basado en el plan de análisis estadístico para la evaluación cardiovascular global de la lixisenatida. KRM/CSR no presentarán el resumen de los acontecimientos CV adjudicados y confirmados de este estudio.

30 **4 SUPOSICIONES DEL CÁLCULO DE TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se realizaron cálculos del tamaño de muestra/potencia basándose en la variable primaria, cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 24 en HbA_{1c}.

- 35 Se esperó que trescientos pacientes en el tratamiento de lixisenatida y 150 en el brazo de tratamiento de placebo proporcionaran una potencia del 96 % (o 86 %) para detectar diferencias del 0,5 % (o 0,4 %) en el cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 24 en HbA_{1c} entre lixisenatida y placebo, suponiendo que la desviación estándar (DE) común era 1,3 % con una prueba bilateral al nivel de significancia del 5 %.

5 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

5.1 POBLACIONES DE ANÁLISIS

- 40 La población mITT consiste en todos los pacientes que se aleatorizaron, recibieron al menos una dosis de IP de doble ciego y tuvieron tanto una evaluación del nivel inicial como al menos una evaluación después del nivel inicial de cualquier variable primaria o secundaria de eficacia, independientemente del cumplimiento con el protocolo y procedimientos del estudio.

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

5.2 ANÁLISIS PRIMARIO DE EFICACIA

5 Se analizó la variable primaria de eficacia (cambio en HbA_{1c} desde el nivel inicial hasta la Semana 24) usando un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con tratamiento, estratos de aleatorización de HbA_{1c} de selección (<8,0, ≥8,0 %), estratos de aleatorización de uso de metformina en la selección (Sí, No) y país como efectos fijos y usando el valor del nivel inicial como covariable. Se estimaron la diferencia entre lixisenatida y placebo y el intervalo de confianza del 95 % bilateral, además del valor de p, dentro del marco de ANCOVA.

Se usó el procedimiento de LOCF tomando la última medición disponible de HbA_{1c} durante el tratamiento después del nivel inicial (antes del inicio de la nueva medicación en el caso de terapia de rescate) como el valor de HbA_{1c} en la Semana 24.

10 Se realizó el análisis primario de la variable primaria de eficacia basándose en la población mITT y las mediciones obtenidas durante el periodo durante el tratamiento de doble ciego de 24 semanas principal para las variables de eficacia. El periodo durante el tratamiento de doble ciego de 24 semanas principal para las variables de eficacia, excepto aquellas de la prueba de exposición a comida, SMPG de 7 puntos, dosis de insulina basal e insulina total, se definió como el tiempo desde la primera dosis del IP de doble ciego hasta 3 días (excepto para FPG por el laboratorio central, que fue hasta 1 día) después de la última dosis de la inyección de IP de doble ciego en o antes de V12/visita de la Semana 24 (o D169 si no estaba disponible V12/visita de la Semana 24), o hasta la introducción de la terapia de rescate, cualquiera que fuera antes. El periodo durante el tratamiento de doble ciego de 24 semanas principal para las variables de eficacia desde la prueba de exposición a comida incluyendo PPG a las 2 horas y el desplazamiento de la glucosa, SMPG de 7 puntos, la dosis de insulina basal e insulina total se definió como el tiempo desde la primera dosis del IP de doble ciego hasta la fecha de la última dosis de la inyección de IP de doble ciego en o antes de V12/visita de la Semana 24 (o D169 si no estaba disponible V12/visita de la Semana 24), o hasta la introducción de la terapia de rescate, cualquiera que fuera antes.

5.3 ANÁLISIS SECUNDARIO DE EFICACIA

25 Una vez la variable primaria fue estadísticamente significativa a $\alpha=0,05$, se realizó el procedimiento de prueba para probar las siguientes variables secundarias de eficacia por el siguiente orden priorizado. Las pruebas se detienen tan pronto como se encontró un criterio de valoración no estadísticamente significativo a $\alpha=0,05$.

1. Cambio en la glucosa en plasma postprandial a las 2 horas (mmol/l) después de una prueba de comida normalizada desde el nivel inicial hasta la Semana 24,
2. Cambio en el promedio de SMPG de 7 puntos desde el nivel inicial hasta la Semana 24,
- 30 3. Cambio en FPG (mmol/l) desde el nivel inicial hasta la Semana 24,
4. Cambio en el peso corporal (kg) desde el nivel inicial hasta la Semana 24,
5. Porcentaje de pacientes que requieren terapia de rescate durante el periodo de tratamiento de doble ciego de 24 semanas principal.

35 No se hará ajuste de multiplicidad en las otras variables secundarias de eficacia que no se han mencionado anteriormente.

Se analizaron todas las variables secundarias de eficacia continuas en la Semana 24 como se describe en la Sección 3.2.1 usando el enfoque similar y modelo de ANCOVA como se han descrito anteriormente para el análisis primario del criterio primario de valoración de la eficacia. Se proporcionaron estimaciones de la diferencia media del tratamiento entre lixisenatida y placebo e intervalos de confianza del 95 % bilaterales.

40 Se analizaron las siguientes variables categóricas secundarias de eficacia en la Semana 24 usando un método de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado en los estratos de aleatorización (HbA_{1c} de selección [<8,0, ≥8 %] y el uso de metformina en la selección [Sí, No]):

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

Se presentan el número y porcentaje de pacientes con ≥5 % de pérdida de peso desde el nivel inicial en la Semana 24 mediante grupos de tratamiento.

50 Todos los criterios secundarios de valoración al final de tratamiento fueron solo evaluados por estadística descriptiva (media, desviación estándar, mediana e intervalos proporcionados en CSR).

5.4 ANÁLISIS DE SEGURIDAD

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

Además, los análisis de seguridad para el **periodo de tratamiento de doble ciego de 24 semanas** se resumirán en CSR.

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

6 RESULTADOS

6.1 PACIENTES DEL ESTUDIO

6.1.1 Responsabilidad de los pacientes

El estudio se realizó en 111 centros en 15 países (Brasil, Canadá, Chile, Egipto, Francia, Alemania, India, Italia, Corea, México, Puerto Rico, Federación Rusa, Turquía, Reino Unido y Estados Unidos). Se seleccionaron un total de 879 pacientes y 496 se aleatorizaron a uno de los dos grupos de tratamiento. El motivo principal del fallo de la selección fue un valor de HbA_{1c} en la visita de selección fuera del intervalo definido por el protocolo (205 [23,3 %] de los 879 pacientes seleccionados).

De los 496 paciente aleatorizados, 495 se expusieron al IP. Un paciente del grupo de lixisenatida no se expuso al IP. Cuatro pacientes (2 en el grupo de lixisenatida y 2 en el grupo de placebo) se excluyeron de la población mITT para los análisis de eficacia debido a la falta de datos de eficacia después del nivel inicial. La Tabla 1 proporciona el número de pacientes incluidos en cada población de análisis.

Tabla 1 Poblaciones de análisis - Población aleatorizada

	Placebo	Lixisenatida	Todos
Población aleatorizada	167 (100 %)	329 (100 %)	496 (100 %)
Población de eficacia			
Con intención de tratar modificada (mITT)	165 (98,8 %)	326 (99,1 %)	491 (99,0 %)
Población de seguridad	167 (100 %)	328 (99,1 %)	495 (99,8 %)

Nota: Los pacientes de seguridad están tabulados según el tratamiento en realidad recibido (como se trataron).

Para las poblaciones de eficacia, los pacientes están tabulados según su tratamiento aleatorizado (como se aleatorizaron).

6.1.2 Disposición del estudio

La Tabla 2 proporciona el resumen de la disposición de pacientes para cada grupo de tratamiento.

Durante el periodo de tratamiento del estudio completo, 115 (35,0 %) pacientes tratados con lixisenatida interrumpieron prematuramente el IP, mientras que 52 (31,1 %) pacientes tratados con placebo interrumpieron el IP. Para ambos grupos de tratamiento, el motivo principal para la interrupción del tratamiento fue "otros motivos" (52 pacientes [15,8 %] para lixisenatida y 22 pacientes [13,2 %] para placebo), siendo principalmente motivos personales tales como cambio de ciudad, trabajo perdido, cuestiones familiares o demasiado ocupados como para comprometerse a los programas de visita, seguido de "acontecimientos adversos" (37 pacientes [11,2 %] que incluyen 2 no TEAE para lixisenatida frente a 12 pacientes [7,2 %] para placebo).

Para el periodo de tratamiento principal de 24 semanas, 53 (16,1 %) pacientes en el grupo de lixisenatida y 20 (12,0 %) en placebo interrumpieron prematuramente el IP siendo el motivo principal acontecimientos adversos (26 pacientes, 7,9 %) para el grupo de lixisenatida y "otros" (8 pacientes, 4,8 %) para el grupo de placebo. El tiempo

hasta el inicio de la interrupción del tratamiento debido a cualquier motivo para el periodo de tratamiento global se representa en la Figura 2. Se observó una tasa de interrupción más alta para el grupo de lixisenatida.

Tabla 2 Disposición de pacientes - Población aleatorizada

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=329)
Aleatorizados y tratados	167 (100 %)	328 (99,7 %)
No completaron el tratamiento del estudio de doble ciego de 24 semanas	20 (12,0 %)	53 (16,1 %)
Petición del sujeto de interrupción del tratamiento de 24 semanas	15 (9,0 %)	46 (14,0 %)
Motivo para la interrupción del tratamiento de 24 semanas	20 (12,0 %)	53 (16,1 %)
Acontecimiento adverso	4 (2,4 %)	26 (7,9 %)
Falta de eficacia	3 (1,8 %)	3 (0,9 %)
Mal cumplimiento del protocolo	4 (2,4 %)	6 (1,8 %)
Pérdida para el seguimiento	1 (0,6 %)	0
Otros	8 (4,8 %)	18 (5,5 %)
No completaron el tratamiento del estudio de doble ciego	52 (31,1 %)	115 (35,0 %)
Petición del sujeto de interrupción del tratamiento	41 (24,6 %)	93 (28,3 %)
Motivo para la interrupción del tratamiento del estudio	52 (31,1 %)	115 (35,0 %)
Acontecimiento adverso	12 (7,2 %)	37 (11,2 %)
Falta de eficacia	11 (6,6 %)	11 (3,3 %)
Mal cumplimiento del protocolo	6 (3,6 %)	13 (4,0 %)
Pérdida para el seguimiento	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
Otros	22 (13,2 %)	52 (15,8 %)
Estado en el último contacto del estudio	167 (100 %)	329 (100 %)
Vivo	163 (97,6 %)	320 (97,3 %)
Pérdida para el seguimiento	2 (1,2 %)	6 (1,8 %)
Muerto	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)

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

5 6.1.3 Características demográficas y del nivel inicial

Las características demográficas y del nivel inicial de los pacientes fueron generalmente similares entre los dos grupos de tratamiento para la población de seguridad (Tabla 3). La mediana de la edad de la población del estudio fue 58,0 años. La mayoría de los pacientes fueron caucásicos (77,6 %). El grupo de lixisenatida tuvo más pacientes

femeninos en porcentaje (55,5 % de mujeres y 44,5 % de hombres) que el grupo de placebo (50,9 % de mujeres y 49,1 % de hombres).

Tabla 3 Características demográficas y de pacientes en la selección o nivel inicial - Población de seguridad

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)	Todos (N=495)
Edad (años)			
Número	167	328	495
Media (DE)	56,9 (9,8)	57,4(9,5)	57,2 (9,6)
Mediana	57,0	58,0	58,0
Mín : Máx	29 : 81	34:80	29:81
Grupo de edad (años) [n (%)]			
Número	167	328	495
< 50	38 (22,8 %)	64 (19,5 %)	102 (20,6 %)
≥50 a < 65	93 (55,7 %)	194 (59,1 %)	287 (58,0 %)
≥65 a < 75	32 (19,2 %)	61 (18,6 %)	93 (18,8 %)
≥75	4 (2,4 %)	9 (2,7 %)	13 (2,6 %)
Sexo [n (%)]			
Número	167	328	495
Masculino	82 (49,1 %)	146 (44,5 %)	228 (46,1 %)
Femenino	85 (50,9 %)	182 (55,5 %)	267 (53,9 %)
Raza [n (%)]			
Número	167	328	495
Caucásicos/blancos	130 (77,8 %)	254 (77,4 %)	384 (77,6 %)
Negros	6 (3,6 %)	14 (4,3 %)	20 (4,0 %)
Asiáticos/orientales	30 (18,0 %)	53 (16,2 %)	83 (16,8 %)
Otros	1 (0,6 %)	7 (2,1 %)	8 (1,6 %)
Etnia [n (%)]			
Número	167	328	495
Hispana	40 (24,0 %)	94 (28,7 %)	134(27,1 %)
No hispana	127 (76,0 %)	234 (71,3 %)	361 (72,9 %)
HbA1c de selección (%)			
Número	167	328	495
Media (DE)	8,46 (0,81)	8,49 (0,83)	8,48 (0,82)

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)	Todos (N=495)
Mediana	8,50	8,50	8,50
Mín : Máx	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0
Estratos de aleatorización de HbA1c de selección (%) [n (%)]			
Número	167	328	495
<8	51 (30,5 %)	98 (29,9 %)	149 (30,1 %)
≥8	116 (69,5 %)	230 (70,1 %)	346 (69,9 %)
Estratos de aleatorización del uso de metformina en la selección [n (%)]			
Número	167	328	495
Sí	131 (78,4 %)	259 (79,0 %)	390 (78,8 %)
No	36 (21,6 %)	69 (21,0 %)	105 (21,2 %)
IMC del nivel inicial (kg/m ²)			
Número	167	328	495
Media (DE)	32,56 (6,32)	31,91 (6,17)	32,13 (6,22)
Mediana	32,33	31,23	31,35
Mín : Máx	20,1 : 58,4	20,7 : 64,4	20,1 : 64,4
Categorías de IMC del nivel inicial (kg/m ²) [n (%)]			
Número	167	328	495
<30	61 (36,5 %)	137 (41,8 %)	198 (40,0 %)
≥30	106 (63,5 %)	191 (58,2 %)	297 (60,0 %)

IMC = Índice de masa corporal.

Las características de la enfermedad que incluyen la historia diabética fueron generalmente comparables entre los dos grupos de tratamiento (Tabla 4). Un paciente tratado con placebo (N.º 840608010) tuvo diabetes de tipo 1 y se retiró del estudio poco después de la identificación del diagnóstico.

- 5 La duración media del tratamiento con insulina basal para la población del estudio fue 3,11 años (Tabla 5). La mayoría de los pacientes tomaron tanto análogos de insulina de acción prolongada (glargina 50,1 %, detemir 8,7 %) como NPH (40,0 %) durante la selección y continuaron en el periodo de tratamiento del estudio, tomando algunas excepciones (1,6 %) en su lugar insulina pre-mezclada. Ocho pacientes (5 en lixisenatida y 3 en placebo) tomaron insulina pre-mezclada en la selección y continuaron en el estudio. Dos pacientes tratados con placebo tomaron dos tipos de insulina (una en mezcla de detemir + glargina y otra en NPH + Novolin 70/30) durante la selección y continuaron en el estudio. Todo el uso de insulina incluyendo la insulina pre-mezclada se presenta en la Tabla 5.

- 15 Trescientos noventa y dos pacientes (79,2 %) estaban con metformina en la visita de selección con una proporción de uso similar en los dos grupos de tratamiento (lixisenatida 79,6 % y placebo 78,4 %, (Tabla 6). Hubo dos discrepancias en el número de pacientes entre los "estratos de aleatorización de uso de metformina en la selección" y el "uso de metformina en la selección" real debido a los errores de los estratos de aleatorización.

Tabla 4 Características de la enfermedad en la selección o nivel inicial - Población de seguridad

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)	Todos (N=495)
Duración de la diabetes (años)			
Número	167	328	495
Media (DE)	12,43 (6,33)	12,48 (7,04)	12,46 (6,80)
Mediana	11,39	11,43	11,39
Mín : Máx	2,3 : 34,8	1,0:41,6	1,0 : 41,6
Edad en la aparición de la diabetes de tipo 2 (años)			
Número	167	328	495
Media (DE)	44,55 (9,16)	44,85 (9,08)	44,75 (9,10)
Mediana	45,00	45,00	45,00
Mín : Máx	15,0 : 72,0	18,0 : 68,0	15,0 : 72,0
Historia de diabetes gestacional [n (%)]			
Número (Femenino)	85	182	267
Sí (Femenino)	6(7,1 %)	19 (10,4 %)	25(9,4 %)
No (Femenino)	79 (92,9 %)	163 (89,6 %)	242 (90,6 %)
Uso previo de agonista de receptores de GLP-1 [n (%)]			
Número	167	328	495
Sí	6 (3,6 %)	7 (2,1 %)	13 (2,6 %)
No	161 (96,4 %)	321 (97,9 %)	482 (97,4 %)
Retinopatía diabética [n (%)]			
Número	167	328	495
Sí	33 (19,8 %)	66 (20,1 %)	99 (20,0 %)
No	132 (79,0 %)	251 (76,5 %)	383 (77,4 %)
Desconocido	2 (1,2 %)	11 (3,4 %)	13 (2,6 %)
Neuropatía diabética sensorial o motora [n (%)]			
Número	167	328	495
Sí	50 (29,9 %)	99 (30,2 %)	149 (30,1 %)
No	116 (69,5 %)	225 (68,6 %)	341 (68,9 %)
Desconocido	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)	5 (1,0 %)

ES 2 614 287 T3

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)	Todos (N=495)
Neuropatía diabética autónoma [n (%)]			
Número	167	328	495
Sí	9 (5,4 %)	8 (2,4 %)	17 (3,4 %)
No	156 (93,4 %)	314 (95,7 %)	470 (94,9 %)
Desconocido	2 (1,2 %)	6 (1,8 %)	8 (1,6 %)
Nefropatía diabética [n (%)]			
Número	167	328	495
Sí	15 (9,0 %)	31 (9,5 %)	46 (9,3 %)
Microalbuminuria	6 (3,6 %)	21 (6,4 %)	27 (5,5 %)
Proteinuria abierta	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)	3 (0,6 %)
Función renal alterada	3 (1,8 %)	1 (0,3 %)	4 (0,8 %)
Diálisis o trasplante	0	0	0
No	150 (89,8 %)	291 (88,7 %)	441 (89,1 %)
Desconocido	2 (1,2 %)	6 (1,8 %)	8 (1,6 %)
Albuminuria categorizada en la aleatorización [n (%)]			
Número	36	56	92
<3 mg/l (No informable)	3 (8,3 %)	5 (8,9 %)	8 (8,7 %)
≥3 mg/l (Informable)	33 (91,7 %)	51 (91,1 %)	84 (91,3 %)
<20 mg/l	17 (47,2 %)	26 (46,4 %)	43 (46,7 %)
≥20 - <200 mg/l	10 (27,8 %)	19 (33,9 %)	29 (31,5 %)
≥200 mg/l	6 (16,7 %)	6 (10,7 %)	12 (13,0 %)
Eliminación de creatinina en la selección (ml/min)			
Número	167	326	493
Media (DE)	119,16 (45,81)	118,05 (45,05)	118,43 (45,27)
Mediana	108,66	109,13	109,03
Mín : Máx	22,8 : 329,6	32,4 : 358,2	22,8 : 358,2
Categorías de eliminación de creatinina en la selección [n (%)]			
Número	167	326	493
<30 ml/min (insuficiencia renal grave)	1 (0,6 %)	0	1 (0,2 %)
≥30 - <50 ml/min (insuficiencia renal moderada)	2 (1,2 %)	4 (1,2 %)	6 (1,2 %)
≥50 - ≤80 ml/min (insuficiencia renal leve)	22 (13,2 %)	51 (15,6 %)	73 (14,8 %)

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)	Todos (N=495)
>80 ml/min (sin insuficiencia renal)	142 (85,0 %)	271 (83,1 %)	413 (83,8 %)

GLP-1= Péptido 1 similar al glucagón.

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

Tabla 5 Historia de diabetes - Insulina basal en la selección - Población de seguridad

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)	Todos (N=495)
Duración del tratamiento con insulina basal (años)			
Número	167	328	495
Media (DE)	3,20 (3,96)	3,06(3,37)	3,11 (3,57)
Mediana	1,67	1,80	1,75
Mín : Máx	0,2 : 21,4	0,2 : 20,4	0,2 : 21,4
Insulina en la selección			
Número	167	328	495
Glargina	83 (49,7 %)	165 (50,3 %)	248 (50,1 %)
Detemir	19 (11,4 %)	24 (7,3 %)	43 (8,7 %)
NPH ¹	64 (38,3 %)	134 (40,9 %)	198 (40,0 %)
Lenta	0	0	0
Ultralenta	0	0	0
Premezcla (insulina mezclada) ^{2,3}	3 (1,8 %)	5 (1,5 %)	8 (1,6 %)
Pauta en la selección			
Número	167	328	495
Mañana	25 (15,0 %)	54 (16,5 %)	79 (16,0 %)
Noche	67 (40,1 %)	137(41,8 %)	204 (41,2 %)
Mañana y noche	75 (44,9 %)	137 (41,8 %)	212 (42,8 %)
Dosis diaria en la selección			
Total			
Número	167	328	495
Media (DE)	57,55 (34,72)	53,95 (34,08)	55,16 (34,31)
Mediana	46,00	42,00	44,00
Mín : Máx	0,0 : 200,0	0,0 ⁴ : 400,0	0,0 ⁴ : 400,0

Glargina

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)	Todos (N=495)
Número	83	165	248
Media (DE)	61,60 (36,77)	56,53 (39,47)	58,23 (38,59)
Mediana	48,00	43,00	45,00
Mín : Máx	30,0: 190,0	0,0: 400,0	0,0 : 400,0
Detemir			
Número	19	24	43
Media (DE)	72,53 (49,52)	57,29 (37,75)	64,02 (43,47)
Mediana	60,00	40,00	44,00
Mín : Máx	30,0 : 200,0	25,0 : 150,0	25,0 : 200,0
NPH ¹			
Número	64	134	198
Media (DE)	45,78 (16,83)	47,42 (19,92)	46,89 (18,95)
Mediana	40,00	40,00	40,00
Mín : Máx	30,0: 100,0	20,0 : 140,0	20,0: 140,0
Premezcla (insulina mezclada) ^{2,3}			
Número		5	8
Media (DE)	63,33 (65,06)	127,60 (33,81)	103,50 (54,49)
Mediana	60,00	110,00	106,00
Mín : Máx	0,0: 130,0	100,0: 176,0	0,0: 176,0

¹ NPH incluyó inyección de insulina isófana y de insulina humana, isófana.

² Desviación del protocolo.

³ La insulina premezclada incluyó mezcla de Novolin 70/30 y mezcla de Humalog 75/25.

⁴ Dos pacientes (840612006 lixisenatida y 630625001 placebo) no tomaron su insulina basal en la fecha de selección.

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

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)	Todos (N=495)
Uso de metformina en la selección [n (%)]			
Número	167	328	495
Sí	131 (78,4 %)	261 (79,6 %)	392 (79,2 %)
No	36 (21,6 %)	67 (20,4 %)	103 (20,8 %)

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)	Todos (N=495)
Duración del tratamiento con metformina (años)			
Número	131	260	391
Media (DE)	6,47 (4,89)	7,01 (5,94)	6,83 (5,61)
Mediana	4,84	5,74	5,40
Mín : Máx	0,3 : 23,1	0,1 : 29,5	0,1 : 29,5
Dosis diaria de metformina en el nivel inicial (mg)			
Número	131	261	392
Media (DE)	2008,02 (441,88)	1961,02 (459,07)	1976,72 (453,38)
Mediana	2000,00	2000,00	2000,00
Mín : Máx	1000,0 : 3000,0	850,0 : 4200,0	850,0 : 4200,0
Dosis diaria categorizada de metformina en el nivel inicial (mg) [n (%)]			
Número	131	261	392
<1500	2 (1,5 %)	9 (3,4 %)	11 (2,8 %)
≥1500 - <2500	98 (74,8 %)	203 (77,8 %)	301 (76,8 %)
≥2500 - <3000	22 (16,8 %)	32 (12,3 %)	54 (13,8 %)
≥3000	9 (6,9 %)	17 (6,5 %)	26 (6,6 %)

Las variables de eficacia del nivel inicial que incluyeron HbA_{1c} fueron generalmente comparables entre dos grupos de tratamiento para la población de seguridad (Tabla 7).

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

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)	Todos (N=495)
HbA_{1c} (%)			
Número	167	328	495
Media (DE)	8,37 (0,84)	8,42 (0,88)	8,40 (0,87)
Mediana	8,40	8,40	8,40
Mín : Máx	6,7 : 10,5	6,0 : 10,8	6,0 : 10,8
Peso (kg)			
Número	167	328	495
Media (DE)	88,94 (20,84)	87,10 (20,01)	87,72 (20,29)
Mediana	86,00	84,95	85,40

ES 2 614 287 T3

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)	Todos (N=495)
Mín : Máx	50,2 : 160,5	46,5 : 157,8	46,5 : 160,5
FPG (mmol/l)			
Número	167	328	495
Media (DE)	8,05 (2,65)	8,13 (2,83)	8,10 (2,76)
Mediana	7,60	7,90	7,80
Mín : Máx	2,6 : 15,5	2,5 : 23,9	2,5 : 23,9
Glucosa en plasma postprandial a las 2 horas (mmol/l)			
Número	153	302	455
Media (DE)	16,11 (3,86)	16,47 (4,30)	16,35 (4,15)
Mediana	16,10	16,40	16,30
Mín : Máx	4,5:27,1	5,6 : 29,3	4,5 : 29,3
Desplazamiento de la glucosa (mmol/l)			
Número	153	301	454
Media (DE)	7,32 (3,43)	7,59 (3,60)	7,50 (3,54)
Mediana	7,20	7,70	7,50
Mín : Máx	-4,7:15,5	-1,9 : 17,8	-4,7 : 17,8
SMPG de 7 puntos promedio (mmol/l)			
Número	155	301	456
Media (DE)	10,58 (2,69)	10,76 (2,61)	10,70 (2,64)
Mediana	10,16	10,53	10,45
Mín : Máx	6,8 : 23,4	5,3 : 21,4	5,3 : 23,4
Dosis de insulina basal (U)			
Número	167	328	495
Media (DE)	57,73 (34,54)	53,43 (33,89)	54,88 (34,14)
Mediana	46,00	41,00	42,00
Mín : Máx	30,0 : 200,0	20,0 : 400,0	20,0 : 400,0
Dosis de insulina total (U)			
Número	167	328	495
Media (DE)	57,73 (34,54)	53,43 (33,89)	54,88 (34,14)

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)	Todos (N=495)
Mediana	46,00	41,00	42,00
Mín : Máx	30,0 : 200,0	20,0 : 400,0	20,0 : 400,0

FPG = Glucosa en plasma en ayunas.

SMPG = Glucosa en sangre auto-monitorizada.

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

6.1.4 Dosificación y duración

La exposición al tratamiento promedio fue 491,5 días (70,2 semanas) para el grupo de lixisenatida y 510,4 días (72,9 semanas) para el grupo de placebo (Tabla 8). De los 495 pacientes, 270 (82,3 %) pacientes en el grupo de lixisenatida y 146 (87,4 %) pacientes en el grupo de placebo recibieron al menos 169 días (24 semanas) de tratamiento; además, 171 (52,1 %) pacientes en el grupo de lixisenatida y 89 (53,3 %) pacientes en el grupo de placebo tuvieron al menos 547 días (18 meses) de tratamiento. Seis pacientes (3 para lixisenatida y 3 para placebo) tuvieron una última fecha de administración no disponible; de ellos, tres se perdieron para el seguimiento (2 para lixisenatida y 1 para placebo) y, por tanto, sus duraciones del tratamiento se establecieron como no disponibles siguiendo el convenio de manipulación de datos de SAP.

Para el grupo de lixisenatida, 286 (87,2 %) pacientes estuvieron en la dosis diaria total diana de 20 µg tanto al final del periodo de tratamiento de doble ciego de 24 semanas como al final del tratamiento de doble ciego completo (Tablas 9 y 10). Para el grupo de placebo, 161 (96,4 %) pacientes y 162 (97,0 %) pacientes estuvieron en la dosis diaria total diana de 20 µg al final del periodo de tratamiento de doble ciego de 24 semanas y al final del tratamiento de doble ciego completo, respectivamente (Tablas 9 y 10).

Tabla 8 Exposición - Población de seguridad

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Duración acumulada de la exposición al tratamiento (años-paciente)	229,2	437,4
Duración del tratamiento del estudio (días)		
Número	164	325
Media (DE)	510,4 (210,6)	491,5 (233,9)
Mediana	559,0	560,0
Mín : Máx	1:817	1:875
Duración del tratamiento del estudio por categoría [n (%)]		
Duración no disponible	3 (1,8 %)	3 (0,9 %)
1-14 días	3 (1,8 %)	12 (3,7 %)
15-28 días	3 (1,8 %)	9 (2,7 %)
29-56 días	4 (2,4 %)	9 (2,7 %)
57-84 días	3 (1,8 %)	9 (2,7 %)
85-168 días	5 (3,0 %)	16 (4,9 %)
169-364 días	11 (6,6 %)	25 (7,6 %)
365-546 días	46 (27,5 %)	74 (22,6 %)

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
547-728 días	72 (43,1 %)	137 (41,8 %)
>728 días	17 (10,2 %)	34 (10,4 %)
Duración acumulada del tratamiento del estudio por categoría [n (%)]		
Duración no disponible	3 (1,8 %)	3 (0,9 %)
≥1 día	164 (98,2 %)	325 (99,1 %)
≥15 días	161 (96,4 %)	313 (95,4 %)
≥29 días	158 (94,6 %)	304 (92,7 %)
≥57 días	154 (92,2 %)	295 (89,9 %)
≥85 días	151 (90,4 %)	286 (87,2 %)
≥169 días	146 (87,4 %)	270 (82,3 %)
≥365 días	135 (80,8 %)	245 (74,7 %)
≥547 días	89 (53,3 %)	171 (52,1 %)
≥729 días	17 (10,2 %)	34 (10,4 %)

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

Tabla 9 Número (%) de pacientes por dosis al final del ajuste de dosis - Población de seguridad

Dosis al final del ajuste de dosis	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
10 µg	2 (1,2 %)	16 (4,9 %)
15 µg	10 (6,0 %)	31 (9,5 %)
20 µg	155 (92,8 %)	281 (85,7 %)

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

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

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

Tabla 10 Número (%) de pacientes por dosis diaria total final al final del tratamiento de 24 semanas - Población de seguridad

Dosis al final de las 24 semanas	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
10 µg	2 (1,2 %)	25 (7,6 %)
15 µg	4 (2,4 %)	17 (5,2 %)
20 µg	161 (96,4 %)	286 (87,2 %)

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

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

Tabla 11 Número (%) de pacientes por dosis diaria total final al final del tratamiento - Población de seguridad

Dosis final	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
10 µg	2 (1,2 %)	23 (7,0 %)
15 µg	3 (1,8 %)	19 (5,8 %)
20 µg	162 (97,0 %)	286 (87,2 %)

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

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

6.2 EFICACIA

6.2.1 Criterio primario de valoración de la eficacia

5 Análisis principal

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

10 El análisis primario pre-especificado mostró que el tratamiento con lixisenatida produjo una disminución estadísticamente significativa en HbA_{1c} desde el nivel inicial hasta la Semana 24, en comparación con el grupo de placebo (diferencia media LS frente al grupo de placebo = -0,36 %; valor de p = 0,0002).

Tabla 12 Cambio medio en HbA_{1c} (%) desde el nivel inicial hasta la Semana 24 - Población mITT

HbA _{1c} (%)	Placebo (N=165)	Lixisenatida (N=326)
Nivel inicial		
Número	158	304
Media (DE)	8,38 (0,83)	8,39 (0,86)
Mediana	8,40	8,40
Mín : Máx	6,8 : 10,5	6,0 : 10,8
Semana 24 (LOCF)		
Número	158	304
Media (DE)	8,13 (1,17)	7,76 (1,18)
Mediana	7,90	7,60
Mín : Máx	6,0:11,6	5,6:14,1
Cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 24 (LOCF)		
Número	158	304
Media (DE)	-0,24 (0,98)	-0,63 (1,08)
Mediana	-0,30	-0,60
Mín : Máx	-2,7 : 2,7	-3,5 : 5,7
Media LS (EE) ^(a)	-0,38 (0,107)	-0,74 (0,090)

HbA _{1c} (%)	Placebo (N=165)	Lixisenatida (N=326)
Diferencia media LS (EE) frente a placebo ^(a)	-	-0,36 (0,096)
IC del 95 %	-	(-0,550 a -0,174)
Valor de p	-	0,0002

LOCF = Última observación considerada.

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

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

5 La Figura 3 ilustra el cambio medio (± EE) desde el nivel inicial en HbA_{1c} durante el periodo de tratamiento de doble ciego de 24 semanas principal. La Figura 8 en el apéndice ilustra el cambio medio (±EE) desde el nivel inicial en HbA_{1c} con el tiempo hasta la Semana 76. La reducción de HbA_{1c} se mantuvo relativamente con el tiempo más allá de 24 semanas.

10 La Tabla 13 resume la proporción de pacientes con respuesta al tratamiento en HbA_{1c} ≤6,5 % o <7 % en la Semana 24, respectivamente. El análisis de respondedores a HbA_{1c} usando el método de CMH mostró una diferencia de tratamiento significativa frente al placebo para el grupo tratado con lixisenatida (valor de p =0,0003 y valor de p <0,0001, respectivamente) para ambas categorías. En la Semana 24, el 14,5 % de los pacientes tratados con lixisenatida y el 3,8 % de los pacientes tratados con placebo habían alcanzado valores de HbA_{1c} ≤6,5 %; el 28,3 % de los pacientes en el grupo de lixisenatida y el 12,0 % de los pacientes en el grupo de placebo habían alcanzado valores de HbA_{1c} <7 %.

Tabla 13 Número (%) de pacientes con valor de HbA_{1c} ≤6,5 % o <7 % respectivamente en la Semana 24 - Población mITT

HbA _{1c} (%)	Placebo (N=165)	Lixisenatida (N=326)
Número	158	304
≤6,5 %	6 (3,8 %)	44 (14,5 %)
>6,5 %	152 (96,2 %)	260 (85,5 %)
Valor de p frente a placebo ^(a)	-	0,0003
Número	158	304
<7,0 %	19 (12,0 %)	86 (28,3 %)
≥7,0 %	139 (88,0 %)	218 (71,7 %)
Valor de p frente a placebo ^(a)	-	<0,0001

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

El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 3 días después de la última dosis de la inyección de producto en fase de investigación de doble ciego en o antes de la Visita 12 (Semana 24), o Día 169 si no está disponible la Visita 12 (Semana 24).

15

6.2.2 Criterios secundarios de valoración de la eficacia

La Tabla 14 - 18 y la Tabla 20 - 21 resumen los análisis de ANCOVA de glucosa en plasma postprandial a las 2 horas, SMPG de 7 puntos promedio, FPG, peso corporal, insulina basal y desplazamiento de la glucosa,

respectivamente. La Figura 4-7 ilustran el cambio medio (\pm EE) desde el nivel inicial en SMPG de 7 puntos promedio, FPG, peso corporal e insulina basal con el tiempo durante el periodo de tratamiento de doble ciego de 24 semanas principal. La Figura 9-13 en el apéndice ilustran el cambio medio (\pm EE) desde el nivel inicial en glucosa en plasma postprandial a las 2 horas, SMPG de 7 puntos promedio, FPG, peso corporal e insulina basal con el tiempo hasta la

5 Semana 76.
 Los resultados de la glucosa en plasma postprandial a las 2 horas después de una comida de prueba mostraron una mejora estadísticamente significativa desde el nivel inicial hasta la Semana 24 en el grupo de lixisenatida en comparación con el grupo de placebo (diferencia media LS frente a placebo = -3,81 mmol/l; valor de p <0,0001). Además, el tratamiento con lixisenatida disminuyó sustancialmente el desplazamiento de la glucosa en plasma postprandial desde el nivel inicial hasta la Semana 24 en comparación con el grupo de placebo (diferencia media LS = -3,80 mmol/l, IC del 95 % = -4,57 a -3,03) (Tabla 21).

Para la SMPG de 7 puntos promedio, se observó una mejora estadísticamente significativa desde el nivel inicial hasta la Semana 24 en el grupo de lixisenatida en comparación con el grupo de placebo (diferencia media LS frente a placebo = -0,88 mmol/l; valor de p <0,0001) (Tabla 15).

15 Pacientes en ambos grupos de tratamiento mostraron una modesta disminución en FPG desde el nivel inicial hasta la Semana 24 (media LS -0,63 para lixisenatida frente a -0,55 para placebo) sin diferencia estadísticamente significativa observada entre el grupo de lixisenatida y de placebo (diferencia media LS frente a placebo = -0,08 mmol/l; valor de p =0,7579) (Tabla 16).

20 Según la estrategia de prueba que ajusta para multiplicidad, pruebas deductivas para la pérdida de peso corporal desde el nivel inicial en la Semana 24 y los porcentajes de pacientes que requieren terapia de rescate en la Semana 24 fueron exploratorias ya que la prueba precedente (FPG) dejó de mostrar diferencia de grupos estadísticamente significativa.

25 La pérdida de peso corporal media LS desde el nivel inicial hasta la Semana 24 fue -1,80 kg para los pacientes tratados con lixisenatida y -0,52 kg para los pacientes tratados con placebo, con diferencia estadísticamente significativa observada entre los dos grupos de tratamiento (diferencia media LS frente a placebo = -1,28 kg, valor de p <0,0001) sin un ajuste para multiplicidad (Tabla 17). Más pacientes tratados con lixisenatida (13,2 %) que pacientes tratados con placebo (3,1 %) tuvieron una pérdida de peso del 5 % o más desde el nivel inicial hasta la Semana 24 (Tabla 18).

30 Los porcentajes de pacientes que requieren terapia de rescate en la Semana 24 fueron ligeramente más bajos en el grupo de lixisenatida que en el grupo de placebo (18 pacientes [5,5 %] en el grupo de lixisenatida y 12 pacientes [7,3 %] en el grupo de placebo) (Tabla 19).

35 Aunque se logra una mayor reducción de HbA1c, los pacientes en el grupo de lixisenatida mostraron una reducción estacionaria en la dosis de insulina basal diaria durante el periodo de tratamiento (Figura 7) y alcanzaron una disminución estadísticamente significativa en el cambio medio en el criterio de valoración (Semana 24) en comparación con el grupo de placebo (diferencia media LS frente a placebo = -3,09 U; valor de p =0,0412) (Tabla 20). Los resultados del análisis del cambio en la "dosis de insulina total" (no mostrados) son idénticos a aquellos del análisis en la "dosis de insulina basal" debido al hecho de que el uso de insulina de rescate se excluyó del análisis.

Tabla 14 Cambio medio en la glucosa en plasma postprandial a las 2 horas (mmol/l) desde el nivel inicial hasta la Semana 24 - Población mITT

Glucosa en plasma postprandial a las 2 horas (mmol/l)	Placebo (N=165)	Lixisenatida (N=326)
Nivel inicial		
Número	123	235
Media (DE)	15,85 (3,71)	16,44 (4,29)
Mediana	15,60	16,30
Mín : Máx	4,5 : 25,2	5,6 : 29,3
Semana 24 (LOCF)		
Número	123	235
Media (DE)	14,73 (3,61)	11,04(4,38)

Glucosa en plasma postprandial a las 2 horas (mmol/l)	Placebo (N=165)	Lixisenatida (N=326)
Mediana	14,40	10,80
Mín : Máx	5,8 : 28,7	3,0: 24,4
Cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 24 (LOCF)		
Número	123	235
Media (DE)	-1,13 (4,10)	-5,40 (5,76)
Mediana	-1,40	-5,30
Mín : Máx	-12,3 : 8,9	-23,3 : 13,1
Media LS (EE) ^(a)	-1,72 (0,543)	-5,54 (0,468)
Diferencia media LS (EE) frente a placebo ^(a)	-	-3,81 (0,451)
IC del 95 %	-	(-4,699 a -2,925)
Valor de p	-	<0,0001

LOCF = Última observación considerada. ^(a) Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA1c de selección (<8,0, ≥8,0 %), estratos de aleatorización del uso de metformina en la selección (Sí, No), país como efectos fijos y valor de glucosa en plasma postprandial a las 2 horas del nivel inicial como covariable.

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

Tabla 15 Cambio medio en la glucosa en plasma auto-monitorizada (SMPG) de 7 puntos promedio (mmol/l) desde el nivel inicial hasta la Semana 24 - Población mITT

SMPG de 7 puntos promedio (mmol/l)	Placebo (N=165)	Lixisenatida (N=326)
Nivel inicial		
Número	153	294
Media (DE)	10,57 (2,69)	10,74 (2,57)
Mediana	10,16	10,53
Mín : Máx	6,8 : 23,4	5,3 : 21,4
Semana 24 (LOCF)		
Número	153	294
Media (DE)	10,19 (2,44)	9,39 (2,39)
Mediana	9,74	9,17
Mín : Máx	5,9 : 21,7	5,2 : 20,6
Cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 24 (LOCF)		
Número	153	294

SMPG de 7 puntos promedio (mmol/l)	Placebo (N=165)	Lixisenatida (N=326)
Media (DE)	-0,37 (2,55)	-1,35 (2,86)
Mediana	-0,36	-1,12
Mín : Máx	-11,2 : 5,0	-9,7 : 8,4
Media LS (EE) ^(a)	-0,61 (0,238)	-1,49 (0,201)
Diferencia media LS (EE) frente a placebo ^(a)	-	-0,88 (0,219)
IC del 95 %	-	(-1,312 a -0,449)
Valor de p	-	<0,0001

LOCF = Última observación considerada. ^(a) Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA1c de selección (<8,0, ≥8,0 %), estratos de aleatorización del uso de metformina en la selección (Sí, No), país como efectos fijos y valor promedio de SMPG de 7 puntos del nivel inicial como covariable.

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

Tabla 16 Cambio medio en la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) desde el nivel inicial hasta la Semana 24 - Población MITT

Glucosa en plasma en ayunas (mmol/l)	Placebo (N=165)	Lixisenatida (N=326)
Nivel inicial		
Número	163	317
Media (DE)	8,03 (2,65)	8,11 (2,84)
Mediana	7,60	7,90
Mín : Máx	2,6 : 15,5	2,5 : 23,9
Semana 24 (LOCF)		
Número	163	317
Media (DE)	8,02 (2,66)	7,96 (2,97)
Mediana	7,60	7,40
Mín : Máx	2,7 : 15,5	3,1 : 26,6
Cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 24 (LOCF)		
Número	163	317
Media (DE)	-0,00 (3,07)	-0,16 (3,41)
Mediana	0,00	-0,10
Mín : Máx	-8,6 : 8,8	-12,3 : 18,3
Media LS (EE) ^(a)	-0,55 (0,281)	-0,63 (0,233)

Glucosa en plasma en ayunas (mmol/l)	Placebo (N=165)	Lixisenatida (N=326)
Diferencia media LS (EE) frente a placebo ^(a)	-	-0,08 (0,259)
IC del 95 %	-	(-0,590 a 0,430)
Valor de p	-	0,7579

LOCF = Última observación considerada.

^(a) Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA1c de selección (<8,0, ≥8,0 %), estratos de aleatorización del uso de metformina en la selección (Sí, No), país como efectos fijos y glucosa en plasma en ayunas del nivel inicial como covariable.

El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 1 día después de la última dosis de la inyección de producto en fase de investigación de doble ciego en o antes de la Visita 12 (Semana 24), o Día 169 si no está disponible la Visita 12 (Semana 24). Se incluyen pacientes con tanto mediciones del nivel inicial como en la Semana 24 (LOCF).

Tabla 17 Cambio medio en el peso corporal (kg) desde el nivel inicial hasta la Semana 24 - Población mITT

Peso corporal (kg)	Placebo (N=165)	Lixisenatida (N=326)
Nivel inicial		
Número	161	311
Media (DE)	89,11 (21,00).	87,39(20,00)
Mediana	85,90	85,70
Mín : Máx	50,2: 160,5	46,5 : 157,8
Semana 24 (LOCF)		
Número	161	311
Media (DE)	89,01 (20,86)	86,05 (19,84)
Mediana	84,50	84,00
Mín : Máx	52,0 : 160,0	46,0: 158,5
Cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 24 (LOCF)		
Número	161	311
Media (DE)	-0,10 (2,57)	-1,33 (2,90)
Mediana	0,00	-1,00
Mín : Máx	-10,9 : 9,4	-11,5 : 6,7
Media LS (EE) ^(a)	-0,52 (0,293)	-1,80 (0,246)
Diferencia media LS (EE) frente a placebo ^(a)		
IC del 95 %	-	(-1,803 a -0,747)
Valor de p	-	<0,0001

LOCF = Última observación considerada.

^(a) Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA1c de selección (<8,0, ≥8,0 %), estratos de aleatorización del uso de metformina en la selección (Sí, No), país como efectos fijos y peso corporal del nivel inicial como covariable.

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

Tabla 18 Número (%) de pacientes con ≥5 % de pérdida de peso, desde el nivel inicial hasta la Semana 24 - Población mITT

Pérdida de peso	Placebo (N=165)	Lixisenatida (N=326)
Número	161	311
≥5 %	5 (3,1 %)	41 (13,2 %)
<5 % ^(a)	156 (96,9 %)	270 (86,8 %)

^(a) Se incluyen pacientes con menos del 5 % de pérdida de peso en esta categoría, incluyendo pacientes que ganaron peso. El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de medicación de rescate y hasta 3 días después de la última dosis de la inyección de producto en fase de investigación de doble ciego en o antes de la Visita 12 (Semana 24), o Día 169 si no está disponible la Visita 12 (Semana 24). Se incluyen pacientes con tanto mediciones del nivel inicial como en la Semana 24 (LOCF).

Tabla 19 Número (%) de pacientes que requieren terapia de rescate durante el tratamiento de 24 semanas periodo - Población mITT

Que requieren terapia de rescate	Placebo (N=165)	Lixisenatida (N=326)
Número	165	326
Sí	12 (7,3 %)	18 (5,5 %)
No	153 (92,7 %)	308 (94,5 %)
Valor de p frente a placebo ^(a)	-	0,4433

^(a) Método de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por estratos de aleatorización de HbA1c de selección (<8,0 o ≥ 8,0 %) y uso de metformina en la selección (Sí, No).

Tabla 20 Cambio medio en la dosis de insulina basal (U) desde el nivel inicial hasta la Semana 24 - Población mITT

Dosis de insulina basal diaria (U)	Placebo (N=165)	Lixisenatida (N=326)
Nivel inicial		
Número	165	325
Media (DE)	57,65 (34,73)	53,62 (33,97)
Mediana	45,00	42,00
Mín : Máx	30,0 : 200,0	20,0 : 400,0
Semana 24 (LOCF)		
Número	165	325

Dosis de insulina basal diaria (U)	Placebo (N=165)	Lixisenatida (N=326)
Media (DE)	56,99 (34,98)	50,47 (28,09)
Mediana	45,00	40,00
Mín : Máx	0,0 : 200,0	0,0 : 200,0
Cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 24 (LOCF)		
Número	165	325
Media (DE)	-0,66 (10,24)	-3,15 (19,62)
Mediana	0,00	0,00
Mín : Máx	-72,0 : 35,0	-300,0 : 33,0
Media LS (EE) ^(a)	-1,93 (1,589)	-5,62 (1,317)
Diferencia media LS (EE) frente a placebo ^(a)	-	-3,69 (1,464)
IC del 95 %	-	(-6,568 a -0,815)
Valor de p	-	0,0120

LOCF = Última observación considerada. ^(a) Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA1c de selección (<8,0, ≥8,0 %), estratos de aleatorización del uso de metformina en la selección (Sí, No), país como efectos fijos y dosis de insulina basal del nivel inicial como covariable.

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

Tabla 21 Cambio medio en desplazamiento de la glucosa (mmol/l) desde el nivel inicial hasta la Semana 24 - Población mITT

Desplazamiento de la glucosa (mmol/l)	Placebo (N=165)	Lixisenatida (N=326)
Nivel inicial		
Número	123	233
Media (DE)	7,21 (3,44)	7,69 (3,47)
Mediana	7,20	7,70
Mín : Máx	-4,7 : 15,0	-1,3 : 15,9
Semana 24 (LOCF)		
Número	123	233
Media (DE)	6,97 (3,56)	3,35 (3,90)
Mediana	6,70	3,10
Mín : Máx	-0,2 : 20,2	-6,3 : 13,9

Cambio desde el nivel inicial hasta la Semana 24 (LOCF)

Desplazamiento de la glucosa (mmol/l)	Placebo (N=165)	Lixisenatida (N=326)
Número	123	233
Media (DE)	-0,25 (3,66)	-4,34 (4,39)
Mediana	-0,40	-4,10
Mín : Máx	-11,6 : 11,1	-17,1 : 8,0
Media LS (EE) ^(a)	-0,34 (0,469)	-4,14 (0,408)
Diferencia media LS (EE) frente a placebo ^(a)	-	-3,80 (0,392)
IC del 95 %	-	(-4,572 a -3,031)
Valor de p	-	<0,0001

LOCF = Última observación considerada.

^(a) Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (lixisenatida y placebo), estratos de aleatorización de HbA1c de selección (<8,0, ≥8,0 %), estratos de aleatorización del uso de metformina en la selección (Sí, No), país como efectos fijos y valor de desplazamiento de la glucosa del nivel inicial como covariable.

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

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

6.3 SEGURIDAD

Se proporciona en la Tabla 22 una visión general de los acontecimientos adversos observados durante el periodo durante el tratamiento para el estudio completo. Las proporciones de los pacientes con acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) fueron generalmente comparables entre los dos grupos de tratamiento (87,5 % para lixisenatida frente a 85,6 % para placebo). Cuatro pacientes (2 en el grupo de lixisenatida y 2 en placebo) tuvieron TEAE que condujeron a la muerte. El porcentaje de pacientes que experimentaron TEAE graves fue más alto en el grupo de lixisenatida (14,0 %) que en el grupo de placebo (10,2 %). El porcentaje de pacientes con TEAE que condujeron a la interrupción del tratamiento fue del 10,7 % en el grupo de lixisenatida en comparación con el 7,2 % en el grupo de placebo. Las Tablas 23, 24 y 25 resumen TEAE que condujeron a la muerte, TEAE graves y TEAE que condujeron a la interrupción del tratamiento por SOC primaria, HLT y PT, respectivamente. El TEAE más común que condujo a la interrupción del tratamiento fue náuseas en el grupo de lixisenatida (11 pacientes [3,4 %]), mientras que ningún paciente en el grupo de placebo interrumpió el tratamiento debido a náuseas.

La Tabla 35 en el apéndice presenta las incidencias de TEAE que se produjeron en al menos el 1 % de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento durante el periodo durante el tratamiento para el estudio completo. La hipoglucemia fue el TEAE más frecuentemente informado para tanto los grupos de lixisenatida (138 [42,1 %]) como de placebo (68 [40,7 %]). Aparte de la hipoglucemia, el TEAE más común en el grupo de lixisenatida fue náuseas (96 pacientes [29,3 %] para lixisenatida frente a 16 pacientes [9,6 %] para placebo) seguido de cefalea (41 pacientes [12,5 %] para lixisenatida frente a 17 [10,2 %] para placebo) y diarrea (37 pacientes [11,3 %] para lixisenatida frente a 10 [6,0 %] para placebo).

Tabla 22 - Visión general del perfil de acontecimientos adversos: Acontecimientos adversos emergentes del tratamiento durante el periodo durante el tratamiento para el estudio completo - Población de seguridad

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Pacientes con cualquier TEAE	143 (85,6 %)	287 (87,5 %)
Pacientes con cualquier TEAE grave	17 (10,2 %)	46 (14,0 %)
Pacientes con cualquier TEAE que conduce a muerte	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Pacientes con cualquier TEAE que conduce a interrupción permanente del tratamiento	12 (7,2 %)	35 (10,7 %)

TEAE: Acontecimiento adverso emergente del tratamiento.

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

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

Tabla 23 - Número (%) de pacientes que experimentan TEAE(s) que conducen a muerte durante el periodo de tratamiento global por SOC primaria, HLGT, HLT y PT - Población de seguridad

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS

HLGT: Término de grupo de alto nivel

HLT: Término de nivel alto

Término preferido

**Placebo
(N=167)**

Lixisenatida (N=328)

Cualquier clase	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS E INESPECÍFICAS (INCL QUISTES Y PÓLIPOS)	1 (0,6 %)	0
HLGT: Neoplasias del sistema nervioso malignas e inespecificas NEC	1 (0,6 %)	0
HLT: Neoplasias del sistema nervioso tumor maligno inespecifico NEC	1 (0,6 %)	0
Glioma	1 (0,6 %)	0
TRASTORNOS CARDÍACOS	0	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos de las arterias coronarias	0	1 (0,3 %)
HLT: Trastornos isquémicos de las arterias coronarias	0	1 (0,3 %)
Infarto de miocardio	0	1 (0,3 %)
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	1 (0,6 %)	0
HLGT: Trastornos respiratorios NEC	1 (0,6 %)	0
HLT: Insuficiencias respiratorias (excl neonatales)	1 (0,6 %)	0
Insuficiencia respiratoria	1 (0,6 %)	0
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN	0	1 (0,3 %)
HLGT: Desenlaces mortales	0	1 (0,3 %)
HLT: Muerte y muerte súbita	0	1 (0,3 %)
Muerte cardíaca súbita	0	1 (0,3 %)

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

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

MedDRA versión: 13.1.

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

Nota: Clasificada por orden de SOC internacionalmente acordada y orden alfabético de HLGT, HLT, PT.

Tabla 24 - Número (%) de pacientes que experimentan TEAE(s) grave(s) durante el periodo de tratamiento global presentado por SOC primaria, HLGT, HLT y PT - Población de seguridad

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS

HLGT: Término de grupo de alto nivel

HLT: Término de nivel alto

Término preferido

**Placebo
(N=167)**

**Lixisenatida
(N=328)**

Cualquier clase	17 (10,2 %)	46 (14,0 %)
INFECCIONES E INFESTACIONES	2 (1,2 %)	11 (3,4 %)
HLGT: Trastornos infecciosos bacterianos	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLT: Infecciones bacterianas NEC	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Celulitis	0	1 (0,3 %)
Celulitis del sitio de incisión	1 (0,6 %)	0
HLGT: Infecciones - patógeno inespecíficas	2 (1,2 %)	8 (2,4 %)
HLT: Infecciones NEC	0	1 (0,3 %)
Infección localizada	0	1 (0,3 %)
HLT: Infecciones de las vías respiratorias inferiores y pulmonares	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
Bronquitis	1 (0,6 %)	0
Neumonía	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
HLT: Septicemia, bacteremia, viremia y fungemia NEC	1 (0,6 %)	0
Choque séptico	1 (0,6 %)	0
HLT: Infecciones de las vías respiratorias superiores	0	1 (0,3 %)
Absceso faríngeo	0	1 (0,3 %)
HLT: Infecciones de las vía urinarias	0	3 (0,9 %)
Pielonefritis	0	1 (0,3 %)
Infección de las vías urinarias	0	2 (0,6 %)
HLGT: Trastornos infecciosos virales	0	3 (0,9 %)
HLT: Infecciones por el virus de Coxsackie	0	1 (0,3 %)
Infección viral por Coxsackie	0	1 (0,3 %)
HLT: Infecciones virales por papiloma	0	1 (0,3 %)
Verrugas anogenitales	0	1 (0,3 %)

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS

HLGT: Término de grupo de alto nivel

HLT: Término de nivel alto

Término preferido

**Placebo
(N=167)**

**Lixisenatida
(N=328)**

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
HLT: Infecciones virales NEC	0	1 (0,3 %)
Neumonía viral	0	1 (0,3 %)
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS E INESPECÍFICAS (INCL QUISTES Y PÓLIPOS)	3 (1,8 %)	6 (1,8 %)
HLGT: Neoplasias malignas de mama e inespecíficas (incl pezón)	0	1 (0,3 %)
HLT: Neoplasias malignas de mama y pezón	0	1 (0,3 %)
Cáncer de mama	0	1 (0,3 %)
HLGT: Neoplasias malignas gastrointestinales e inespecíficas	0	1 (0,3 %)
HLT: Neoplasias malignas pancreáticas (excl célula de los islotes y carcinoide)	0	1 (0,3 %)
Carcinoma pancreático	0	1 (0,3 %)
HLGT: Neoplasias del sistema nervioso malignas e inespecíficas NEC	1 (0,6 %)	0
HLT: Neoplasias del sistema nervioso tumor maligno inespecífico NEC	1 (0,6 %)	0
Glioma	1 (0,6 %)	0
HLGT: Neoplasias malignas renales y de las vías urinarias e inespecíficas	1 (0,6 %)	0
HLT: Neoplasias malignas renales	1 (0,6 %)	0
Carcinoma de células renales	1 (0,6 %)	0
HLGT: Neoplasia reproductivas femeninas malignas e inespecíficas	0	1 (0,3 %)
HLT: Neoplasias malignas del cuello uterino	0	1 (0,3 %)
Carcinoma de cuello uterino	0	1 (0,3 %)
HLGT: Neoplasia reproductivas masculinas malignas e inespecíficas	1 (0,6 %)	0
HLT: Neoplasias malignas prostáticas	1 (0,6 %)	0
Cáncer de próstata	1 (0,6 %)	0
HLGT: Neoplasias respiratorias y mediastínicas malignas e inespecíficas	0	3 (0,9 %)
HLT: Neoplasias de las vías respiratorias y pleurales tipo célula maligna inespecíficas NEC	0	2 (0,6 %)
Cáncer de pulmón metastásico	0	1 (0,3 %)
Neoplasia pulmonar maligna	0	1 (0,3 %)
HLT: Carcinomas de células pequeñas de las vías respiratorias	0	1 (0,3 %)
Cáncer de pulmón de células pequeñas estadio inespecífico	0	1 (0,3 %)
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	1 (0,6 %)	0
HLGT: Trastornos de las plaquetas	1 (0,6 %)	0

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS		
HLGT: Término de grupo de alto nivel		
HLT: Término de nivel alto	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Término preferido		
HLT: Trombocitopenias	1 (0,6 %)	0
Trombocitopenia	1 (0,6 %)	0
TRASTORNOS ENDOCRINOS	0	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos de la glándula tiroides	0	1 (0,3 %)
HLT: Trastornos de la tiroides NEC	0	1 (0,3 %)
Bocio	0	1 (0,3 %)
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
HLGT: Trastornos del metabolismo de la glucosa (incl diabetes mellitus)	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
HLT: Afecciones hipoglucémicas NEC	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
Hipoglucemia	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Inconsciencia hipoglucémica	0	1 (0,3 %)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	1 (0,6 %)	3 (0,9 %)
HLGT: Trastornos vasculares del sistema nervioso central	0	2 (0,6 %)
HLT: Trastornos vasculares del sistema nervioso central NEC	0	1 (0,3 %)
Estenosis de las arterias carótidas	0	1 (0,3 %)
HLT: Acontecimientos cerebrovasculares transitorios	0	1 (0,3 %)
Ataque isquémico transitorio	0	1 (0,3 %)
HLGT: Cefaleas	0	1 (0,3 %)
HLT: Jaquecas	0	1 (0,3 %)
Migraña	0	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos neurológicos NEC	1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
HLT: Alteraciones en la consciencia NEC	0	1 (0,3 %)
Somnolencia	0	1 (0,3 %)
HLT: Signos y síntomas neurológicos NEC	0	1 (0,3 %)
Presíncope	0	1 (0,3 %)
HLT: Anomalías sensoriales NEC	1 (0,6 %)	0
Neuralgia intercostal	1 (0,6 %)	0
TRASTORNOS OCULARES	0	4 (1,2 %)

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS

HLGT: Término de grupo de alto nivel

HLT: Término de nivel alto

Término preferido

**Placebo
(N=167)**

**Lixisenatida
(N=328)**

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
HLGT: Cambio estructural del ojo anterior, depósito y degeneración	0	2 (0,6 %)
HLT: Afecciones de cataratas	0	1 (0,3 %)
Catarata	0	1 (0,3 %)
HLT: Cambio estructural del cristalino, depósito y degeneración (excl cataratas)	0	1 (0,3 %)
Dislocación del cristalino	0	1 (0,3 %)
HLGT: Hemorragias de la retina, coroides y vítreas y trastornos vasculares	0	2 (0,6 %)
HLT: Hemorragia retiniana y trastornos vasculares (excl retinopatía)	0	1 (0,3 %)
Hemorragia retiniana	0	1 (0,3 %)
HLT: Retinopatías NEC	0	1 (0,3 %)
Retinopatía hemorrágica	0	1 (0,3 %)
TRASTORNOS CARDÍACOS	9 (5,4 %)	5 (1,5 %)
HLGT: Arritmias cardíacas	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLT: Arritmias supraventriculares	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Fibrilación auricular	1 (0,6 %)	0
Aleteo auricular	0	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos de las arterias coronarias	8 (4,8 %)	4 (1,2 %)
HLT: Trastornos de las arterias coronarias NEC	4 (2,4 %)	2 (0,6 %)
Enfermedad de las arterias coronarias	4 (2,4 %)	2 (0,6 %)
HLT: Trastornos isquémicos de las arterias coronarias	6 (3,6 %)	2 (0,6 %)
Infarto agudo de miocardio	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Angina de pecho	2 (1,2 %)	0
Infarto de miocardio	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Isquemia de miocardio	1 (0,6 %)	0
HLGT: Trastornos miocárdicos	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLT: Cardiomiopatías	1 (0,6 %)	0
Cardiomiopatía isquémica	1 (0,6 %)	0
HLT: Trastornos miocárdicos NEC	0	1 (0,3 %)
Disfunción ventricular izquierda	0	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos pericardiales	1 (0,6 %)	0
HLT: Trastornos pericardiales NEC	1 (0,6 %)	0

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS		
HLGT: Término de grupo de alto nivel		
HLT: Término de nivel alto	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Término preferido		
Efusión pericardial	1 (0,6 %)	0
TRASTORNOS VASCULARES	0	2 (0,6 %)
HLGT: Arteriosclerosis, estenosis, insuficiencia vascular y necrosis	0	1 (0,3 %)
HLT: Necrosis aórtica e insuficiencia vascular	0	1 (0,3 %)
Síndrome de Leriche	0	1 (0,3 %)
HLGT: Embolia y trombosis	0	1 (0,3 %)
HLT: Embolia periférica y trombosis	0	1 (0,3 %)
Trombosis venosa profunda	0	1 (0,3 %)
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	2 (1,2 %)	0
HLGT: Trastornos vasculares pulmonares	1 (0,6 %)	0
HLT: Afecciones trombóticas y embólicas pulmonares	1 (0,6 %)	0
Embolia pulmonar	1 (0,6 %)	0
HLGT: Trastornos respiratorios NEC	1 (0,6 %)	0
HLT: Insuficiencias respiratorias (excl neonatales)	1 (0,6 %)	0
Insuficiencia respiratoria	1 (0,6 %)	0
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	0	3 (0,9 %)
HLGT: Afecciones exocrinas del páncreas	0	1 (0,3 %)
HLT: Pancreatitis aguda y crónica	0	1 (0,3 %)
Pancreatitis	0	1 (0,3 %)
HLGT: Hemorragias gastrointestinales NEC	0	1 (0,3 %)
HLT: Hemorragias gastrointestinales no específicas de sitio	0	1 (0,3 %)
Hemorragia gastrointestinal superior	0	1 (0,3 %)
HLGT: Ulceración y perforación gastrointestinal	0	1 (0,3 %)
HLT: Úlceras gástricas y perforación	0	1 (0,3 %)
Úlcera gástrica	0	1 (0,3 %)
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DE TEJIDO SUBCUTÁNEO	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
HLGT: Afecciones epidérmicas y dérmicas	1 (0,6 %)	0
HLT: Dermatitis atribuidas a un agente específico	1 (0,6 %)	0

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS**HLGT: Término de grupo de alto nivel****HLT: Término de nivel alto****Término preferido****Placebo
(N=167)****Lixisenatida
(N=328)**

	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Erupción tóxica de la piel	1 (0,6 %)	0
HLGT: Trastornos de la piel y de tejido subcutáneo NEC	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLT: Ulceraciones de la piel y de tejido subcutáneo	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Úlcera neuropática	1 (0,6 %)	0
Úlcera de la piel	0	1 (0,3 %)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DE TEJIDO CONJUNTIVO	0	2 (0,6 %)
HLGT: Trastornos articulares	0	1 (0,3 %)
HLT: Osteoartropatías	0	1 (0,3 %)
Osteoartritis	0	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo NEC	0	1 (0,3 %)
HLT: Dolor y molestia musculoesquelética y de tejido conjuntivo	0	1 (0,3 %)
Dolor de pecho musculoesquelético	0	1 (0,3 %)
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLGT: Trastornos de la vejiga y del cuello vesical (excl cálculos)	0	1 (0,3 %)
HLT: Neoplasias de vejiga	0	1 (0,3 %)
Pólipo de la vejiga urinaria	0	1 (0,3 %)
HLGT: Nefropatías	1 (0,6 %)	0
HLT: Nefropatías y trastornos tubulares NEC	1 (0,6 %)	0
Nefropatía diabética	1 (0,6 %)	0
HLGT: Trastornos renales (excl nefropatías)	1 (0,6 %)	0
HLT: Insuficiencia y alteración renal	1 (0,6 %)	0
Insuficiencia renal	1 (0,6 %)	0
HLGT: Trastornos uretrales (excl cálculos)	0	1 (0,3 %)
HLT: Trastornos uretrales estructurales y obstructivos (excl congénitos)	0	1 (0,3 %)
Estenosis uretral	0	1 (0,3 %)
APARATO REPRODUCTOR Y TRASTORNOS DE LA MAMA	0	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos prostáticos (excl infecciones e inflamaciones)	0	1 (0,3 %)
HLT: Neoplasias prostáticas e hipertrofia	0	1 (0,3 %)
Hiperplasia prostática benigna	0	1 (0,3 %)

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS			
HLGT: Término de grupo de alto nivel			
HLT: Término de nivel alto		Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Término preferido			
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN		1 (0,6 %)	5 (1,5 %)
HLGT: Desenlaces mortales		0	1 (0,3 %)
HLT: Muerte y muerte súbita		0	1 (0,3 %)
Muerte cardíaca súbita		0	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos del sistema general NEC		1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
HLT: Dolor y molestia NEC		1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
Dolor de pecho no cardíaco		1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
LESIÓN, ENVENENAMIENTO Y COMPLICACIONES DEL PROCEDIMIENTO		1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
HLGT: Lesiones de hueso y de las articulaciones		1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLT: Fracturas espinales y dislocaciones		0	1 (0,3 %)
Fractura por compresión espinal		0	1 (0,3 %)
HLT: Fracturas y dislocaciones de la caja torácica		0	1 (0,3 %)
Factura de costillas		0	1 (0,3 %)
HLT: Fracturas y dislocaciones de las extremidades superiores		1 (0,6 %)	0
Factura de muñeca		1 (0,6 %)	0
HLGT: Lesiones y complicaciones relacionadas con el procedimiento NEC		0	1 (0,3 %)
HLT: Complicaciones del procedimiento no específicas del sitio		0	1 (0,3 %)
Dolor del procedimiento		0	1 (0,3 %)
PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS Y MÉDICOS		5 (3,0 %)	1 (0,3 %)
HLGT: Procedimientos terapéuticos vasculares		5 (3,0 %)	1 (0,3 %)
HLT: Procedimientos terapéutico arteriales (excl aórticos)		5 (3,0 %)	1 (0,3 %)
Angioplastia coronaria		2 (1,2 %)	0
Inserción de prótesis endovascular arterial coronaria		1 (0,6 %)	0
Derivación de las arterias coronarias		2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Revascularización coronaria		1 (0,6 %)	0
CIRCUNSTANCIAS SOCIALES		1 (0,6 %)	0
HLGT: Cuestiones legales		1 (0,6 %)	0
HLT: Víctimas de delitos		1 (0,6 %)	0

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS**HLGT: Término de grupo de alto nivel****HLT: Término de nivel alto****Término preferido****Placebo
(N=167)****Lixisenatida
(N=328)**

Término preferido	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Víctima de delito	1 (0,6 %)	0

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

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

MedDRA versión: 13.1.

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

Nota: Clasificada por orden de SOC internacionalmente acordada y orden alfabético de HLGT, HLT, PT.

Tabla 25 - Número (%) de pacientes que experimentan TEAE(s) que conducen a interrupción permanente del tratamiento durante el periodo de tratamiento global por SOC primaria, HLGT, HLT y PT- Población de seguridad

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS**HLGT: Término de grupo de alto nivel****HLT: Término de nivel alto****Término preferido****Placebo
(N=167)****Lixisenatida
(N=328)**

Término preferido	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Cualquier clase	12 (7,2 %)	35 (10,7 %)
INFECCIONES E INFESTACIONES	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLGT: Infecciones - patógeno inespecíficas	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLT: Infecciones abdominales y gastrointestinales	0	1 (0,3 %)
Gastroenteritis	0	1 (0,3 %)
HLT: Infecciones de las vías respiratorias inferiores y pulmonares	1 (0,6 %)	0
Neumonía	1 (0,6 %)	0
HLT: Septicemia, bacteremia, viremia y fungemia NEC	1 (0,6 %)	0
Choque séptico	1 (0,6 %)	0
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS E INESPECÍFICAS (INCL QUISTES Y PÓLIPOS)	1 (0,6 %)	3 (0,9 %)
HLGT: Neoplasias malignas de mama e inespecíficas (incl pezón)	0	1 (0,3 %)
HLT: Neoplasias malignas de mama y pezón	0	1 (0,3 %)
Cáncer de mama	0	1 (0,3 %)
HLGT: Neoplasias malignas gastrointestinales e inespecíficas	0	1 (0,3 %)
HLT: Neoplasias malignas pancreáticas (excl célula de los islotes y carcinoide)	0	1 (0,3 %)
Carcinoma pancreático	0	1 (0,3 %)

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS

HLGT: Término de grupo de alto nivel

HLT: Término de nivel alto

Término preferido

Placebo

(N=167)

Lixisenatida

(N=328)

HLGT: Neoplasias del sistema nervioso malignas e inespecíficas NEC	1 (0,6 %)	0
HLT: Neoplasias del sistema nervioso tumor maligno inespecífico NEC	1 (0,6 %)	0
Glioma	1 (0,6 %)	0
HLGT: Neoplasias respiratorias y mediastínicas malignas e inespecíficas	0	1 (0,3 %)
HLT: Carcinomas de células pequeñas de las vías respiratorias	0	1 (0,3 %)
Cáncer de pulmón de células pequeñas estadio inespecífico	0	1 (0,3 %)
 TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	 1 (0,6 %)	 0
HLGT: Trastornos de las plaquetas	1 (0,6 %)	0
HLT: Trombocitopenias	1 (0,6 %)	0
Trombocitopenia	1 (0,6 %)	0
 TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNITARIO	 0	 2 (0,6 %)
HLGT: Afecciones alérgicas	0	2 (0,6 %)
HLT: Afecciones alérgicas NEC	0	2 (0,6 %)
Hipersensibilidad	0	2 (0,6 %)
 TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN	 0	 3 (0,9 %)
HLGT: Trastornos del apetito y nutricionales generales	0	1 (0,3 %)
HLT: Trastornos del apetito	0	1 (0,3 %)
Disminución del apetito	0	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos del metabolismo de la glucosa (incl diabetes mellitus)	0	2 (0,6 %)
HLT: Afecciones hipoglucémicas NEC	0	2 (0,6 %)
Hipoglucemia	0	1 (0,3 %)
Inconsciencia hipoglucémica	0	1 (0,3 %)
 TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	 0	 3 (0,9 %)
HLGT: Trastornos vasculares del sistema nervioso central	0	1 (0,3 %)
HLT: Trastornos vasculares del sistema nervioso central NEC	0	1 (0,3 %)
Arteriosclerosis de la carótida	0	1 (0,3 %)
HLGT: Cefaleas	0	1 (0,3 %)
HLT: Cefaleas NEC	0	1 (0,3 %)

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS		
HLGT: Término de grupo de alto nivel		
HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=167)	(N=328)
Cefalea	0	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos neurológicos NEC	0	1 (0,3 %)
HLT: Signos y síntomas neurológicos NEC	0	1 (0,3 %)
Mareos	0	1 (0,3 %)
TRASTORNOS OCULARES	0	1 (0,3 %)
HLGT: Hemorragias de la retina, coroides y vítreas y trastornos vasculares	0	1 (0,3 %)
HLT: Retinopatías NEC	0	1 (0,3 %)
Retinopatía hemorrágica	0	1 (0,3 %)
TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO	0	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos del oído interno y del nervio craneal VIII	0	1 (0,3 %)
HLT: Signos y síntomas del oído interno	0	1 (0,3 %)
Tinnitus	0	1 (0,3 %)
Vértigo	0	1 (0,3 %)
TRASTORNOS CARDÍACOS	4 (2,4 %)	2 (0,6 %)
HLGT: Arritmias cardíacas	1 (0,6 %)	0
HLT: Arritmias supraventriculares	1 (0,6 %)	0
Fibrilación auricular	1 (0,6 %)	0
HLGT: Trastornos de las arterias coronarias	4 (2,4 %)	2 (0,6 %)
HLT: Trastornos de las arterias coronarias NEC	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Enfermedad de las arterias coronarias	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
HLT: Trastornos isquémicos de las arterias coronarias	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Infarto agudo de miocardio	2 (1,2 %)	0
Infarto de miocardio	0	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos miocárdicos	0	1 (0,3 %)
HLT: Trastornos miocárdicos NEC	0	1 (0,3 %)
Disfunción ventricular izquierda	0	1 (0,3 %)
TRASTORNOS VASCULARES	0	1 (0,3 %)
HLGT: Arteriosclerosis, estenosis, insuficiencia vascular y necrosis	0	1 (0,3 %)
HLT: Necrosis aórtica e insuficiencia vascular	0	1 (0,3 %)

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS		
HLGT: Término de grupo de alto nivel		
HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=167)	(N=328)
Síndrome de Leriche	0	1 (0,3 %)
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	1 (0,6 %)	0
HLGT: Trastornos respiratorios NEC	1 (0,6 %)	0
HLT: Insuficiencias respiratorias (excl neonatales)	1 (0,6 %)	0
Insuficiencia respiratoria	1 (0,6 %)	0
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	2 (1,2 %)	17 (5,2 %)
HLGT: Afecciones exocrinas del páncreas	0	1 (0,3 %)
HLT: Pancreatitis aguda y crónica	0	1 (0,3 %)
Pancreatitis	0	1 (0,3 %)
HLGT: Hemorragias gastrointestinales NEC	0	1 (0,3 %)
HLT: Hemorragias gastrointestinales no específicas de sitio	0	1 (0,3 %)
Hemorragia gastrointestinal superior	0	1 (0,3 %)
HLGT: Motilidad gastrointestinal y afecciones de la defecación	0	4 (1,2 %)
HLT: Diarrea (excl infecciosa)	0	3 (0,9 %)
Diarrea	0	3 (0,9 %)
HLT: Trastornos atónicos gastrointestinales y de la hipomotilidad NEC	0	1 (0,3 %)
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	0	1 (0,3 %)
HLGT: Signos y síntomas gastrointestinales	1 (0,6 %)	13 (4,0 %)
HLT: Signos y síntomas dispépticos	0	2 (0,6 %)
Dispepsia	0	2 (0,6 %)
HLT: Flatulencia, hinchazón y distensión	0	1 (0,3 %)
Distensión abdominal	0	1 (0,3 %)
HLT: Dolores gastrointestinales y abdominales (excl orales y garganta)	0	1 (0,3 %)
Dolor abdominal	0	1 (0,3 %)
HLT: Signos y síntomas gastrointestinales NEC	1 (0,6 %)	0
Incontinencia fecal	1 (0,6 %)	0
HLT: Síntomas de náuseas y vómitos	0	11 (3,4 %)
Náuseas	0	11 (3,4 %)
Vómitos	0	2 (0,6 %)
HLGT: Afecciones de la lengua	1 (0,6 %)	0

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS		
HLGT: Término de grupo de alto nivel		
HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=167)	(N=328)
HLT: Signos y síntomas de la lengua	1 (0,6 %)	0
Edema de lengua	1 (0,6 %)	0
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DE TEJIDO SUBCUTÁNEO	0	2 (0,6 %)
HLGT: Afecciones epidérmicas y dérmicas	0	1 (0,3 %)
HLT: Eritemas	0	1 (0,3 %)
Urticaria eritematosa	0	1 (0,3 %)
HLGT: Afecciones de los anejos cutáneos	0	1 (0,3 %)
HLT: Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	0	1 (0,3 %)
Hiperhidrosis	0	1 (0,3 %)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DE TEJIDO CONJUNTIVO	1 (0,6 %)	0
HLGT: Deformidades musculoesqueléticas y de tejido conjuntivo (incl trastornos de los discos intervertebrales)	1 (0,6 %)	0
HLT: Deformidades de la columna vertebral y del cuello	1 (0,6 %)	0
Espondilolistesis	1 (0,6 %)	0
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLGT: Nefropatías	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLT: Nefropatías y trastornos tubulares NEC	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Nefropatía diabética	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos renales (excl nefropatías)	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLT: Insuficiencia y alteración renal	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Insuficiencia renal	1 (0,6 %)	0
Insuficiencia renal aguda	0	1 (0,3 %)
EMBARAZO, PUERPERIO Y AFECCIONES PERINATALES	1 (0,6 %)	0
HLGT: Embarazo, periodo de dilatación, periodo expulsivo y afecciones postparto	1 (0,6 %)	0
HLT: Embarazo normal, periodo de dilatación y periodo expulsivo	1 (0,6 %)	0
Embarazo	1 (0,6 %)	0
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN	0	3 (0,9 %)
HLGT: Desenlaces mortales	0	1 (0,3 %)

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

HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=167)	(N=328)
HLT: Muerte y muerte súbita	0	1 (0,3 %)
Muerte cardíaca súbita	0	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos del sistema general NEC	0	2 (0,6 %)
HLT: Afecciones asténicas	0	2 (0,6 %)
Astenia	0	2 (0,6 %)
INVESTIGACIONES	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
HLGT: Investigaciones endocrinas (incl hormonas sexuales)	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLT: Análisis de hormonas gastrointestinales, pancreáticas y de APUD	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Calcitonina en sangre elevada	1 (0,6 %)	1 (0,3 %)
HLGT: Investigaciones hepatobiliares	1 (0,6 %)	0
HLT: Análisis de la función hepática	1 (0,6 %)	0
Prueba de la función hepática anormal	1 (0,6 %)	0

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

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

MedDRA versión: 13.1.

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un TEAE que conduce a interrupción permanente del tratamiento. Nota: Clasificada por orden de SOC internacionalmente acordada y orden alfabético de HLGT, HLT, PT.

5 Según la definición del protocolo para hipoglucemia sintomática, 138 (42,1 %) pacientes tratados con lixisenatida y 65 (38,9 %) pacientes tratados con placebo informaron al menos un acontecimiento hipoglucémico sintomático durante el periodo durante el tratamiento para el estudio completo (Tabla 26). De estos pacientes que tuvieron los acontecimientos hipoglucémicos sintomáticos por definición de protocolo, 4 pacientes tratados con lixisenatida tuvieron términos de AE informados por el investigador distintos de hipoglucemia (inconsciencia hipoglucémica, desconocimiento de hipoglucemia, glucosa en sangre reducida y temblor), que no se presentan como la hipoglucemia PT en la tabla resumen de TEAE (Tabla 35). En cambio, 7 pacientes (4 para lixisenatida y 3 para placebo) que informaron TEAE de hipoglucemia se excluyen de los acontecimientos de hipoglucemia sintomáticos

10 definidos por el protocolo en la Tabla 26 debido a que o bien no cumplieron la definición de hipoglucemia según el protocolo (el acontecimiento valores de glucosa ≥ 60 mg/dl) o bien faltó información relevante para el análisis (el formulario complementario no estuvo disponible para un paciente tratado con placebo).

15 Siete (2,1 %) pacientes tratados con lixisenatida informaron 8 acontecimientos de hipoglucemia sintomática grave por definición de protocolo, mientras que 1 (0,6 %) paciente tratado con placebo informó 1 acontecimiento de hipoglucemia sintomática grave durante el mismo periodo (Tabla 27).

Tabla 26 - Sumario de hipoglucemia sintomática durante el periodo durante el tratamiento para el estudio completo - Población de seguridad

Tipo	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Total años-paciente	231,22	442,71
Cualquier hipoglucemia sintomática		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	65 (38,9 %)	138 (42,1 %)
Número de pacientes con acontecimientos por 100 años-paciente ¹	28,1	31,2
Glucosa en sangre <60 mg/dl		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	64 (38,3 %)	134 (40,9 %)
Número de pacientes con acontecimientos por 100 años-paciente ¹	27,7	30,3
Sin glucosa en sangre informada		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	2 (1,2 %)	20 (6,1 %)
Número de pacientes con acontecimientos por 100 años-paciente ¹	0,9	4,5

Hipoglucemia sintomática = hipoglucemia sintomática como se define según el protocolo.

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

¹ Calculado como (número de pacientes con acontecimientos*100 dividido entre la exposición total + 3 días en años-paciente).

Tabla 27 - Sumario de hipoglucemia sintomática grave durante el periodo durante el tratamiento para el estudio completo - Población de seguridad

Tipo	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Total años-paciente	231,22	442,71
Cualquier hipoglucemia sintomática grave		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	1 (0,6 %)	7 (2,1 %)
Número de pacientes con acontecimientos por 100 años-paciente ¹	0,4	1,6
Glucosa en sangre <36 mg/dl		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	1 (0,6 %)	5 (1,5 %)
Número de pacientes con acontecimientos por 100 años-paciente ¹	0,4	1,1
Sin glucosa en sangre informada		

Tipo	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	0	2 (0,6 %)
Número de pacientes con acontecimientos por 100 años-paciente ¹	0	0,5

Hipoglucemia sintomática grave = hipoglucemia sintomática grave como se define según el protocolo.

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

¹ Calculado como (número de pacientes con acontecimientos*100 dividido entre la exposición total + 3 días en años-paciente).

5 Ocho pacientes (2,4 %) del grupo de lixisenatida y un paciente (0,6 %) del grupo de placebo experimentaron AE de reacciones del sitio de inyección (Tabla 28). Los AE de reacciones del sitio de inyección se identificaron buscando el término "sitio de inyección" en tanto los PT de AE informados por el investigador como PT del diagnóstico de ARAC después de la adjudicación de reacciones alérgicas. Ninguna de las reacciones fue seria o grave en intensidad, ni estos AE condujeron a interrupción del IP.

Tabla 28 - Número (%) de pacientes que experimentan reacciones del sitio de inyección durante el periodo durante el tratamiento para el estudio completo - Población de seguridad

Fuente del acontecimiento	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Término preferido		
Cualquier reacción del sitio de inyección	1 (0,6 %)	8 (2,4 %)
PT informados por el investigador	1 (0,6 %)	7 (2,1 %)
Hematoma del sitio de inyección	1 (0,6 %)	0
Hemorragia del sitio de inyección	0	1 (0,3 %)
Induración del sitio de inyección	0	1 (0,3 %)
Infección del sitio de inyección	0	1 (0,3 %)
Nódulo del sitio de inyección	0	1 (0,3 %)
Dolor del sitio de inyección	0	2 (0,6 %)
Prurito del sitio de inyección	0	1 (0,3 %)
PT por diagnóstico de ARAC	0	1 (0,3 %)
Reacción del sitio de inyección	0	1 (0,3 %)

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

ARAC = Comité de evaluación de reacciones alérgicas.

10 Se informaron un total de 33 casos para 28 pacientes como acontecimientos alérgicos sospechosos por investigadores y se enviaron a ARAC para adjudicación durante el periodo durante el tratamiento para el estudio completo. De estos, 11 acontecimientos de 11 pacientes (8 [2,4 %] pacientes tratados con lixisenatida y 3 [1,8 %] pacientes tratados con placebo) fueron adjudicados como reacciones alérgicas por el ARAC, pero solo 3 acontecimientos de 3 pacientes (dos acontecimientos de reacción anafiláctica del grupo de lixisenatida y un acontecimiento de angioedema del grupo de placebo) fueron adjudicados como posiblemente relacionados con el IP (Tabla 29).

5 Paciente 840635031 (lixisenatida): Una paciente de 52 años de edad con una historia médica de dislipidemia, asma, rinitis alérgica, alergias a fármaco, comida, polen y polvo, además de urticaria y angioedema en el pasado, informó leves reacciones del sitio de inyección con cada dosis ya desde el 8 de junio de 2009 (21 días con el IP). El paciente refirió picor local y generalizado, e hinchazón en el sitio de inyección con eritema. También presentó ronquera, cambio en el tono de voz, sibilancias y opresión en el pecho. Las constantes vitales durante una reacción (17 de junio de 2009, 9:08) fueron: BP129/62 mm de Hg, HR 67 lpm. Se trató con benadrilo oral y se recuperó el 18 de junio de 2009. El IP se interrumpió el 17 de junio de 2009. La evaluación causal estuvo relacionada según el investigador. La reacción alérgica se adjudicó como reacción anafiláctica y posiblemente relacionada con el IP según el ARAC.

10 Paciente 840635033 (lixisenatida): Una paciente de 58 años de edad con una historia médica de hipertensión, dislipidemia, asma, rinitis alérgica y alergias a fármaco y polvo doméstico, además de sarpullido en el pasado, desarrolló prurito y urticaria de intensidad grave el 19 de julio de 2009 (25 días con el IP) tras la administración del IP y metoclopramida oral (empezó recientemente el 19 de julio de 2009 y se detuvo el 20 de julio de 2009). El paciente refirió picor generalizado, sofoco, hinchazón en los labios, ojos y cara, congestión nasal y sensación de náuseas. Las constantes vitales durante una reacción (23 de julio de 2009, 10:10) fueron: BP134/66 mm de Hg, HR 95 lpm. Se trató con benadrilo oral y mejoró rápidamente. El IP se interrumpió el 23 de julio de 2009. La evaluación causal estuvo relacionada con el IP, pero también posiblemente con metoclopramida, según el investigador. La reacción alérgica se adjudicó como reacción anafiláctica y posiblemente relacionada con el IP según el ARAC.

Tabla 29 - Número (%) de pacientes con acontecimientos adjudicados como reacción alérgica por ARAC durante el periodo durante el tratamiento del estudio completo - Población de seguridad

Relación con el tratamiento del estudio (por ARAC)	Término codificado por MedDRA (PT) diagnóstico de ARAC	Diagnóstico de ARAC	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Todos	Acontecimientos adjudicados como reacción alérgica por ARAC		3 (1,8 %)	8 (2,4 %)
	Reacción anafiláctica	REACCIÓN ANAFILÁCTICA	0	2 (0,6 %)
	Angioedema	ANGIOEDEMA	2 (1,2 %)	0
	Asma	EXACERBACIÓN DEL ASMA	0	1 (0,3 %)
	Dermatitis de contacto	DERMATITIS ALÉRGICA DE CONTACTO	0	1 (0,3 %)
	Dermatitis	DERMATITIS INDUCIDA POR FÁRMACO	1 (0,6 %)	0
	Prurito	PRURITO	0	1 (0,3 %)
	Rinitis alérgica	RINITIS ALÉRGICA	0	1 (0,3 %)
	Urticaria	URTICARIA (RONCHAS)	0	2 (0,6 %)
Posiblemente relacionados con IP	Acontecimientos adjudicados como reacción alérgica por ARAC		1 (0,6 %)	2 (0,6 %)
	Reacción anafiláctica	REACCIÓN ANAFILÁCTICA	0	2 (0,6 %)
	Angioedema	ANGIOEDEMA	1 (0,6 %)	0
No relacionados con IP	Acontecimientos adjudicados como reacción alérgica por ARAC		2 (1,2 %)	6 (1,8 %)

Relación con el tratamiento del estudio (por ARAC)	Término codificado por MedDRA (PT) diagnóstico de ARAC	Diagnóstico de ARAC	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
	Angioedema	ANGIOEDEMA	1 (0,6 %)	0
	Asma	EXACERBACIÓN DEL ASMA	0	1 (0,3 %)
	Dermatitis de contacto	DERMATITIS ALÉRGICA DE CONTACTO	0	1 (0,3 %)
	Dermatitis	DERMATITIS INDUCIDA POR FÁRMACO	1 (0,6 %)	0
	Prurito	PRURITO	0	1 (0,3 %)
	Rinitis alérgica	RINITIS ALÉRGICA	0	1 (0,3 %)
	Urticaria	URTICARIA (RONCHAS)	0	2 (0,6 %)

ARAC = Comité de evaluación de reacciones alérgicas.

IP = Producto en fase de investigación.

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

5 Según el protocolo, cualquier aumento en amilasa y/o lipasa por encima de dos veces el límite superior del intervalo normal (ULN) que se había confirmado por una medición repetida iba a ser monitorizado y documentado en un formulario pre-especificado: "Formulario de acontecimientos adversos para sospecha de pancreatitis". Durante el periodo durante el tratamiento para el estudio completo, 6 (1,8 %) pacientes tratados con lixisenatida y 1 (0,6 %) paciente tratado con placebo informaron 7 TEAE con el formulario de AE pre-especificados (Tabla 30). De entre estos 7 pacientes, un paciente tratado con lixisenatida (N.º 840614004) tuvo un AE de pancreatitis.

10 Paciente 840614004 (lixisenatida): Un paciente de 60 años de edad con una historia médica de hiperplasia prostática, disco lumbar dislocado (L4), reflujo ácido, hipertensión, depresión, extirpación del hígado debido a absceso hepático y fumador crónico, estuvo con insulina glargina, metformina y otras medicaciones concomitantes que incluían antihipertensores, antiácidos y medicaciones antiinflamatorias y para el dolor.

15 El 5 de abril de 2010 (272 días con el IP), el paciente fue hospitalizado por pancreatitis de intensidad grave y se interrumpió el IP. El paciente refirió diarrea de vez en cuando asociada a náuseas, vómitos y dolor epigástrico de tipo cólico durante una semana. La amilasa fue 166 U/l y la lipasa fue 40 U/l. Sus síntomas mejoraron y recibió el alta hospitalaria el 8 de abril de 2010, pero su lipasa continuó aumentando. El 6 de mayo de 2010, el paciente tuvo una evaluación de gastroenterología y una tomografía computerizada (TAC) reveló dilatación de los conductos pancreáticos, aparentemente debido a pancreatitis crónica. El 24 de junio de 2010, 11 semanas después de la última dosis del IP, el paciente desarrolló una exacerbación grave de pancreatitis y fue hospitalizado. El paciente se presentó con dolor abdominal agudo con múltiples episodios de vómitos. El nivel de amilasa del paciente fue 159 U/l y la lipasa fue 1108 U/l. El paciente se recuperó de la exacerbación de pancreatitis el 27 de junio de 2010 y la evaluación causal no estuvo relacionada con el IP según el investigador.

25 Los pacientes que tuvieron al menos un valor de lipasa o amilasa ≥ 3 ULN durante el periodo durante el tratamiento se resumen en la Tabla 31. Se observaron diez pacientes (7 [2,2 %] pacientes en el grupo de lixisenatida y 3 [1,8 %] en el grupo de placebo) con lipasa elevada (≥ 3 ULN). Un paciente en el grupo de lixisenatida tuvo amilasa elevada (≥ 3 ULN), y ninguno en el grupo de placebo.

Tabla 30 - Número (%) de pacientes con el TEAE sospecha de pancreatitis durante el periodo durante el tratamiento para el estudio completo - Población de seguridad

Término preferido	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Cualquiera	1 (0,6 %)	6 (1,8 %)
Hiperamilasemia	0	1 (0,3 %)
Lipasa elevada	1 (0,6 %)	3 (0,9 %)
Enzimas pancreáticas elevadas	0	1 (0,3 %)
Pancreatitis	0	1 (0,3 %)

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

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

Tabla 31 - Enzimas pancreáticas: Número (%) de pacientes con al menos una PCSA después del nivel inicial durante el periodo durante el tratamiento para el estudio completo según el estado del nivel inicial - Población de seguridad

Criterios de laboratorio		
Nivel inicial	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Criterios por PCSA n/N1 (%)		
Lipasa		
Total*		
≥3 ULN	3/163 (1,8 %)	7/321 (2,2 %)
Normal/no disponible		
≥3 ULN	3/162 (1,9 %)	7/321 (2,2 %)
Total*		
≥3 ULN	0/163	1/321 (0,3 %)
Normal/ no disponible		
≥3 ULN	0/163	1/321 (0,3 %)

Nota: PCSA: Anomalías potencialmente clínicamente significativas, ULN = Límite superior del normal.

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

*Independientemente del nivel inicial.

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

Según el protocolo, cualquier valor de calcitonina ≥ 20 pg/ml que se había confirmado por una medición repetida iba a ser monitorizado y documentado en el formulario de acontecimientos adversos pre-especificado para "calcitonina elevada ≥ 20 pg/ml". Durante el periodo durante el tratamiento para el estudio completo, 5 pacientes (4 [1,2 %] para lixisenatida y 1 [0,6 %] para placebo) informaron 5 TEAE de aumento de calcitonina en sangre (Tabla 32). De estos 5

5 10 15 20 25

Paciente 840636032 (lixisenatida): Un paciente de 55 años de edad masculino con una historia médica de depresión, dislipidemia e hipertensión estuvo con insulina glargina, metformina y otras medicaciones concomitantes incluyendo multivitaminas, gemfibrozilo, valsartan, bupropion, fluoxetina y metilfenidato. El 24 de septiembre de 2009 (Semana 24), se informó de un AE de "calcitonina en sangre elevada" para un valor de 47,5 ng/l, que era el resultado de la primera medida de calcitonina para este paciente. El AE no estuvo acompañado de ningún síntoma. La calcitonina subió a 75,9 y 70,7 ng/l en enero y febrero de 2010, de manera que se interrumpió el IP. El 23 de febrero de 2010, el paciente visitó a un especialista de la tiroidea y le sometió a una ecografía tiroidea, que reveló un resultado "normal". La calcitonina de seguimiento (27 de mayo de 2010) fue 50 ng/l. Una ecografía tiroidea de repetición (28 de julio de 2010) fue otra vez "normal". El especialista en la tiroidea evaluó el acontecimiento como "una elevación incidentalmente descubierta en el nivel de calcitonina es de significancia desconocida" y recomendó monitorización en serie de calcitonina con el tiempo y una ecografía de repetición en un año. La relación causal no estuvo relacionada con el IP según el investigador. Una calcitonina después del estudio el 23 de diciembre de 2010 fue 60 pg/ml (referencia de laboratorio local < 11 pg/ml).

Tabla 32 Número (%) de pacientes con TEAE calcitonina elevada durante el periodo durante el tratamiento para el estudio completo - Población de seguridad

Término preferido	Placebo (N=167)	Lixisenatida (N=328)
Cualquiera	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
Calcitonina en sangre elevada	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)

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

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

30 35

Pacientes con al menos una calcitonina en suero medida durante el periodo durante el tratamiento del estudio completo se resumen en la Tabla 33 según las 4 categorías de nivel de calcitonina en el nivel inicial. Ocho (2,8 %) pacientes en el grupo de lixisenatida y 1 (0,7 %) paciente en el grupo de placebo tuvieron valores de calcitonina ≥ 20 ng/l (Tabla 33) incluyendo aquellos 5 pacientes (4 en lixisenatida) que informaron un TEAE con el formulario de AE pre-especificado (Tabla 32). Cuatro de los 8 pacientes tratados con lixisenatida con un valor de calcitonina ≥ 20 ng/l (Tabla 33) no informaron un TEAE con el formulario de AE pre-especificado debido a una elevación sin confirmar; 2 tuvieron un único valor ≥ 50 ng/l (todas las otras mediciones < 20 ng/l) y 2 tuvieron un valor entre ≥ 20 - <50 ng/l. Debe señalarse que la medición de calcitonina se introdujo en el protocolo mediante la modificación del protocolo después de que la mayoría de los pacientes hubieran sido aleatorizados. Por tanto, los valores del nivel inicial no están disponibles para la mayoría de los pacientes (209 [88,2 %] para lixisenatida y 101 [88,6 %] para placebo).

Tabla 33 - Calcitonina en suero - Número (%) de pacientes por categorías predefinidas durante el periodo durante el tratamiento del estudio completo según la categoría de nivel inicial - Población de seguridad

Criterios de laboratorio		
Estado del nivel inicial	Placebo	Lixisenatida
Después del nivel inicial	(N=167)	(N=328)
Calcitonina (ng/l)		
Total*		
≤ULN	127/147 (86,4 %)	246/281 (87,5 %)
>ULN - <20 ng/l	19/147 (12,9 %)	27/281 (9,6 %)
≥20 ng/l - <50 ng/l	1/147 (0,7 %)	5/281 (1,8 %)
≥50 ng/l	0/147	3/281 (1,1 %)
No disponible		
≤ULN	101/114 (88,6 %)	209/237 (88,2 %)
>ULN - <20 ng/l	13/114 (11,4 %)	22/237 (9,3 %)
≥20 ng/l - <50 ng/l	0/114	3/237 (1,3 %)
≥50 ng/l	0/114	3/237 (1,3 %)
≤ULN		
≤ULN	26/29 (89,7 %)	37/39 (94,9 %)
>ULN - <20 ng/l	3/29 (10,3 %)	2/39 (5,1 %)
≥20 ng/l - <50 ng/l	0/29	0/39
≥50 ng/l	0/29	0/39
>ULN - <20 ng/l		
≤ULN	0/4	0/4
>ULN - <20 ng/l	3/4 (75,0 %)	3/4 (75,0 %)
≥20 ng/l - <50 ng/l	1/4 (25,0 %)	1/4 (25,0 %)
≥50 ng/l	0/4	0/4
≥20 ng/l - <50 ng/l		
≤ULN	0/0	0/1
>ULN - <20 ng/l	0/0	0/1
≥20 ng/l - <50 ng/l	0/0	1/1 (100 %)
≥50 ng/l	0/0	0/1
≥50 ng/l		

Criterios de laboratorio		
Estado del nivel inicial	Placebo	Lixisenatida
Después del nivel inicial	(N=167)	(N=328)
≤ULN	0/0	0/0
>ULN - <20 ng/l	0/0	0/0
≥20 ng/l - <50 ng/l	0/0	0/0
≥50 ng/l	0/0	0/0

ULN= Límite superior del normal.

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

*Independientemente del nivel inicial.

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

Un paciente se cuenta solo en la peor categoría.

7 APÉNDICE

Tabla 34 - Cambio medio en HbA1c (%) desde el nivel inicial por visita - Población mITT

Momento de tiempo	Datos observados										Cambio desde el nivel inicial			
	N	Media	DE	EE	Mediana	Mín	Máx	N	Media	DE	EE	Mediana	Mín	Máx
Placebo (N=165)														
Selección	165	8,46	0,81	0,063	8,50	7,0	10,0							
Nivel inicial	165	8,37	0,84	0,065	8,40	6,7	10,5							
Semana 8	147	8,09	1,02	0,084	8,00	6,1	11,6	147	-0,31	0,68	0,056	-0,30	-2,1	1,4
Semana 12	145	8,04	1,12	0,093	7,90	5,9	11,6	145	-0,33	0,85	0,070	-0,30	-2,5	1,9
Semana 24	134	8,07	1,16	0,101	7,80	6,0	11,6	134	-0,28	1,04	0,090	-0,40	-2,7	2,7
Semana 24 (LOCF)	158	8,13	1,17	0,093	7,90	6,0	11,6	158	-0,24	0,98	0,078	-0,30	-2,7	2,7
Semana 36	115	7,98	1,08	0,101	7,90	5,6	11,3	115	-0,32	1,01	0,094	-0,30	-3,0	3,0
Semana 44	103	7,83	1,00	0,099	7,70	6,0	11,7	103	-0,40	0,95	0,094	-0,40	-2,9	2,9
Semana 52	94	7,71	0,99	0,102	7,65	5,7	12,1	94	-0,47	0,98	0,101	-0,45	-2,8	3,6
Semana 60	81	7,70	1,15	0,128	7,50	5,8	12,3	81	-0,50	1,08	0,119	-0,50	-3,1	4,5
Semana 68	76	7,64	1,02	0,117	7,50	5,8	11,2	76	-0,50	1,03	0,118	-0,50	-2,9	2,5
Semana 76	67	7,69	1,00	0,123	7,40	6,0	11,6	67	-0,43	1,04	0,127	-0,40	-2,8	2,9
Semana 84	29	7,82	1,19	0,221	7,80	5,7	11,2	29	-0,35	0,99	0,184	-0,40	-1,7	2,4
Semana 92	21	7,87	1,06	0,232	7,70	5,7	10,2	21	-0,20	1,07	0,235	0,10	-1,8	2,1
Semana 100	11	7,98	0,87	0,261	7,60	7,1	9,6	11	0,02	0,84	0,254	-0,10	-1,3	1,4
Semana 108	5	7,76	0,30	0,133	7,80	7,3	8,1	5	-0,22	0,40	0,180	-0,20	-0,8	0,2
Último valor durante el tratamiento	158	8,24	1,12	0,089	8,20	5,7	12,0	158	-0,13	0,96	0,076	-0,10	-2,8	2,7

Lixisenatida (N=326)

Tratamiento	Datos observados											Cambio desde el nivel inicial		
	N	Media	DE	EE	Mediana	Mín	Máx	N	Media	DE	EE	Mediana	Mín	Máx
Selección	326	8,49	0,83	0,046	8,50	7,0	10,0							
Nivel inicial	326	8,42	0,88	0,049	8,40	6,0	10,8							
Semana 8	286	7,68	1,00	0,059	7,60	5,5	14,1	286	-0,72	0,86	0,051	-0,70	-2,8	5,7
Semana 12	272	7,54	0,94	0,057	7,40	5,5	10,9	272	-0,84	0,86	0,052	-0,90	-3,0	2,5
Semana 24	251	7,65	1,11	0,070	7,50	5,6	11,3	251	-0,72	1,01	0,064	-0,80	-3,5	2,9
Semana 24 (LOCF)	304	7,76	1,18	0,068	7,60	5,6	14,1	304	-0,63	1,08	0,062	-0,60	-3,5	5,7
Semana 36	220	7,60	1,09	0,073	7,40	5,5	12,0	220	-0,74	1,01	0,068	-0,80	-3,6	2,6
Semana 44	191	7,52	1,11	0,080	7,50	5,3	11,7	191	-0,75	1,07	0,078	-0,80	-3,8	2,9
Semana 52	183	7,49	1,16	0,086	7,40	5,3	11,8	183	-0,74	1,10	0,081	-0,80	-3,5	2,9
Semana 60	163	7,50	1,18	0,092	7,30	5,4	12,4	163	-0,71	1,16	0,091	-0,70	-3,5	4,0
Semana 68	155	7,43	1,19	0,095	7,30	5,1	12,5	155	-0,76	1,14	0,092	-0,80	-3,1	4,0
Semana 76	150	7,39	1,15	0,094	7,30	5,3	13,7	150	-0,79	1,16	0,094	-0,95	-2,9	5,5
Semana 84	87	7,30	1,04	0,111	7,30	5,3	10,9	87	-0,90	1,10	0,118	-1,00	-3,2	2,4
Semana 92	58	7,06	0,92	0,120	7,05	5,0	9,5	58	-1,05	0,94	0,124	-1,10	-2,9	1,4
Semana 100	29	6,91	0,93	0,173	6,80	5,5	9,6	29	-0,98	0,96	0,179	-1,00	-3,0	0,9
Semana 108	18	6,77	0,85	0,201	6,65	5,4	8,6	18	-1,01	0,97	0,228	-1,10	-2,5	1,4
Semana 116	6	7,05	1,26	0,516	7,05	5,5	9,0	6	-0,68	1,01	0,414	-0,75	-2,3	0,7
Semana 124	2	7,15	1,77	1,250	7,15	5,9	8,4	2	-0,45	0,78	0,550	-0,45	-1,0	0,1
Último valor durante el tratamiento	304	7,96	1,18	0,067	7,90	5,3	14,1	304	-0,44	1,10	0,063	-0,45	-3,1	5,7

LOCF = Última observación considerada.

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

Para la semana 24 (LOCF), el análisis incluyó mediciones obtenidas hasta 3 días después de la última dosis de la inyección de producto en fase de investigación de doble

	Datos observados							Cambio desde el nivel inicial						
	N	Media	DE	EE	Mediana	Mín	Máx	N	Media	DE	EE	Mediana	Mín	Máx
Tratamiento														
Momento de tiempo														
ciego en o antes de la Visita 12 (Semana 24), o Día 169 si no está disponible la Visita 12 (Semana 24).														

Tabla 35 Número (%) de pacientes que experimentan TEAE(s) común (comunes) (PT ≥1 % en cualquier grupo de tratamiento) durante el periodo de tratamiento global presentado por SOC primaria, HLG, HLT y PT - Población de seguridad

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS		
HLGT: Término de grupo de alto nivel		
HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=167)	(N=328)
Cualquier clase	143 (85,6 %)	287 (87,5 %)
INFECCIONES E INFESTACIONES	72 (43,1 %)	148 (45,1 %)
HLGT: Trastornos infecciosos fúngicos	3 (1,8 %)	12 (3,7 %)
HLT: Infecciones fúngicas NEC	3 (1,8 %)	8 (2,4 %)
Infección fúngica de la piel	2 (1,2 %)	0
Onicomycosis	0	4 (1,2 %)
HLGT: Infecciones - patógeno inespecíficas	60 (35,9 %)	125 (38,1 %)
HLT: Infecciones abdominales y gastrointestinales	5 (3,0 %)	14 (4,3 %)
Gastroenteritis	4 (2,4 %)	12 (3,7 %)
HLT: Infecciones dentales y de tejido blando oral	4 (2,4 %)	7 (2,1 %)
Infección dental	2 (1,2 %)	5 (1,5 %)
HLT: Infecciones de oído	3 (1,8 %)	6 (1,8 %)
Infección de oído	2 (1,2 %)	0
HLT: Infecciones NEC	3 (1,8 %)	5 (1,5 %)
Infección localizada	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
HLT: Infecciones de las vías respiratorias inferiores y pulmonares	15 (9,0 %)	26 (7,9 %)
Bronquitis	13 (7,8 %)	22 (6,7 %)
Neumonía	2 (1,2 %)	5 (1,5 %)
HLT: Infecciones de las vías respiratorias superiores	40 (24,0 %)	84 (25,6 %)
Laringitis	3 (1,8 %)	0
Nasofaringitis	21 (12,6 %)	32 (9,8 %)
Faringitis	5 (3,0 %)	12 (3,7 %)
Faringoamigdalitis	3 (1,8 %)	1 (0,3 %)
Rinitis	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
Sinusitis	5 (3,0 %)	12 (3,7 %)
Infección de las vías respiratorias superiores	6 (3,6 %)	24 (7,3 %)
HLT: Infecciones de las vía urinarias	7 (4,2 %)	26 (7,9 %)
Infección de las vías urinarias	6 (3,6 %)	21 (6,4 %)
HLGT: Trastornos infecciosos virales	22 (13,2 %)	41 (12,5 %)

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS

HLGT: Término de grupo de alto nivel

HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=167)	(N=328)
HLT: Infecciones virales por herpes	3 (1,8 %)	1 (0,3 %)
Herpes zóster	3 (1,8 %)	1 (0,3 %)
HLT: Infecciones virales por gripe	9 (5,4 %)	28 (8,5 %)
Gripe	9 (5,4 %)	28 (8,5 %)
HLT: Infecciones virales NEC	11 (6,6 %)	11 (3,4 %)
Gastroenteritis viral	4 (2,4 %)	4 (1,2 %)
Infección viral de las vías respiratorias	5 (3,0 %)	3 (0,9 %)
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS E INESPECÍFICAS (INCL QUISTES Y PÓLIPOS)	7 (4,2 %)	11 (3,4 %)
HLGT: Neoplasias malignas endocrinas e inespecíficas	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLT: Neoplasias malignas endocrinas e inespecíficas NEC	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
Neoplasia tiroidea	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	6 (3,6 %)	9 (2,7 %)
HLGT: Anemias no hemolíticas y depresión de la médula ósea	5 (3,0 %)	7 (2,1 %)
HLT: Anemias NEC	4 (2,4 %)	6 (1,8 %)
Anemia	3 (1,8 %)	6 (1,8 %)
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN	72 (43,1 %)	151 (46,0 %)
HLGT: Trastornos del apetito y nutricionales generales	3 (1,8 %)	13 (4,0 %)
HLT: Trastornos del apetito	3 (1,8 %)	13 (4,0 %)
Disminución del apetito	2 (1,2 %)	11 (3,4 %)
HLGT: Trastornos del metabolismo de la glucosa (incl diabetes mellitus)	68 (40,7 %)	141 (43,0 %)
HLT: Afecciones hipoglucémicas NEC	68 (40,7 %)	141 (43,0 %)
Hipoglucemia	68 (40,7 %)	138 (42,1 %)
Desconocimiento de hipoglucemia	2 (1,2 %)	9 (2,7 %)
HLGT: Trastornos del metabolismo de los lípidos	2 (1,2 %)	8 (2,4 %)
HLT: Triglicéridos elevados	2 (1,2 %)	6 (1,8 %)
Hipertrigliceridemia	2 (1,2 %)	6 (1,8 %)
HLGT: Trastornos del metabolismo de la purina y pirimidina	1 (0,6 %)	7 (2,1 %)
HLT: Trastornos del metabolismo de la purina NEC	1 (0,6 %)	7 (2,1 %)

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS		
HLGT: Término de grupo de alto nivel		
HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=167)	(N=328)
Hiperuricemia	0	5 (1,5 %)
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	13 (7,8 %)	25 (7,6 %)
HLGT: Trastornos y síntomas de ansiedad	7 (4,2 %)	11 (3,4 %)
HLT: Síntomas de ansiedad	7 (4,2 %)	10 (3,0 %)
Ansiedad	4 (2,4 %)	7 (2,1 %)
Estrés	3 (1,8 %)	0
HLGT: Trastornos y perturbaciones del estado de ánimo deprimido	3 (1,8 %)	8 (2,4 %)
HLT: Trastornos depresivos	3 (1,8 %)	8 (2,4 %)
Depresión	3 (1,8 %)	8 (2,4 %)
HLGT: Trastornos y perturbaciones del sueño	5 (3,0 %)	5 (1,5 %)
HLT: Perturbaciones en iniciar y mantener el sueño	5 (3,0 %)	4 (1,2 %)
Insomnio	5 (3,0 %)	4 (1,2 %)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	48 (28,7 %)	95 (29,0 %)
HLGT: Cefaleas	17 (10,2 %)	44 (13,4 %)
HLT: Cefaleas NEC	17 (10,2 %)	41 (12,5 %)
Cefalea	17 (10,2 %)	41 (12,5 %)
HLT: Jaquecas	0	4 (1,2 %)
Migraña	0	4 (1,2 %)
HLGT: Trastornos del movimiento (incl parkinsonismo)	6 (3,6 %)	18 (5,5 %)
HLT: Temblor (excl congénito)	6 (3,6 %)	18 (5,5 %)
Temblor	6 (3,6 %)	18 (5,5 %)
HLGT: Trastornos neurológicos NEC	19 (11,4 %)	45 (13,7 %)
HLT: Perturbaciones en la consciencia NEC	0	6 (1,8 %)
Somnolencia	0	5 (1,5 %)
HLT: Signos y síntomas neurológicos NEC	11 (6,6 %)	28 (8,5 %)
Mareos	11 (6,6 %)	26 (7,9 %)
HLT: Parestesias y disestesias	5 (3,0 %)	10 (3,0 %)
Parestesia	4 (2,4 %)	10 (3,0 %)
HLT: Anomalías sensoriales NEC	6 (3,6 %)	4 (1,2 %)
Hipoestesia	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)

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

HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=167)	(N=328)
Síndrome de las piernas inquietas	2 (1,2 %)	0
HLGT: Neuropatías periféricas	9 (5,4 %)	10 (3,0 %)
HLT: Polineuropatías crónicas	6 (3,6 %)	3 (0,9 %)
Neuropatía diabética	6 (3,6 %)	3 (0,9 %)
HLT: Mononeuropatías	1 (0,6 %)	5 (1,5 %)
Síndrome del túnel carpiano	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
HLGT: Trastornos de la médula espinal y de las raíces nerviosas	2 (1,2 %)	7 (2,1 %)
HLT: Trastornos de la médula espinal lumbar y de las raíces nerviosas	2 (1,2 %)	7 (2,1 %)
Ciática	2 (1,2 %)	7 (2,1 %)
TRASTORNOS OCULARES	18 (10,8 %)	38 (11,6 %)
HLGT: Cambio estructural del ojo anterior, depósito y degeneración	4 (2,4 %)	9 (2,7 %)
HLT: Afecciones de cataratas	4 (2,4 %)	8 (2,4 %)
Catarata	4 (2,4 %)	8 (2,4 %)
HLGT: Trastornos de los ojos NEC	4 (2,4 %)	1 (0,3 %)
HLT: Trastornos oculares NEC	4 (2,4 %)	0
Dolor de ojos	4 (2,4 %)	0
HLGT: Glaucoma e hipertensión ocular	0	5 (1,5 %)
HLT: Glaucomas (excl congénitos)	0	5 (1,5 %)
Glaucoma	0	5 (1,5 %)
HLGT: Infecciones, irritaciones e inflamaciones oculares	2 (1,2 %)	7 (2,1 %)
HLT: Infecciones, irritaciones e inflamaciones de la conjuntiva	2 (1,2 %)	4 (1,2 %)
Conjuntivitis	2 (1,2 %)	4 (1,2 %)
HLGT: Hemorragias de la retina, coroides y vítreas y trastornos vasculares	4 (2,4 %)	10 (3,0 %)
HLT: Retinopatías NEC	4 (2,4 %)	8 (2,4 %)
Retinopatía diabética	3 (1,8 %)	6 (1,8 %)
HLGT: Trastornos de la visión	4 (2,4 %)	12 (3,7 %)
HLT: Trastornos visuales NEC	3 (1,8 %)	9 (2,7 %)
Visión borrosa	2 (1,2 %)	9 (2,7 %)
TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO	5 (3,0 %)	14 (4,3 %)
HLGT: Trastornos del oído interno y del nervio craneal VIII	4 (2,4 %)	10 (3,0 %)

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS		
HLGT: Término de grupo de alto nivel		
HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=167)	(N=328)
HLT: Signos y síntomas del oído interno	4 (2,4 %)	10 (3,0 %)
Tinnitus	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
Vértigo	2 (1,2 %)	7 (2,1 %)
TRASTORNOS CARDÍACOS	14 (8,4 %)	21 (6,4 %)
HLGT: Arritmias cardíacas	3 (1,8 %)	13 (4,0 %)
HLT: Trastornos de la frecuencia y ritmo NEC	1 (0,6 %)	6 (1,8 %)
Taquicardia	0	6 (1,8 %)
HLGT: Trastornos de las arterias coronarias	11 (6,6 %)	6 (1,8 %)
HLT: Trastornos de las arterias coronarias NEC	5 (3,0 %)	2 (0,6 %)
Enfermedad de las arterias coronarias	5 (3,0 %)	2 (0,6 %)
HLT: Trastornos isquémicos de las arterias coronarias	9 (5,4 %)	4 (1,2 %)
Infarto agudo de miocardio	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Angina de pecho	5 (3,0 %)	2 (0,6 %)
TRASTORNOS VASCULARES	14 (8,4 %)	34 (10,4 %)
HLGT: Trastornos hipertensores vasculares	12 (7,2 %)	23 (7,0 %)
HLT: Hipertensión acelerada y maligna	3 (1,8 %)	6 (1,8 %)
Crisis hipertensora	3 (1,8 %)	6 (1,8 %)
HLT: Trastornos hipertensores vasculares NEC	9 (5,4 %)	17 (5,2 %)
Hipertensión	9 (5,4 %)	17 (5,2 %)
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	18 (10,8 %)	39 (11,9 %)
HLGT: Trastornos respiratorios NEC	13 (7,8 %)	26 (7,9 %)
HLT: Anomalías de la respiración	4 (2,4 %)	1 (0,3 %)
Disnea	2 (1,2 %)	0
Disnea de esfuerzo	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
HLT: Tos y síntomas asociados	3 (1,8 %)	14 (4,3 %)
Tos	3 (1,8 %)	14 (4,3 %)
HLT: Signos y síntomas de las vías respiratorias superiores	5 (3,0 %)	17 (5,2 %)
Dolor orofaríngeo	2 (1,2 %)	13 (4,0 %)
HLGT: Trastornos de las vías respiratorias superiores (excl infecciones)	2 (1,2 %)	12 (3,7 %)
HLT: Trastornos de los senos paranasales (excl infecciones y neoplasias)	0	4 (1,2 %)

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS		
HLGT: Término de grupo de alto nivel		
HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=167)	(N=328)
Congestión de senos	0	4 (1,2 %)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	43 (25,7 %)	153 (46,6 %)
HLGT: Afecciones dentales y gingivales	7 (4,2 %)	12 (3,7 %)
HLT: Dolor dental y trastornos de sensación	4 (2,4 %)	5 (1,5 %)
Dolor de muelas	4 (2,4 %)	5 (1,5 %)
HLGT: Afecciones inflamatorias gastrointestinales	4 (2,4 %)	4 (1,2 %)
HLT: Gastritis (excl infecciosa)	2 (1,2 %)	4 (1,2 %)
Gastritis	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
HLGT: Motilidad gastrointestinal y afecciones de la defecación	14 (8,4 %)	52 (15,9 %)
HLT: Diarrea (excl infecciosa)	10 (6,0 %)	38 (11,6 %)
Diarrea	10 (6,0 %)	37 (11,3 %)
HLT: Trastornos atónicos gastrointestinales y de la hipomotilidad NEC	4 (2,4 %)	19 (5,8 %)
Estreñimiento	4 (2,4 %)	16 (4,9 %)
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	0	4 (1,2 %)
HLGT: Signos y síntomas gastrointestinales	23 (13,8 %)	126 (38,4 %)
HLT: Signos y síntomas dispépticos	1 (0,6 %)	17 (5,2 %)
Dispepsia	1 (0,6 %)	17 (5,2 %)
HLT: Flatulencia, hinchazón y distensión	1 (0,6 %)	11 (3,4 %)
Distensión abdominal	1 (0,6 %)	6 (1,8 %)
Flatulencia	0	7 (2,1 %)
HLT: Dolores gastrointestinales y abdominales (excl orales y garganta)	5 (3,0 %)	21 (6,4 %)
Dolor abdominal	2 (1,2 %)	9 (2,7 %)
Dolor abdominal superior	3 (1,8 %)	13 (4,0 %)
HLT: Signos y síntomas gastrointestinales NEC	3 (1,8 %)	5 (1,5 %)
Molestia abdominal	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
HLT: Síntomas de náuseas y vómitos	17 (10,2 %)	104 (31,7 %)
Náuseas	16 (9,6 %)	96 (29,3 %)
Vómitos	2 (1,2 %)	32 (9,8 %)
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DE TEJIDO SUBCUTÁNEO	21 (12,6 %)	37 (11,3 %)
HLGT: Angioedema y urticaria	0	6 (1,8 %)

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

HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=167)	(N=328)
HLT: Urticarias	0	6 (1,8 %)
Urticaria	0	6 (1,8 %)
HLGT: Afecciones epidérmicas y dérmicas	11 (6,6 %)	17 (5,2 %)
HLT: Dermatitis y eccema	4 (2,4 %)	3 (0,9 %)
Dermatitis	2 (1,2 %)	0
HLT: Prurito NEC	3 (1,8 %)	7 (2,1 %)
Prurito	3 (1,8 %)	5 (1,5 %)
HLT: Sarpullidos, erupciones y exantemas NEC	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
Sarpullido	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLGT: Afecciones de los anejos cutáneos	8 (4,8 %)	13 (4,0 %)
HLT: Trastornos de las glándulas apocrinas y ecrinas	5 (3,0 %)	11 (3,4 %)
Sudor frío	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Hiperhidrosis	3 (1,8 %)	10 (3,0 %)
HLT: Rosáceas	2 (1,2 %)	0
Rosácea	2 (1,2 %)	0
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DE TEJIDO CONJUNTIVO	38 (22,8 %)	90 (27,4 %)
HLGT: Trastornos articulares	13 (7,8 %)	27 (8,2 %)
HLT: Signos y síntomas relacionados con las articulaciones	11 (6,6 %)	16 (4,9 %)
Artralgia	11 (6,6 %)	16 (4,9 %)
HLT: Osteoartropatías	2 (1,2 %)	9 (2,7 %)
Osteoartritis	2 (1,2 %)	9 (2,7 %)
HLGT: Trastornos musculares	7 (4,2 %)	16 (4,9 %)
HLT: Dolores musculares	4 (2,4 %)	8 (2,4 %)
Mialgia	4 (2,4 %)	5 (1,5 %)
HLT: Signos y síntomas relacionados con los músculos NEC	2 (1,2 %)	7 (2,1 %)
Espasmos musculares	2 (1,2 %)	7 (2,1 %)
HLGT: Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo NEC	23 (13,8 %)	55 (16,8 %)
HLT: Dolor y molestia musculoesquelética y de tejido conjuntivo	23 (13,8 %)	52 (15,9 %)
Dolor de espalda	11 (6,6 %)	24 (7,3 %)
Dolor musculoesquelético	6 (3,6 %)	10 (3,0 %)
Dolor en la extremidad	7 (4,2 %)	15 (4,6 %)

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS

HLGT: Término de grupo de alto nivel

HLT: Término de nivel alto

Término preferido

Placebo

(N=167)

Lixisenatida

(N=328)

HLGT: Trastornos de tendones, ligamentos y cartilago	1 (0,6 %)	7 (2,1 %)
HLT: Trastornos de tendones	1 (0,6 %)	7 (2,1 %)
Tendonitis	1 (0,6 %)	6 (1,8 %)
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	8 (4,8 %)	16 (4,9 %)
HLGT: Nefropatías	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
HLT: Nefropatías y trastornos tubulares NEC	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Nefropatía diabética	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
HLGT: Trastornos renales (excl nefropatías)	3 (1,8 %)	3 (0,9 %)
HLT: Insuficiencia y alteración renal	3 (1,8 %)	3 (0,9 %)
Insuficiencia renal	2 (1,2 %)	0
HLGT: Signos y síntomas de las vías urinarias	2 (1,2 %)	8 (2,4 %)
HLT: Síntomas de la vejiga y uretrales	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
Disuria	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN	34 (20,4 %)	69 (21,0 %)
HLGT: Afecciones de la temperatura corporal	3 (1,8 %)	5 (1,5 %)
HLT: Trastornos febriles	3 (1,8 %)	5 (1,5 %)
Pirexia	3 (1,8 %)	5 (1,5 %)
HLGT: Trastornos del sistema general NEC	30 (18,0 %)	59 (18,0 %)
HLT: Afecciones asténicas	17 (10,2 %)	34 (10,4 %)
Astenia	10 (6,0 %)	18 (5,5 %)
Fatiga	6 (3,6 %)	15 (4,6 %)
Malestar general	2 (1,2 %)	3 (0,9 %)
HLT: Sensibilidad y sensaciones NEC	2 (1,2 %)	7 (2,1 %)
Hambre	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLT: Edema NEC	7 (4,2 %)	12 (3,7 %)
Edema periférico	7 (4,2 %)	8 (2,4 %)
HLT: Dolor y molestia NEC	7 (4,2 %)	12 (3,7 %)
Dolor de pecho	4 (2,4 %)	1 (0,3 %)
Dolor de pecho no cardíaco	1 (0,6 %)	6 (1,8 %)
Dolor	1 (0,6 %)	4 (1,2 %)

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS		
HLGT: Término de grupo de alto nivel		
HLT: Término de nivel alto	Placebo	Lixisenatida
Término preferido	(N=167)	(N=328)
INVESTIGACIONES	20 (12,0 %)	38 (11,6 %)
HLGT: Investigaciones endocrinas (incl hormonas sexuales)	2 (1,2 %)	4 (1,2 %)
HLT: Análisis de hormonas gastrointestinales, pancreáticas y de APUD	2 (1,2 %)	4 (1,2 %)
Calcitonina en sangre elevada	2 (1,2 %)	4 (1,2 %)
HLGT: Investigaciones gastrointestinales	2 (1,2 %)	6 (1,8 %)
HLT: Enzimas digestivas	2 (1,2 %)	6 (1,8 %)
Lipasa elevada	2 (1,2 %)	5 (1,5 %)
HLGT: Investigaciones hepatobiliares	4 (2,4 %)	3 (0,9 %)
HLT: Análisis de la función hepática	4 (2,4 %)	3 (0,9 %)
Alanina aminotransferasa elevada	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLGT: Investigaciones metabólicas, nutricionales y de gases en sangre	8 (4,8 %)	20 (6,1 %)
HLT: Análisis de tolerancia a los hidratos de carbono (incl diabetes)	7 (4,2 %)	19 (5,8 %)
Glucosa en sangre reducida	7 (4,2 %)	19 (5,8 %)
LESIÓN, ENVENENAMIENTO Y COMPLICACIONES DEL PROCEDIMIENTO	16 (9,6 %)	43 (13,1 %)
HLGT: Lesiones de hueso y de las articulaciones	6 (3,6 %)	13 (4,0 %)
HLT: Fracturas y dislocaciones de las extremidades superiores	3 (1,8 %)	1 (0,3 %)
Fractura de muñeca	3 (1,8 %)	0
HLGT: Lesiones NEC	11 (6,6 %)	29 (8,8 %)
HLT: Lesiones de músculos, tendones y ligamentos	4 (2,4 %)	3 (0,9 %)
Distensión muscular	3 (1,8 %)	3 (0,9 %)
HLT: Lesiones no específicas de sitio NEC	3 (1,8 %)	16 (4,9 %)
Caída	2 (1,2 %)	12 (3,7 %)
HLT: Lesiones específicas de sitio NEC	3 (1,8 %)	4 (1,2 %)
Fractura de dientes	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLT: Lesiones de piel NEC	3 (1,8 %)	8 (2,4 %)
Contusión	2 (1,2 %)	6 (1,8 %)
Laceración de la piel	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
HLGT: Lesiones y complicaciones relacionadas con el procedimiento NEC	2 (1,2 %)	2 (0,6 %)
HLT: Complicaciones del procedimiento no específicas del sitio	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)
Dolor del procedimiento	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)

CLASE PRIMARIA DE SISTEMAS Y ÓRGANOS**HLGT: Término de grupo de alto nivel****HLT: Término de nivel alto****Término preferido****Placebo****(N=167)****Lixisenatida****(N=328)**

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS Y MÉDICOS	8 (4,8 %)	9 (2,7 %)
HLGT: Procedimientos terapéuticos vasculares	5 (3,0 %)	1 (0,3 %)
HLT: Procedimientos terapéuticos arteriales (excl aórticos)	5 (3,0 %)	1 (0,3 %)
Angioplastia coronaria	2 (1,2 %)	0
Derivación de las arterias coronarias	2 (1,2 %)	1 (0,3 %)

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

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

MedDRA versión: 13.1.

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

Nota: Clasificada por orden de SOC internacionalmente acordada y orden alfabético de HLGT, HLT, PT.

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

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

5 <120> Composición farmacéutica para mejorar el control glucémico como terapia adicional a la insulina basal

<130> 50830PEP

<140> EP11166111.2

10 <141> 13-05-2011

<160> 2

<170> PatentIn versión 3.5

15

<210> 1

<211> 44

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

ES 2 614 287 T3

<220>

<223> AVE0010

<220>

5 <221> MOD_RES

<222> (44)..(44)

<223> AMIDACIÓN

<400> 1

10

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

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Exendina-4

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> AMIDACIÓN

25

<400> 2

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

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

ES 2 614 287 T3

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica para su uso en el control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2, comprendiendo dicha combinación
- (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- 5 (b) una insulina basal o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
- (c) opcionalmente metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- en la que la diabetes de tipo 2 que va a tratarse no está adecuadamente controlada con la insulina basal y opcionalmente metformina sola y el paciente que va a tratarse tiene una concentración de glucosa en plasma postprandial a las 2 horas de al menos 14 mmol/l.
- 10 2. La combinación farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el paciente que va a tratarse es obeso.
3. La combinación farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 o 2, en la que el paciente que va a tratarse tiene un índice de masa corporal de al menos 30 kg/m².
- 15 4. La combinación farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el paciente que va a tratarse es un sujeto adulto.
5. La combinación farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que en el paciente que va a tratarse, la diabetes mellitus de tipo 2 se ha diagnosticado al menos 1 año o al menos 2 años antes de la aparición de la terapia.
- 20 6. La combinación farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el paciente que va a tratarse tiene un valor de HbA_{1c} de aproximadamente el 7 a aproximadamente el 10 %.
7. La combinación farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el paciente que va a tratarse tiene un valor de HbA_{1c} de al menos el 8 %.
8. La combinación farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el paciente que va a tratarse tiene una la concentración de glucosa en plasma en ayunas de al menos 8 mmol/l.
- 25 9. La combinación farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el paciente que va a tratarse tiene un desplazamiento de la glucosa de al menos 2 mmol/l, al menos 3 mmol/l, al menos 4 mmol/l o al menos 5 mmol/l, en la que el desplazamiento de la glucosa es la diferencia de la concentración de glucosa en plasma postprandial a las 2 horas y la concentración de glucosa en plasma 30 minutos antes de una prueba de comida.
- 30 10. La combinación farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se prepara para administración parenteral.
- 35 11. La combinación farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se prepara para administración en una dosis diaria seleccionada del intervalo de 10 µg a 20 µg.
12. La combinación farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la insulina basal está seleccionada de insulina glargina, insulina detemir, insulina isófana, insulina lenta, insulina ultralenta, y mezclas de las mismas.
- 40 13. La combinación farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la insulina basal o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se prepara para administración parenteral.
14. La combinación farmacéutica para su uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la metformina o/y la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se prepara para administración por vía oral.

Figura 1

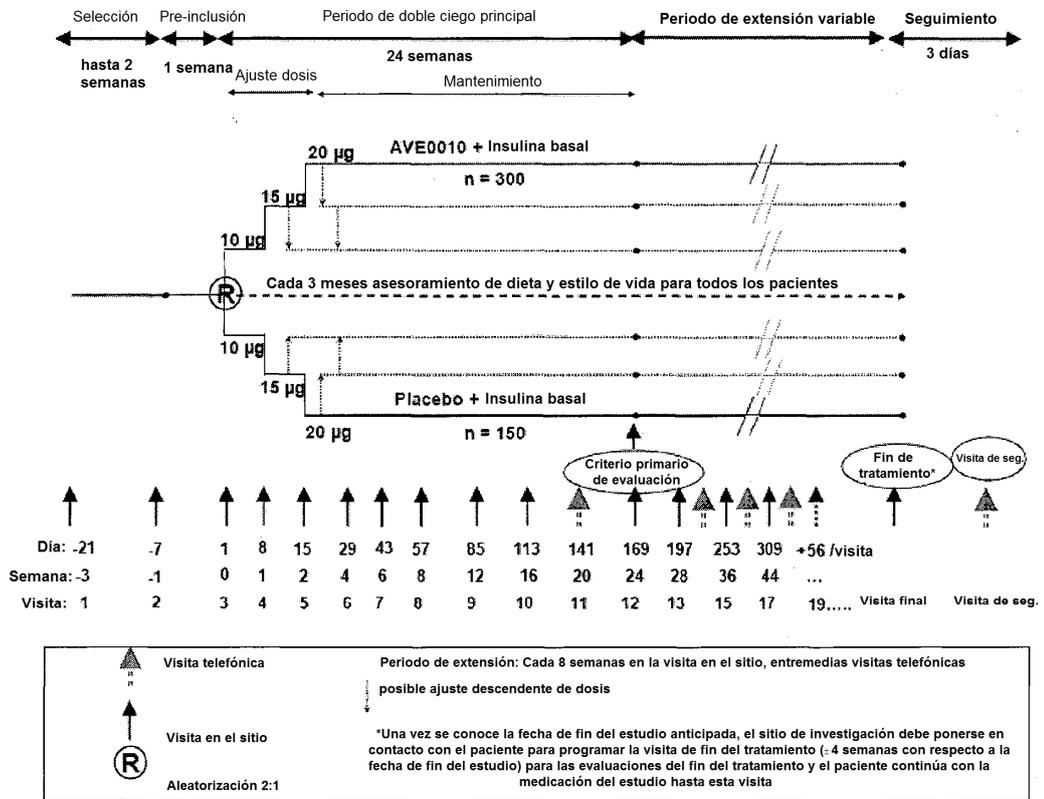


Figura 2

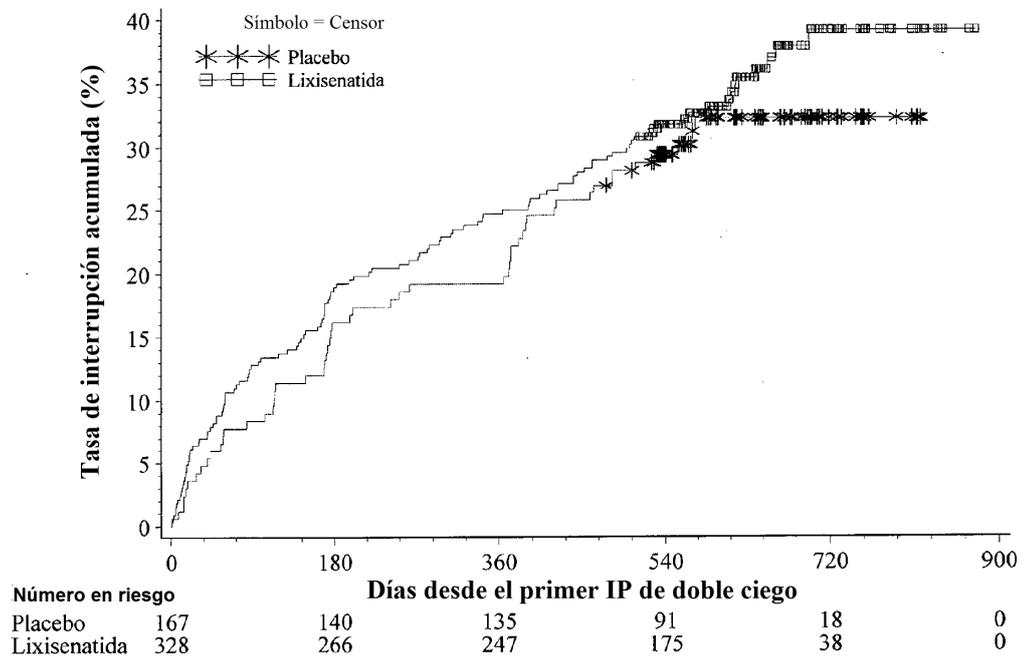


Figura 3

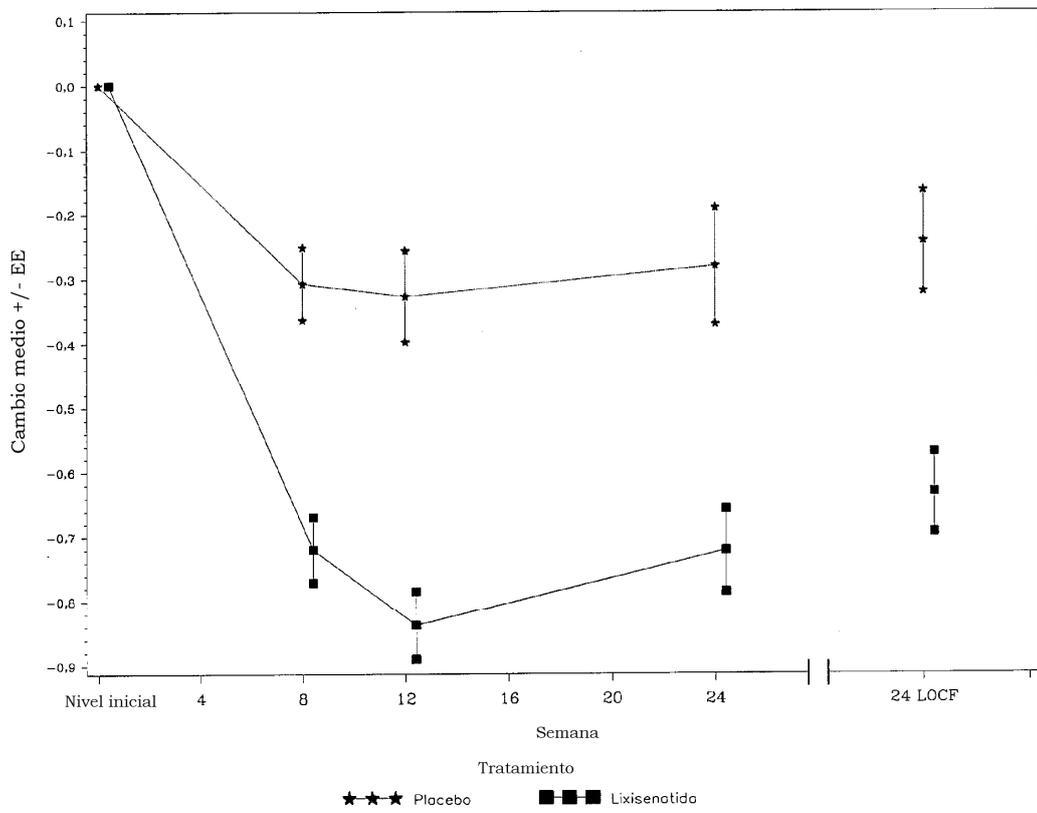


Figura 4

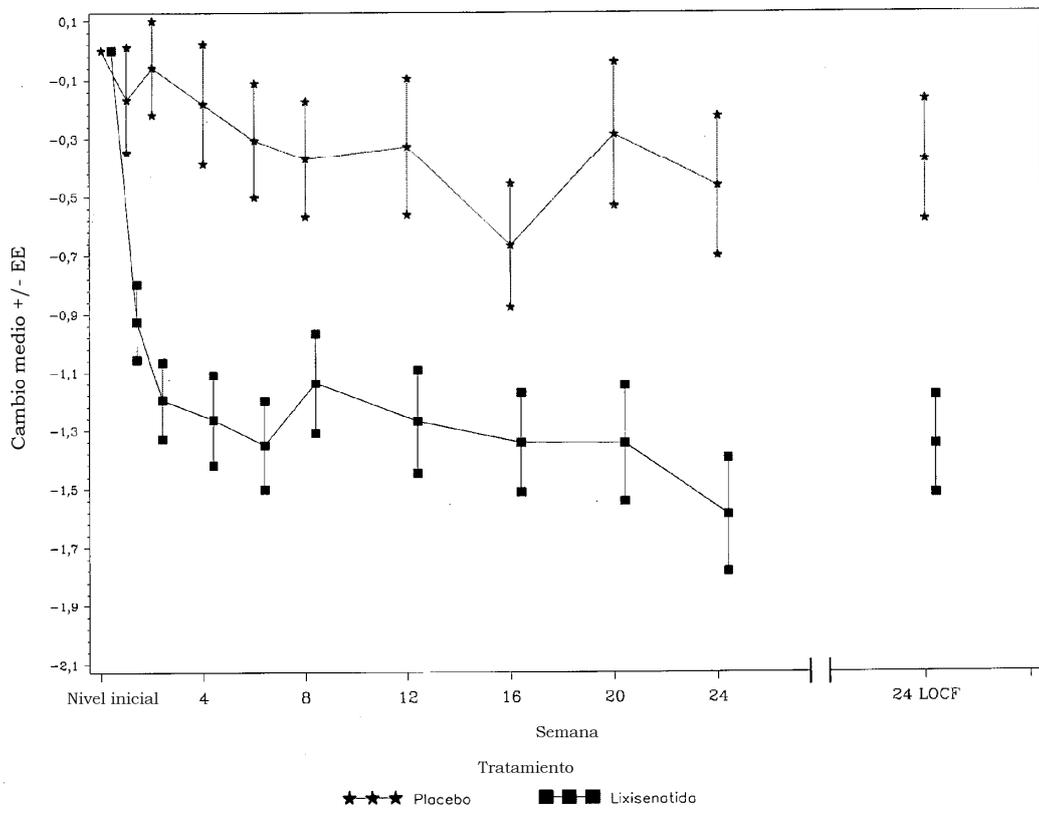


Figura 5

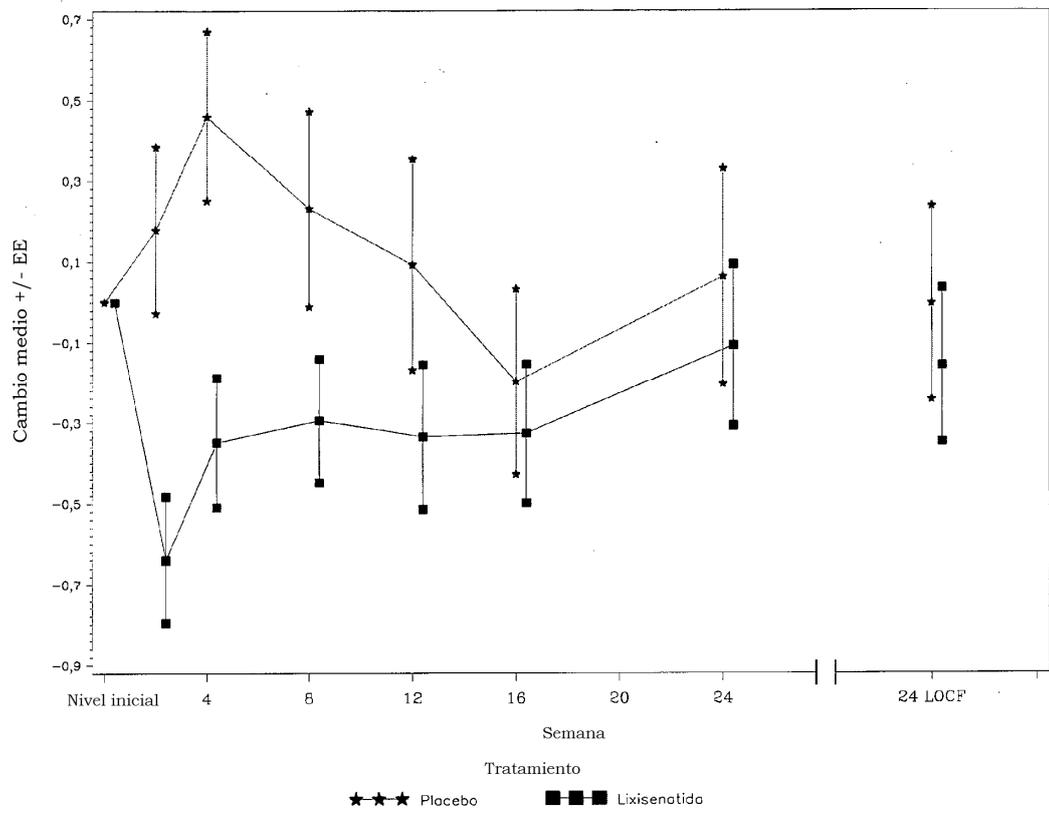


Figura 6

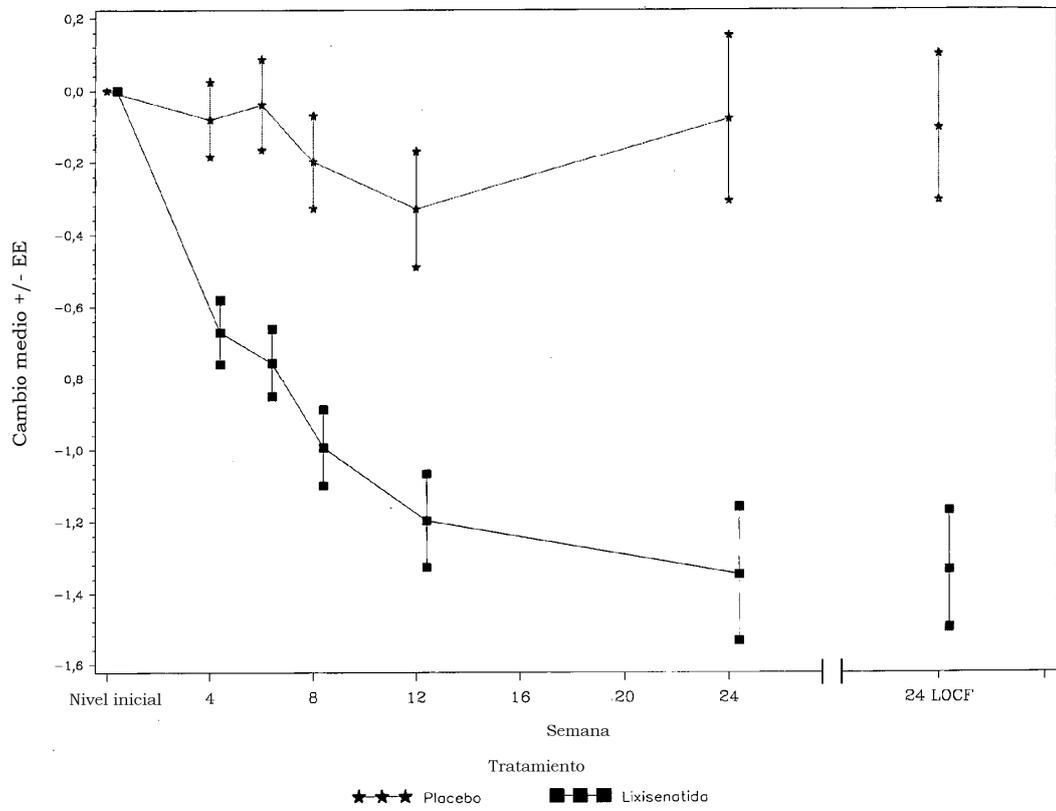


Figura 7

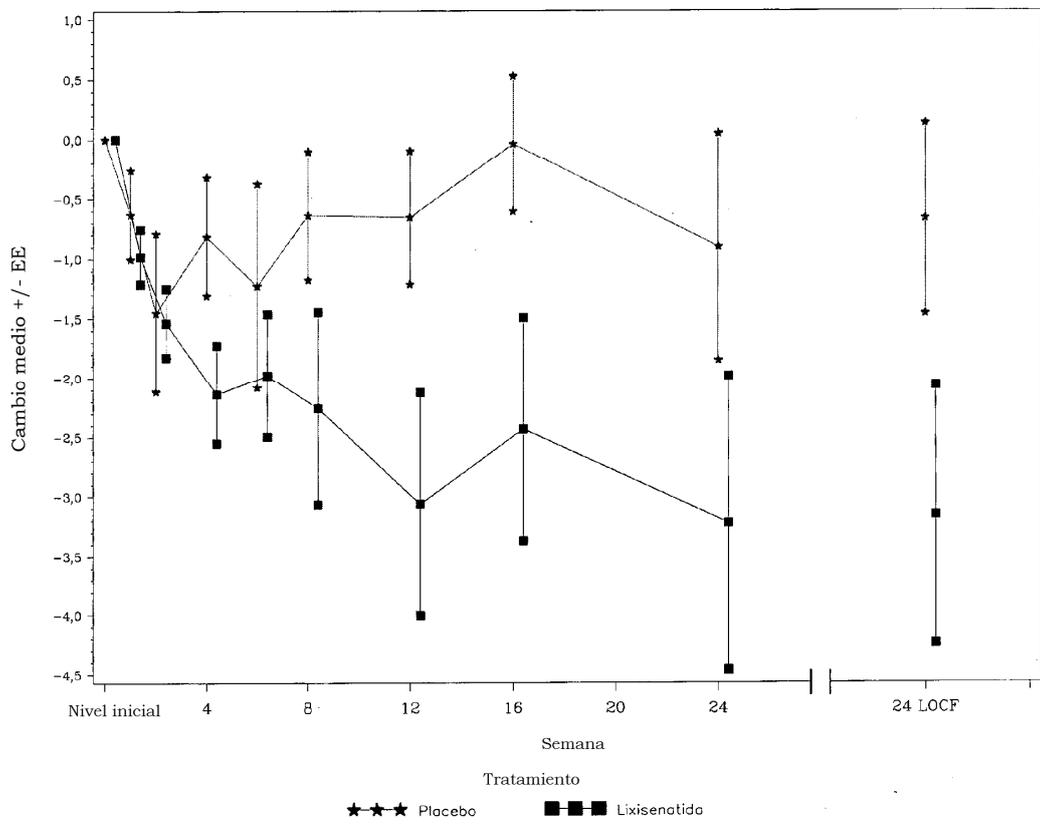


Figura 8

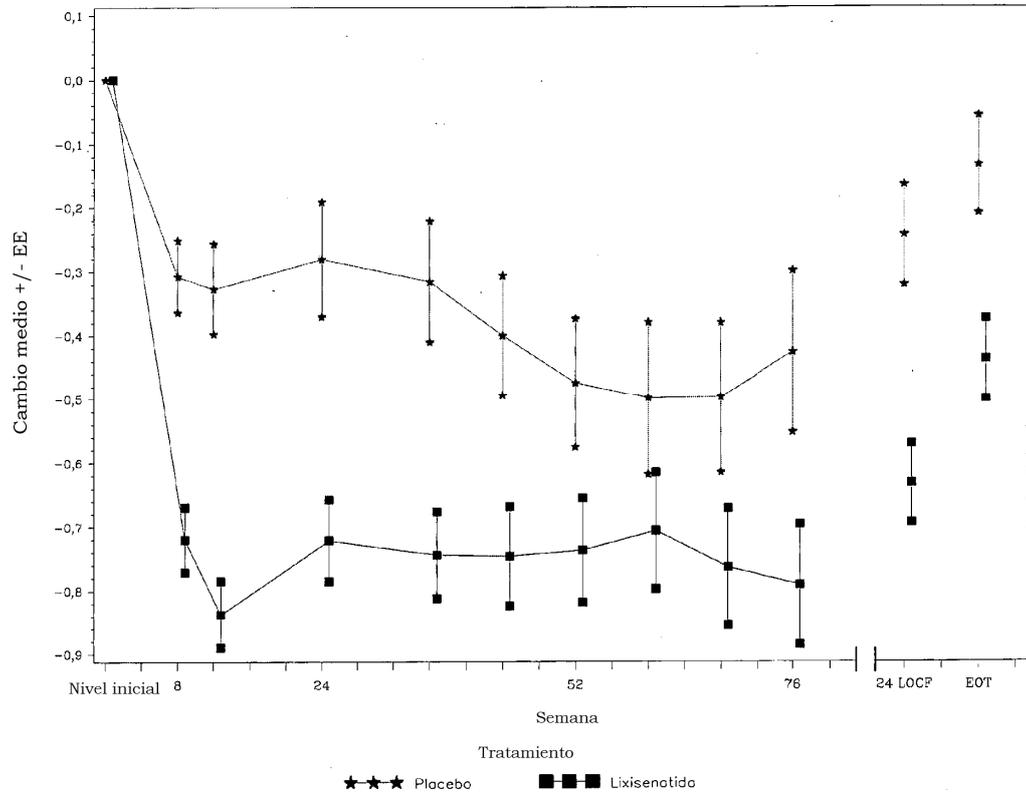


Figura 9

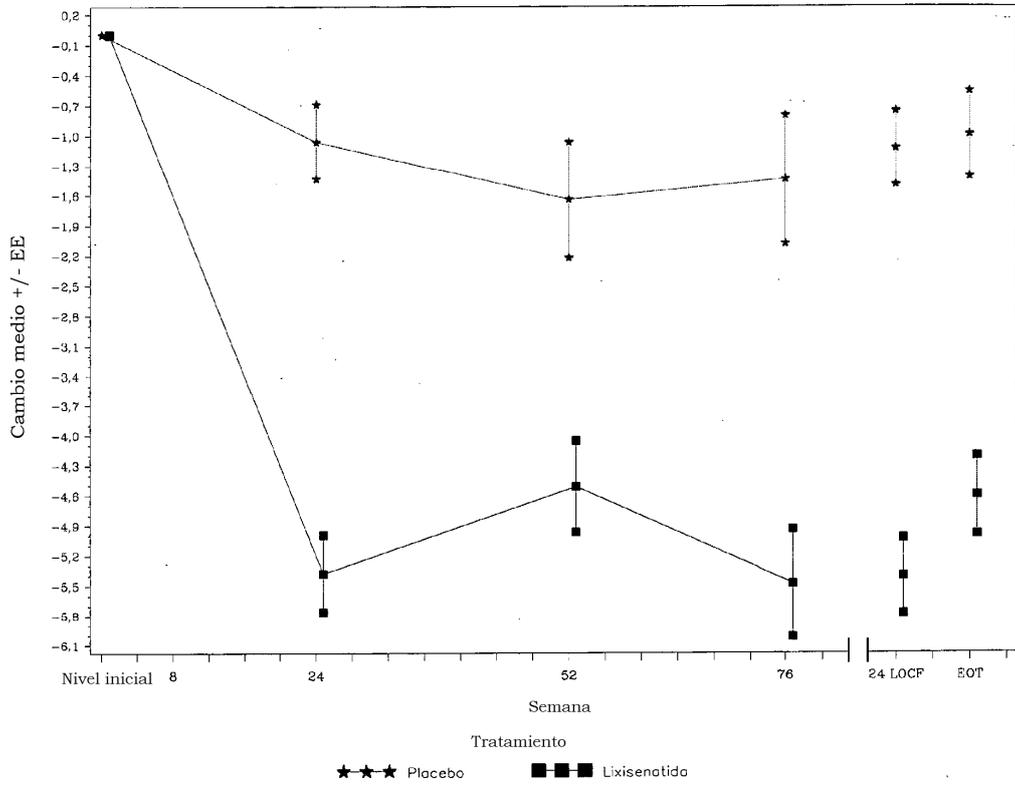


Figura 10

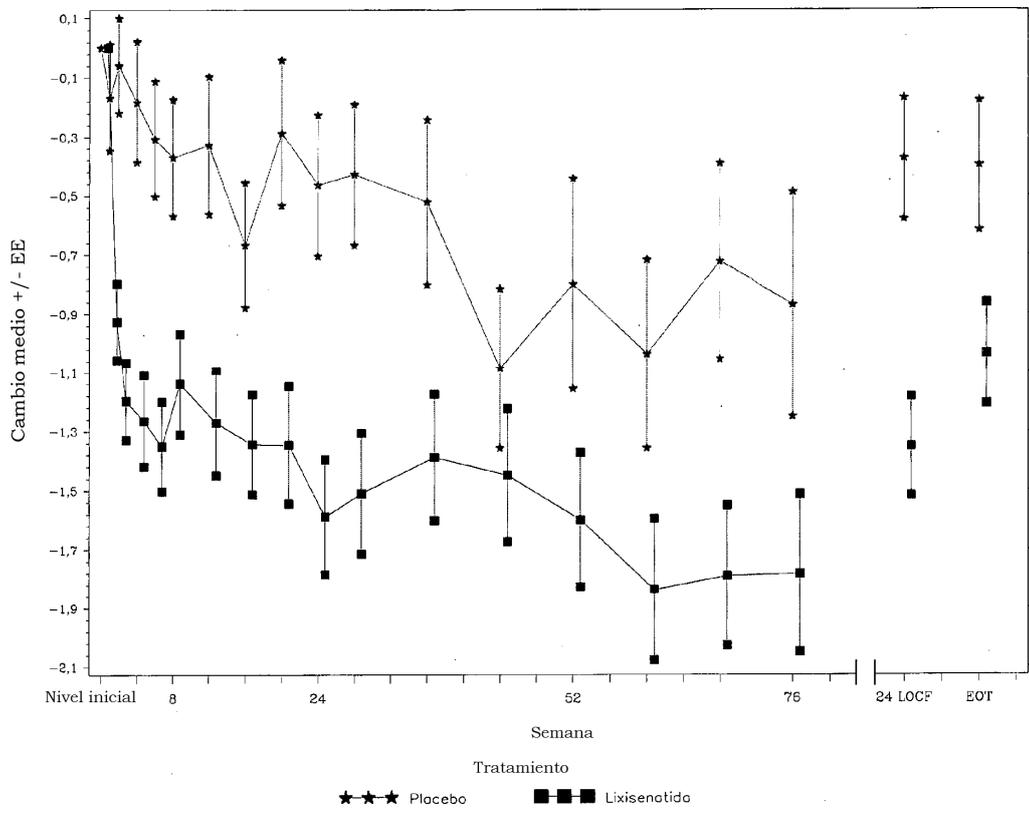


Figura 11

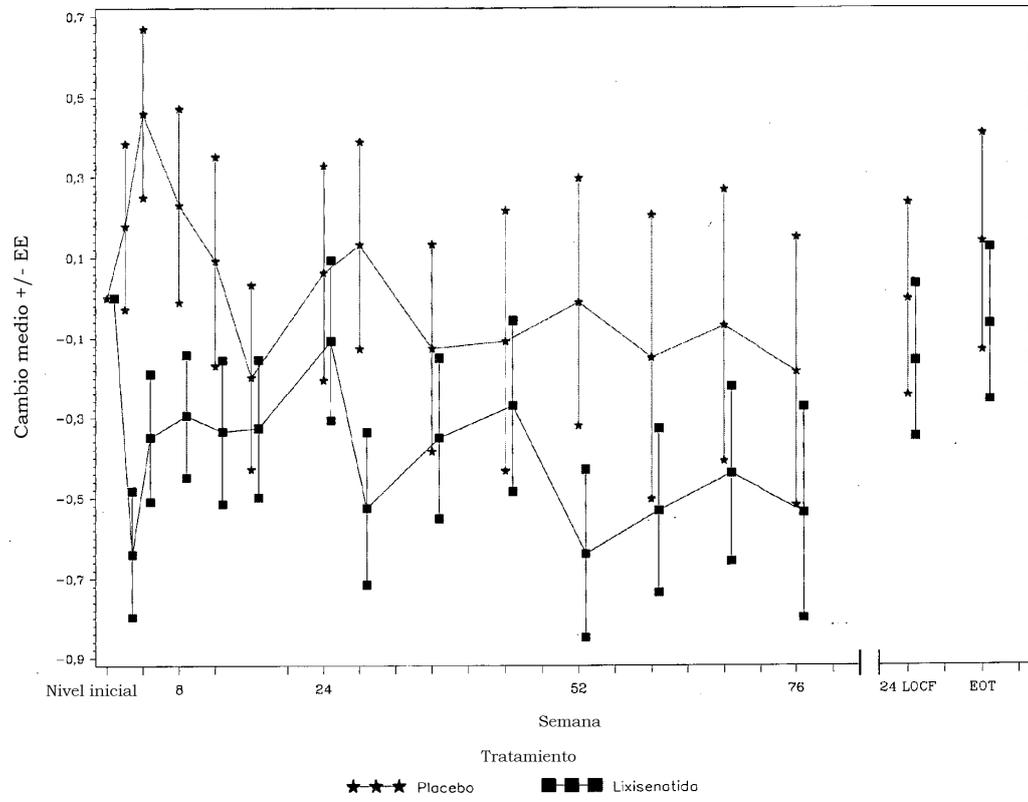


Figura 12

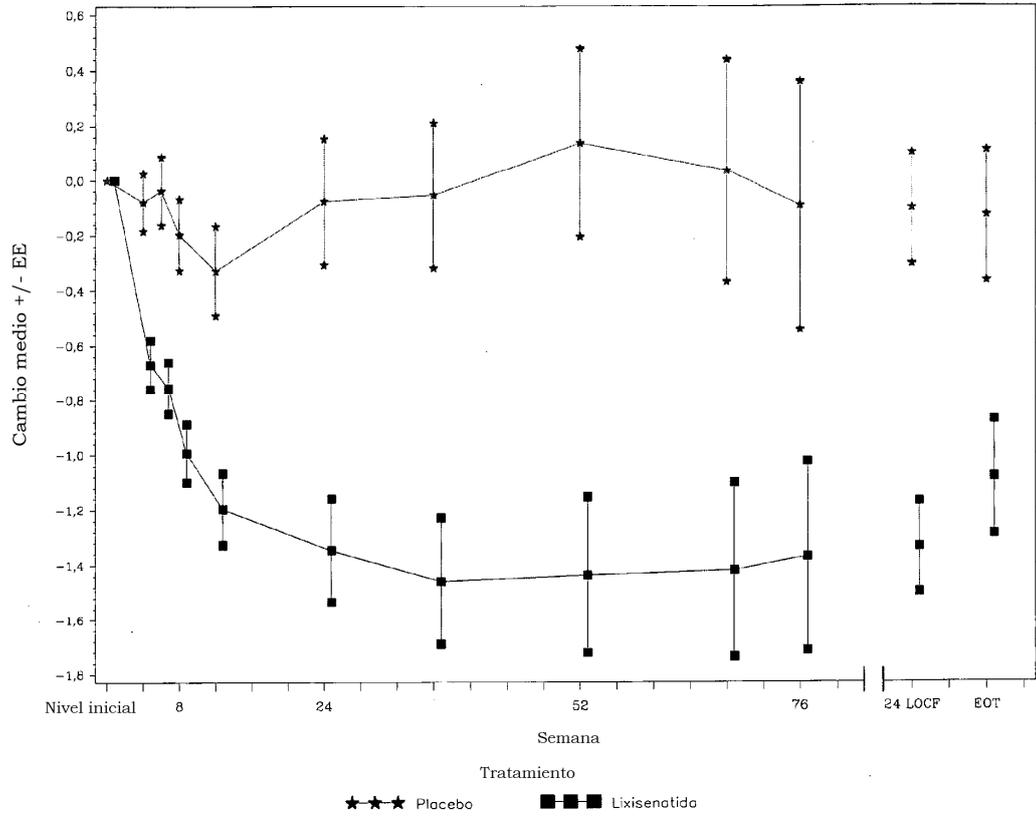


Figura 13

