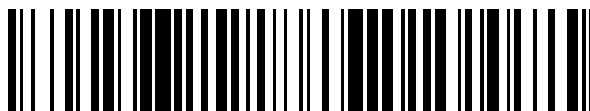


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 339**

51 Int. Cl.:

A61P 3/10 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2014** **PCT/EP2014/056498**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014** **WO14161837**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2014** **E 14714692 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018** **EP 2983697**

54 Título: **Tratamiento de la diabetes mellitus mediante formulaciones de insulinas de acción prolongada**

30 Prioridad:

03.04.2013 EP 13305432
08.08.2013 EP 13290188
15.10.2013 EP 13306412

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.04.2019

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

MÜHLEN-BARTMER, ISABEL y
ZIEMEN, MONIKA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 709 339 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

Tratamiento de la diabetes mellitus mediante formulaciones de insulinas de acción prolongada.

La solicitud se refiere a una formulación farmacéutica acuosa para uso en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I o tipo II, en el que el tratamiento reduce el riesgo de hipoglucemia nocturna, comprendiendo dicha formulación 300 U/ml [equimolar a 300 UI de insulina humana] de insulina glargina.

La insulina glargina es 31^B-32^B-Di-Arg insulina humana, un análogo de insulina humana, con sustitución adicional de asparagina en la posición A21 por glicina.

El documento WO2008/013938 A2 describe una formulación farmacéutica acuosa que comprende insulina glargina en una concentración de 684 U/ml.

La metformina es un agente hipoglucemiante tipo biguanida usado en el tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de insulina (diabetes mellitus de tipo 2) que no responde a la modificación de la dieta. La metformina mejora el control glucémico mejorando la sensibilidad a la insulina y disminuyendo la absorción intestinal de glucosa. La metformina normalmente se administra por vía oral.

Lantus® es un producto de insulina que contiene insulina glargina que proporciona suministro de insulina basal durante 24 horas después de la inyección subcutánea de una sola dosis.

El efecto glucodinámico de Lantus® se distingue de otros productos de insulina actualmente comercializados en virtud de una absorción retrasada y predecible de la insulina glargina del sitio de inyección subcutánea que da como resultado un perfil suave de acción y concentración-tiempo de 24 horas sin un pico definido. Lantus® se desarrolló para satisfacer la necesidad médica de un producto de insulina de acción prolongada que se pueda administrar como una sola inyección diaria para dar un control de glucosa en sangre normal o casi normal, con un perfil de insulina basal que es tan suave como es posible a lo largo de un período de 24 horas. Dicha preparación proporciona un buen control de la glucosa en la sangre todo el día, a la vez que minimiza la tendencia a producir hipoglucemia vista con otras preparaciones de insulina con un efecto de "pico" más definido.

Un número considerable de pacientes, en particular los que tienen una mayor resistencia a la insulina debido a la obesidad, usan dosis grandes para controlar la glucosa en la sangre. Por ejemplo, una dosis de 100 U requiere la inyección de 1 ml de Lantus® U100, lo que puede producir alguna incomodidad; cada ml de Lantus® U100 contiene 100 U (3,6378 mg) de insulina glargina. Para reducir el volumen de inyección, se ha desarrollado una formulación que contiene 300 U de insulina glargina por ml.

El propósito del estudio multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, de grupos paralelos, descrito en el Ejemplo 1, era comparar la eficacia y seguridad de la insulina glargina U300 con la de Lantus, ambas administradas por vía subcutánea (S.C.) una vez al día como parte de un régimen de insulina de bolo basal en pacientes con diabetes de tipo 2. Los pacientes con diabetes de tipo 2 y glucohemoglobina A1c (HbA1c) en el intervalo de 7% a 10%, que se inyectaban al menos 42 U de Lantus U100 o equivalentes de insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH) en un régimen de insulina basal más en las comidas, fueron idóneos para el estudio. Estos pacientes con dosis relativamente altas de insulina basal se beneficiarían del volumen de inyección menor de una formulación de insulina U300 comparado con las formulaciones U100.

Cada ml de insulina glargina U300 contiene 300 U (10,9134 mg) de insulina glargina. Esta formulación permitiría a los pacientes inyectar el mismo número de unidades de insulina glargina con una tercera parte de volumen de inyección. Esta formulación también se denomina en la presente memoria HOE901-U300.

En el estudio descrito en el Ejemplo 1, los pacientes se estratificaron por su HbA1c (<8,0%; ≥8,0%). El análisis principal de eficacia ensayaba la ausencia de inferioridad de la insulina glargina U300 comparada con Lantus, en términos de cambio de la HbA1c desde el valor inicial al final (programado el mes 6; margen de ausencia de inferioridad 0,4% unidades de HbA1c). La HbA1c refleja la glucemia media a lo largo de varios meses, y tiene un valor predictivo grande para las complicaciones diabéticas. La duración de 6 meses del tratamiento del estudio se considera que es suficiente para lograr condiciones de equilibrio con la insulina glargina U300 después de pasar de Lantus o insulina NPH, permitiendo una evaluación adecuada de los cambios dependientes del tiempo en la HbA1c y el riesgo concomitante de hipoglucemia.

Los criterios de valoración secundarios principales incluían hipoglucemia nocturna. La hipoglucemia es el factor limitante crítico en el tratamiento glucémico de la diabetes tanto a corto como a largo plazo. A pesar de mejoras firmes en el tratamiento glucémico de la diabetes, los datos basados en población indican que la hipoglucemia continúa siendo un problema principal para las personas con diabetes tanto de tipo 1 como de tipo 2 (American diabetes association, workgroup on hypoglycemia: Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 28(5), 2005, 1245-1249).

En el estudio descrito en el Ejemplo 1, se encontró sorprendentemente que mediante el tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2 con una formulación de insulina glargina U300, se puede reducir significativamente el riesgo

de un acontecimiento hipoglucémico nocturno comparado con el tratamiento con Lantus® U100. La incidencia de pacientes con al menos una hipoglucemia nocturna grave y/o confirmada entre el inicio de la semana 9 y el mes 6 era más baja en el grupo de U300 [136/404 (33,7%)] que en el grupo de Lantus [180/400 (45,0%)] (véase la Tabla 6). La superioridad de U300 frente a Lantus se mostró con un riesgo relativo de 0,75 (CI del 95% [0,63, 0,89]) ($p = 0,0010$).

El Ejemplo 2 describe un ensayo clínico que compara la eficacia y seguridad de una formulación de insulina glargina U300 (HOE901-U300) y Lantus® U 100, ambos en combinación con un fármaco o fármacos antihiperoglucémicos en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

En el Ejemplo 2, se demostró la ausencia de inferioridad de U300 frente a Lantus con la diferencia media por mínimos cuadrados en HbA1c frente a Lantus de -0,01% (CI del 95% [-0,139; 0,119]) (Tabla 26). El cambio medio por mínimos cuadrados en SMPG preinyección era similar en los grupos de U300 (-0,56 mmol/l) y Lantus (-0,51 mmol/l) (Tabla 28).

El Ejemplo 2 confirmaba que mediante el tratamiento con una formulación de insulina glargina U300, se puede reducir significativamente el riesgo de un acontecimiento hipoglucémico nocturno comparado con el tratamiento con Lantus® U100. En un grupo de pacientes diferente, en concreto pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 no controlados de forma adecuada con fármaco o fármacos antihiperoglucémicos solos, se encontró sorprendentemente que la incidencia de pacientes con al menos una hipoglucemia nocturna grave y/o confirmada era menor en el grupo de U300 [87/403 (21,6%)] que en el grupo de Lantus [113/405 (27,9%)] (véase la Tabla 27). La superioridad de U300 frente a Lantus se mostró con un riesgo relativo de 0,77 (CI del 95% [0,61, 0,99]) ($p = 0,0380$).

El Ejemplo 3 compara intervalos de dosificación adaptables con intervalos de dosificación fijos de la administración una vez al día de una formulación de insulina glargina U300 en combinación con insulina en las comidas. El Ejemplo 3 es un subestudio del ensayo descrito en el ejemplo 1. No se vieron efectos negativos en la HbA1c (Tabla 50) ni en la glucosa plasmática en ayunas (Tabla 51). La incidencia general de la hipoglucemia era similar en ambos regímenes, independientemente de la categoría de hipoglucemia (Tabla 53).

El Ejemplo 6 compara intervalos de dosificación adaptables con intervalos de dosificación fijos de la administración una vez al día de una formulación de insulina glargina U300 en combinación con fármaco o fármacos antihiperoglucémicos orales. El Ejemplo 6 es un subestudio del ensayo descrito en el ejemplo 2. No se vieron efectos negativos en HbA1c (Tabla 67) ni en la glucosa plasmática en ayunas (Tabla 68). La incidencia general de la hipoglucemia era similar en ambos regímenes independientemente de la categoría de hipoglucemia (Tabla 70).

Un aspecto de la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica acuosa para uso en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I o tipo II, en el que el tratamiento reduce el riesgo de hipoglucemia nocturna, comprendiendo dicha formulación 300 U/ml [equimolar a 300 UI de insulina humana] de insulina glargina.

La formulación de la presente invención puede reducir la incidencia de hipoglucemia nocturna cuando se administra a un paciente con diabetes mellitus, como se describe en la presente memoria. La "reducción de la incidencia de hipoglucemia nocturna" incluye la reducción del número de acontecimientos hipoglucémicos nocturnos, y/o la gravedad de los acontecimientos hipoglucémicos nocturnos. La formulación como se describe en la presente memoria es adecuada para uso en la reducción de la incidencia de la hipoglucemia nocturna.

La formulación de la presente invención puede prevenir la hipoglucemia nocturna cuando se administra a un paciente con diabetes mellitus, como se describe en la presente memoria. La "prevención de la hipoglucemia nocturna" incluye la reducción del número de acontecimientos hipoglucémicos nocturnos y/o la gravedad de los acontecimientos hipoglucémicos nocturnos. La formulación como se describe en la presente memoria es adecuada para uso en la prevención de la hipoglucemia nocturna.

La formulación de la presente invención es adecuada para uso en la reducción del número de acontecimientos hipoglucémicos nocturnos y/o la gravedad de los acontecimientos hipoglucémicos nocturnos.

En la presente invención, la hipoglucemia es una afección en la que un paciente con diabetes mellitus de tipo 2 experimenta una concentración de glucosa en plasma inferior a 70 mg/dl (o inferior a 3,9 mmol/l), inferior a 60 mg/dl (o inferior a 3,3 mmol/l), inferior a 54 mg/dl (o inferior a 3,0 mmol/l), inferior a 50 mg/dl, inferior a 40 mg/dl, o inferior a 36 mg/dl.

En la presente invención, la "hipoglucemia sintomática" o "acontecimiento hipoglucémico sintomático" es una afección asociada con un síntoma clínico que es resultado de la hipoglucemia, en el que la concentración de glucosa en plasma puede ser inferior a 70 mg/dl (o inferior a 3,9 mmol/l), inferior a 60 mg/dl (o inferior a 3,3 mmol/l), inferior a 54 mg/dl (o inferior a 3,0 mmol/l), inferior a 50 mg/dl, o inferior a 40 mg/dl. Un síntoma clínico puede ser, por ejemplo, sudoración, palpitaciones, hambre, inquietud, ansiedad, fatiga, irritabilidad, dolor de cabeza, pérdida de concentración, somnolencia, trastornos psiquiátricos, trastornos visuales, defectos sensoriales transitorios, defectos motores transitorios, confusión, convulsiones, y coma. En el método de la presente invención, se pueden seleccionar uno o más síntomas clínicos de hipoglucemia sintomática, como se indica en la presente memoria. La hipoglucemia

sintomática puede estar asociada con una pronta recuperación después de la administración oral de hidratos de carbono.

En la presente invención, la “hipoglucemia sintomática grave” o “acontecimiento hipoglucémico sintomático grave” es una afección con un síntoma clínico, como se indica en la presente memoria, que es resultado de la hipoglucemia, en el que la concentración de glucosa en plasma puede ser inferior a 70 mg/dl (o inferior a 3,9 mmol/l), inferior a 54 mg/dl (o inferior a 3,0 mmol/l) o inferior a 36 mg/dl (o inferior a 2,0 mmol/l). La hipoglucemia sintomática grave puede estar asociada con deterioro neurológico agudo que resulta del acontecimiento hipoglucémico. En una hipoglucemia sintomática grave, el paciente puede requerir ayuda de otra persona para administrar activamente hidratos de carbono, glucagón, u otras acciones de resucitación. Estos episodios pueden estar asociados con suficiente neuroglucopenia para inducir convulsiones, pérdida del conocimiento o coma. Las mediciones de glucosa plasmática pueden no estar disponibles durante tal acontecimiento, pero la recuperación neurológica atribuible a la restauración de la glucosa plasmática al nivel normal se considera suficiente evidencia de que el acontecimiento fue inducido por una concentración baja de glucosa en plasma.

La definición de hipoglucemia sintomática grave puede incluir todos los episodios en los que el deterioro neurológico es suficientemente grave para prevenir el autotratamiento, y que por lo tanto, se piensa que pone a los pacientes en riesgo de lesionarse ellos mismos o a otros. El deterioro neurológico agudo puede ser al menos uno seleccionado de somnolencia, trastornos psiquiátricos, trastornos visuales, defectos sensoriales transitorios, defectos motores transitorios, confusión, convulsiones, y coma. “Requiere ayuda” significa que el o la paciente no puede ayudarse a sí mismo o a sí misma. Ayudar a un paciente por amabilidad, cuando no requiere ayuda, no debe considerarse un incidente que “requiere ayuda”.

La hipoglucemia sintomática grave puede estar asociada con la pronta recuperación después de la administración oral de hidratos de carbono, glucosa intravenosa, o/y glucagón.

En la presente invención, “hipoglucemia sintomática comprobada” o “acontecimiento hipoglucémico sintomático comprobado” es un acontecimiento durante el cual los síntomas típicos de hipoglucemia están acompañados de una concentración de glucosa en plasma medida de ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l), o menor o igual que 54 mg/dl ($\leq 3,0$ mmol/l). Los síntomas clínicos que se consideran resultado de un episodio de hipoglucemia son, por ejemplo, aumento de la sudoración, nerviosismo, astenia/debilidad, temblores, mareos, aumento del apetito, palpitaciones, dolor de cabeza, trastornos del sueño, confusión, convulsiones, pérdida del conocimiento, coma.

En la presente invención, “hipoglucemia asintomática” o “acontecimiento hipoglucémico asintomático” es un acontecimiento que no va acompañado de síntomas típicos de hipoglucemia sino con una concentración de glucosa en plasma medida menor o igual que 70 mg/dl (3,9 mmol/l), o menor o igual que 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

En la presente invención, la “hipoglucemia sintomática probable” o “acontecimiento hipoglucémico sintomático probable” es un acontecimiento durante el cual los síntomas de la hipoglucemia no van acompañados de una determinación de la glucosa plasmática, pero es causada probablemente por una concentración de glucosa en plasma menor o igual que 70 mg/dl (o menor o igual que 3,9 mmol/l), o menor o igual que 54 mg/dl (o menor o igual que 3,0 mmol/l); los síntomas tratados con hidratos de carbono orales sin una prueba de glucosa plasmática.

En la presente invención, la “hipoglucemia relativa” o “acontecimiento hipoglucémico relativo” es un acontecimiento durante el cual la persona con diabetes refiere cualquiera de los síntomas típicos de la hipoglucemia, e interpreta los síntomas como indicativos de hipoglucemia, pero con una concentración de glucosa en plasma medida mayor que 70 mg/dl (o mayor que 3,9 mmol/l).

En la presente invención, la “hipoglucemia nocturna” o “acontecimiento hipoglucémico nocturno” es cualquier hipoglucemia de las categorías de hipoglucemia descritas antes que se producen por la noche. La “hipoglucemia nocturna” se puede definir por la hora del reloj. En particular, la hipoglucemia nocturna es una hipoglucemia que se produce entre las 00:00 y las 05:59 a.m. horas. El paciente puede estar despierto o puede despertarse debido al acontecimiento. El paciente también puede dormir durante el acontecimiento.

En la presente invención, la “hipoglucemia diurna” o “acontecimiento hipoglucémico diurno” es en particular cualquier hipoglucemia de las categorías de hipoglucemia descritas antes que se produce entre las 6:00 a.m. y las 23:59.

En la presente invención, la hipoglucemia nocturna puede ser una hipoglucemia sintomática, una hipoglucemia sintomática grave, una hipoglucemia sintomática comprobada, una hipoglucemia sintomática probable, una hipoglucemia sintomática relativa, o una hipoglucemia asintomática. Se prefiere una hipoglucemia sintomática, más preferiblemente una hipoglucemia sintomática grave.

“Reducir el riesgo de hipoglucemia”, como se usa en la presente memoria, puede incluir reducir la incidencia de hipoglucemia. La incidencia de hipoglucemia por paciente por año se puede calcular, por paciente, como: $365,25 \times (\text{número de episodios de hipoglucemia})/(\text{número de días expuesto})$, y resumir por tipo de acontecimiento y grupo de tratamiento. “Reducir el riesgo de hipoglucemia”, como se usa en la presente memoria, puede incluir además la prevención de la hipoglucemia en un paciente, cuando la formulación descrita en la presente memoria se administra a un paciente con diabetes mellitus, como se describe en la presente memoria. “Reducir el riesgo de hipoglucemia”,

como se usa en la presente memoria, puede incluir además la reducción del número de acontecimientos hipoglucémicos nocturnos, y/o la gravedad de los acontecimientos hipoglucémicos nocturnos.

Los Ejemplos 3 y 6 demuestran que la adaptación ocasional de intervalos de inyección de insulina glargina U300 no tiene efectos negativos en la HbA1c (Tablas 50 y 67) ni en la glucosa plasmática en ayunas (Tablas 51 y 69). La incidencia global de hipoglucemia era similar en la administración por intervalos de dosificación adaptables y en la administración por un intervalo de dosificación fijo, independientemente de la categoría de la hipoglucemia (Tablas 53 y 70).

Un aspecto de la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica acuosa a administrar en intervalos de tiempo adaptables.

Este aspecto se refiere a una formulación farmacéutica acuosa para uso en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I o tipo II, en el que la formulación se administra una vez al día a un paciente, y en el que el intervalo de tiempo desde la administración previa está en el intervalo de 24,5 h a 28 h o en el intervalo de 20 h a 23,5 h, al menos dos días por semana, y en el que el intervalo de tiempo promedio desde la administración previa es aproximadamente 24 h, comprendiendo dicha formulación 300 U/ml [equimolar a 300 UI de insulina humana] de insulina glargina.

Como se usa en la presente memoria, el intervalo de tiempo desde la administración previa es el intervalo de tiempo entre dos administraciones consecutivas, en particular inyecciones.

En el régimen de tratamiento, la formulación se puede administrar en un intervalo de tiempo alrededor de un horario fijo, por ejemplo alrededor de un horario fijo por la tarde o por la mañana. El intervalo de tiempo promedio desde la administración previa puede ser aproximadamente 24 h (véase la Tabla 46). Un intervalo de "aproximadamente 24 h" se refiere en particular a un intervalo de 24 h $\pm$ 10 min., un intervalo de 24 h $\pm$ 20 min., o un intervalo de 24 h $\pm$ 30 min. El intervalo de tiempo promedio se puede calcular, por ejemplo, semanalmente, mensualmente, o dos o tres meses, o se puede calcular en una base de tiempo más larga.

La Tabla 47 describe la observancia de la pauta posológica en los pacientes del grupo de ensayo y del grupo de control en el Ejemplo 3. Se describe el % de inyecciones por pacientes en diferentes categorías de intervalos de dosificación. En el grupo de control (intervalo de dosificación fijo de 24 h), se inyectaron aproximadamente 88% de las dosis de U300 en un intervalo de 23 a 25 h desde la inyección previa. Aproximadamente 12% de las dosis se inyectaron en un intervalo menor de 23 h o mayor de 25 h. Teniendo en cuenta una inyección al día, se dosificó a los pacientes la formulación U300 en un intervalo menor de 23 h o mayor de 25 h, menos de un día por semana. En el grupo de ensayo (intervalo de dosificación adaptable), aproximadamente 63% de las dosis de U300 se inyectaron en un intervalo de 23 a 25 h desde la inyección previa. Aproximadamente 37% de las dosis se inyectaron en un intervalo menor de 23 h o mayor de 25 h. Teniendo en cuenta una inyección al día, se dosificó a los pacientes la formulación U300 en un intervalo menor de 23 h o mayor de 25 h, dos o tres días por semana.

La formulación acuosa se puede administrar con el intervalo de tiempo especificado en la presente memoria, al menos dos días por semana, al menos tres días por semana, al menos cuatro días por semana, o al menos cinco días por semana. La formulación acuosa se puede administrar con el intervalo de tiempo especificado en la presente memoria, como máximo cinco días por semana, como máximo cuatro días por semana, o como máximo tres días por semana. Más en particular, la formulación acuosa se administra con el intervalo de tiempo especificado en la presente memoria dos o tres días por semana, o de dos a tres días por semana.

La "adaptación ocasional" significa en particular que la formulación acuosa se administra dos o tres días por semana con el intervalo de tiempo especificado en la presente memoria.

Los "días por semana", como se indica en la presente memoria, se pueden calcular, por ejemplo, semanalmente, mensualmente, o basándose en dos o tres meses, o se pueden calcular basándose en un período de tiempo mayor.

Los "intervalos de inyección adaptables" significa que el intervalo de tiempo desde la inyección previa es variable dentro de un intervalo de tiempo predeterminado. El intervalo de tiempo desde la administración previa puede estar en el intervalo de 24,5 h a 28 h, o en el intervalo de 20 h a 23,5 h. En particular, el intervalo de tiempo desde la administración previa está en el intervalo de 25 h a 28 h, o en el intervalo de 20 h a 23 h.

El intervalo de tiempo desde la administración previa también puede estar en el intervalo de 25 h a 27 h, o en el intervalo de 21 h a 23 h.

El intervalo de tiempo desde la administración previa también puede estar en el intervalo de 25 h a 26,5 h, o en el intervalo de 21,5 h a 23 h.

En este aspecto, los excipientes de la formulación pueden ser excipientes como se describen en la presente memoria. El paciente que se va a tratar puede ser un paciente como se describe en la presente memoria.

El régimen de tratamiento de intervalos de tiempo adaptables, como se describe en la presente memoria, se puede combinar con la reducción del riesgo de hipoglucemia nocturna, como se describe en la presente memoria.

La formulación para uso en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1 o 2 administrada en intervalos de tiempo adaptables, como se describe en la presente memoria, se puede combinar con el uso en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1 o 2 con reducción del riesgo de hipoglucemia nocturna, como se describe en la presente memoria.

- 5 En la presente invención, la normoglucemia puede referirse a una concentración plasmática en sangre de glucosa de 70 mg/dl a 140 mg/dl (que corresponde a 3,9 mmol/l a 7,8 mmol/l).

El paciente que se va a tratar mediante la formulación como se describe en la presente memoria, puede ser un paciente con diabetes mellitus de tipo I o II. Preferiblemente, el paciente es un paciente con diabetes mellitus de tipo II.

- 10 La formulación farmacéutica de la presente invención se puede administrar en combinación con al menos un agente antihiper glucémico. En particular, el al menos un antihiper glucémico es metformina o/y una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La metformina es el nombre común internacional de la 1,1-dimetilbiguanida (número CAS 657-24-9). En la presente invención, el término "metformina" incluye cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 En la presente invención, la metformina se puede administrar por vía oral. El experto en la técnica conoce formulaciones de metformina adecuadas para el tratamiento de la diabetes mellitus por administración oral. La metformina se puede administrar a un paciente que lo necesite, en una cantidad suficiente para inducir un efecto terapéutico. La metformina se puede administrar en una dosis de al menos 1,0 g/día o al menos 1,5 g/día. Para la administración oral, la metformina se puede formular en una forma farmacéutica sólida, tal como un comprimido o pastilla. La metformina se puede formular con cualesquiera vehículos, adyuvantes y/o sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables.

La formulación de la presente invención y la metformina se pueden administrar por diferentes vías de administración. La metformina se puede administrar por vía oral, y la formulación de la presente invención se puede administrar por vía parenteral.

- 25 El paciente que se va a tratar con la formulación de la presente invención puede ser un paciente que padece de diabetes mellitus de tipo 2, en el que la diabetes de tipo 2 no es controlada de forma adecuada mediante el tratamiento con solo al menos un antihiper glucémico. El antihiper glucémico puede ser la metformina, en el que la administración no controla adecuadamente la diabetes mellitus de tipo 2, por ejemplo después de tratamiento durante al menos 2 o al menos 3 meses, por ejemplo con una dosis de al menos 1,0 g/día o al menos 1,5 g/día de metformina.

- 30 En la presente invención, un paciente con diabetes de tipo 2 no es controlado de forma adecuada si al menos un parámetro fisiológico que describe la concentración de glucosa en la sangre (por ejemplo, el valor de HbA1c, la SMPG preinyección o/y la concentración de glucosa en plasma en ayunas) supera los valores normoglucémicos, como se describe en la presente memoria. En particular, un paciente con diabetes de tipo 2 que no es controlado de forma adecuada puede tener

- (i) un valor de HbA1c en el intervalo de 7% a 10% o incluso mayor,
- (ii) una SMPG preinyección de al menos 9 mmol/l, o/y
- (iv) una glucosa plasmática en ayunas de al menos 8,0 mmol/l.

- 40 El paciente que se va a tratar mediante la formulación como se describe en la presente memoria puede tener un valor de HbA1c en el intervalo de 7% a 10% al inicio del tratamiento. Más en particular, el paciente que se va a tratar puede tener un valor de HbA1c de al menos 8%, o un valor de HbA1c en el intervalo de 8% a 10% al inicio del tratamiento de la presente invención.

- 45 El paciente que se va a tratar mediante la formulación como se describe en la presente memoria puede ser un sujeto adulto. El paciente puede tener una edad de al menos 50 años, al menos 57 años, al menos 58 años, al menos 59 años, al menos 60 años, al menos 65 años, al menos 70 años, o al menos 75 años al inicio del tratamiento de la presente invención.

- 50 El paciente que se va a tratar mediante la formulación como se describe en la presente memoria puede ser un sujeto obeso al inicio del tratamiento de la presente invención. En la presente invención, un sujeto obeso puede tener un índice de masa corporal (IMC) de al menos 30 kg/m², al menos 31 kg/m², al menos 32 kg/m², al menos 33 kg/m², al menos 34 kg/m², al menos 35 kg/m², al menos 36 kg/m², al menos 37 kg/m², al menos 38 kg/m², al menos 39 kg/m² o al menos 40 kg/m² al inicio del tratamiento. Se prefiere que el paciente tenga un IMC de al menos 34 kg/m² o de al menos 36 kg/m² al inicio del tratamiento.

El paciente que se va a tratar mediante la formulación como se describe en la presente memoria puede tener un riesgo mayor de hipoglucemia, en particular un paciente de diabetes de tipo 2 que ha experimentado al menos un acontecimiento hipoglucémico.

5 El paciente que se va a tratar mediante la formulación como se describe en la presente memoria puede haber recibido una insulina directamente antes del tratamiento como se describe en la presente memoria. En particular, el paciente puede haber recibido una insulina basal, por ejemplo con una dosis de al menos 32 U/día o al menos 42 U/día. En la presente invención, se puede considerar cualquier tratamiento previo con una insulina basal. En particular, la insulina basal se puede seleccionar de insulina glargina, Detemir, NPH, Lente, Ultralente, Novolin, Humalog, y mezclas de las mismas. La mezcla puede comprender dos insulinas basales diferentes. Por ejemplo, se
10 puede usar una mezcla que comprende Detemir y Glargina, o una mezcla que comprende NPH y Novolin. Preferiblemente, la insulina basal es insulina Glargina, o una mezcla que comprende insulina Glargina. En la presente invención, la "insulina basal" incluye sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas.

15 El paciente que se va a tratar mediante la formulación como se describe en la presente memoria puede haber recibido una insulina de acción corta en las comidas, directamente antes del tratamiento como se describe en la presente memoria. La insulina de acción corta en las comidas puede ser un análogo de insulina, por ejemplo insulina glulisina, insulina lispro, o insulina aspart.

20 La formulación como se describe en la presente memoria se puede administrar una o dos veces al día. En particular, la formulación como se describe en la presente memoria se puede administrar una vez al día, por ejemplo por la tarde. La formulación como se describe en la presente memoria se puede administrar una vez al día por la tarde a una hora predeterminada.

El paciente puede recibir adicionalmente una insulina de acción corta en las comidas. La insulina de acción corta en las comidas puede ser un análogo de insulina, por ejemplo insulina glulisina, insulina lispro o insulina aspart.

25 El paciente que se va a tratar mediante la formulación de la presente invención puede tener una concentración de glucosa plasmática autocontrolada (SMPG) de preinyección de al menos 9 mmol/l, al menos 10 mmol/l, al menos 10,5 mmol/l, o al menos 11 mmol/l al inicio del tratamiento de la presente invención. En la presente invención, la glucosa plasmática autocontrolada puede ser una SMPG en ayunas o SMPG preinyección (por ejemplo, medida 30 minutos antes de la inyección de la formulación descrita en la presente memoria).

30 El paciente que se va a tratar puede tener una concentración de glucosa plasmática en ayunas de al menos 7 mmol/l, al menos 7,5 mmol/l, al menos 8 mmol/l, al menos 8,5 mmol/l, o al menos 9 mmol/l al inicio del tratamiento de la presente invención.

El estudio clínico descrito en la presente memoria se llevó a cabo con una formulación de insulina glargina U 300.

1 ml de formulación de insulina glargina U 300 contiene 10,913 mg de 21^A-Gly-30^Ba-L-Arg-30^Bb-L-Arg insulina humana [equimolar a 300 UI de insulina humana], 90 µg de cinc, 2,7 mg de m-cresol, 20 mg de glicerol al 85%, HCl y NaOH a pH 4,0; densidad relativa 1,006 g/ml.

35 Sin embargo, son posibles variaciones en relación con el tipo de excipientes y sus concentraciones.

La formulación farmacéutica contiene 300 U/ml de insulina glargina [equimolar a 300 UI de insulina humana].

40 Se pueden añadir tensioactivos a la formulación farmacéutica, por ejemplo, entre otros, tensioactivos no iónicos. En particular, se prefieren los tensioactivos farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo: ésteres de ácidos grasos y parciales y éteres de alcoholes polihidroxilados tales como glicerol, sorbitol y similares (Span®, Tween®, en particular Tween® 20 y Tween® 80, Myrj®, Brij®), Cremophor® o poloxámeros. Los tensioactivos están presentes en la composición farmacéutica en una concentración de 5 - 200 µg/ml, preferiblemente de 5 - 120 µg/ml, y en particular preferiblemente de 20 - 75 µg/ml.

45 La formulación puede contener además conservantes (por ejemplo, fenol, m-cresol, p-cresol, parabenos), agentes isotónicos (por ejemplo, manitol, sorbitol, lactosa, dextrosa, trehalosa, cloruro de sodio, glicerol), sustancias amortiguadoras, sales, ácidos y álcalis, y también excipientes adicionales. Estas sustancias pueden estar presentes en cada caso individualmente o alternativamente como mezclas.

50 Pueden estar presentes glicerol, dextrosa, lactosa, sorbitol y manitol en la preparación farmacéutica en una concentración de 100 - 250 mM, NaCl en una concentración de hasta 150 mM. Las sustancias amortiguadoras, tales como, por ejemplo, amortiguador de fosfato, acetato, citrato, arginina, glicilglicina o TRIS (es decir, 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), y sales correspondientes, están presentes en una concentración de 5 - 250 mM, preferiblemente 10 - 100 mM. Excipientes adicionales pueden ser, entre otros, sales o arginina.

La concentración de cinc de la formulación está en el intervalo de la concentración que se alcanza por la presencia de 0 - 1000 µg/ml, preferiblemente 20 - 400 µg/ml de cinc, más preferiblemente 90 µg/ml. Sin embargo, el cinc puede estar presente en forma de cloruro de cinc, pero la sal no está limitada al cloruro de cinc.

En la formulación farmacéutica, el glicerol y/o manitol pueden estar presentes en una concentración de 100 - 250 mmol/l, y/o el NaCl está presente preferiblemente en una concentración de hasta 150 mmol/l.

En la formulación farmacéutica, una sustancia amortiguadora puede estar presente en una concentración de 5 - 250 mmol/l.

- 5 Un objeto adicional de la invención es una formulación farmacéutica de insulina para uso como se describe en la presente memoria, que contiene aditivos adicionales tales como, por ejemplo, sales que retrasan la liberación de insulina. Las mezclas de dichas insulinas de liberación retardada con formulaciones descritas anteriormente están incluidas en la presente memoria.

- 10 Un objeto adicional de la invención se refiere a un método para producir dichas formulaciones farmacéuticas para uso como se describe en la presente memoria. Para producir las formulaciones, los ingredientes se disuelven en agua, y el pH se ajusta usando HCl y/o NaOH. Igualmente, un objeto adicional de la invención se refiere al uso de dichas formulaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Un objeto adicional de la invención se refiere al uso o la adición de tensioactivos como estabilizantes durante el procedimiento para la producción de insulina, análogos de insulina o derivados de insulina o sus preparaciones.

- 15 La invención se refiere además a una formulación como se ha descrito antes, que comprende además también un péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) o un análogo o derivado del mismo, o exendina-3 o 4 o un análogo o derivado de la misma, preferiblemente exendina-4.

La invención se refiere además a una formulación como se ha descrito antes, en la que un análogo de la exendina-4 se selecciona de un grupo que comprende

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

Además, la formulación también puede comprender un análogo de exendina-4, tal como, por ejemplo, lixisenatida, exenatida y liraglutida. Estos análogos de exendina-4 están presentes en la formulación en el intervalo de 0,1 µg a 10 µg por U de insulina glargina, preferiblemente de 0,2 a 1 µg por U de insulina glargina, y más preferiblemente de 0,25 µg a 0,7 µg por U de insulina glargina. Se prefiere la lixisenatida.

- 25 Adicionalmente, la formulación farmacéutica acuosa puede comprender uno o más excipientes seleccionados de un grupo que comprende cinc, m-cresol, glicerol, polisorbato 20 y sodio. Específicamente, la formulación farmacéutica acuosa puede comprender 90 µg/ml de cinc, 2,7 mg/ml de m-cresol y 20 mg/ml de glicerol al 85%. Opcionalmente, la formulación farmacéutica acuosa puede comprender 20 µg/ml de polisorbato 20.

- 30 El pH de la formulación farmacéutica acuosa como se describe en la presente memoria puede ser 4,6 o inferior, preferiblemente 4,5 o inferior.

El pH de la formulación farmacéutica acuosa como se describe en la presente memoria también puede estar en el intervalo de 3,4 a 4,6, preferiblemente en el intervalo de 4 a 4,5.

- 35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en la presente memoria, en particular un método para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I o II, que comprende administrar a dicho paciente la composición farmacéutica acuosa de la presente invención a un paciente diabético, en el que el tratamiento reduce el riesgo de hipoglucemia nocturna. El método preferiblemente se refiere al tratamiento de la diabetes mellitus de tipo II. Se prefiere entre los diferentes intervalos de concentración descritos, una concentración de 300 U/ml. Además, la formulación farmacéutica acuosa también puede comprender cinc, m-cresol, glicerol, polisorbato 20 y sodio, y mezclas de los mismos, en los intervalos descritos en la presente memoria en relación con la formulación farmacéutica acuosa de la presente invención. En una realización preferida, la formulación farmacéutica acuosa también comprende 0,1 µg a 10 µg de lixisenatida por U de insulina glargina. La hipoglucemia nocturna puede ser cualquier hipoglucemia nocturna, como se define en la presente memoria. El paciente puede ser cualquier paciente como se define en la presente memoria.

- 45 La insulina se administra preferiblemente una vez al día, pero se puede administrar dos veces al día según sea necesario. Los requisitos de dosificación están en función de las necesidades del paciente individual determinadas por que se alcancen los niveles de glucosa en sangre normales o aceptables.

- 50 El método también puede ser un método de tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I o tipo II en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéutica acuosa como se describe en la presente memoria, en el que la formulación se administra una vez al día, y en el que el intervalo de tiempo desde la administración previa está en el intervalo de 24,5 h a 28 h o en el intervalo de 20 h a 23,5 h, al menos dos días por semana, y en el que el intervalo de tiempo promedio desde la administración previa es aproximadamente 24 h. El intervalo de tiempo puede ser un intervalo de tiempo como se define en la presente memoria. La formulación acuosa se puede administrar al menos tres días por semana, al menos cuatro días por semana o al menos cinco días por semana, con el intervalo de tiempo especificado en la presente memoria. El método preferiblemente se refiere al

tratamiento de la diabetes mellitus de tipo II. Se prefiere entre los diferentes intervalos de concentración descritos, una concentración de 300 U/ml. Además, la formulación farmacéutica acuosa también puede comprender cinc, m-cresol, glicerol, polisorbato 20 y sodio, y mezclas de los mismos, en los intervalos descritos en la presente memoria en relación con la formulación farmacéutica acuosa de la presente invención. En una realización preferida, la formulación farmacéutica acuosa también comprende 0,1 µg a 10 µg de lixisenatida por U de insulina glargina. El paciente puede ser cualquier paciente como se define en la presente memoria.

El método de tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1 o 2 administrado en intervalos de tiempo adaptables, como se describe en la presente memoria, se puede combinar con el método de tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1 o 2 con reducción del riesgo de hipoglucemia nocturna, como se describe en la presente memoria.

La insulina se administra preferiblemente una vez al día, pero se puede administrar dos veces al día según sea necesario. Los requisitos de dosificación están en función de las necesidades del paciente individual determinadas por que se alcancen los niveles de glucosa en sangre normales o aceptables.

Otro aspecto se refiere al uso de una formulación acuosa como se describe en la presente memoria, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I o tipo II en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéutica acuosa como se describe en la presente memoria, en el que la formulación se administra una vez al día, y en el que el intervalo de tiempo desde la administración previa está en el intervalo de 24,5 h a 28 h o en el intervalo de 20 h a 23,5 h, al menos dos días por semana, y en el que el intervalo de tiempo promedio desde la administración previa es aproximadamente 24 h. El intervalo de tiempo puede ser un intervalo de tiempo como se define en la presente memoria. La formulación acuosa se puede administrar al menos tres días por semana, al menos cuatro días por semana o al menos cinco días por semana, con el intervalo de tiempo especificado en la presente memoria. El método preferiblemente se refiere al tratamiento de la diabetes mellitus de tipo II. Se prefiere entre los diferentes intervalos de concentración descritos, una concentración de 300 U/ml. Además, la formulación farmacéutica acuosa también puede comprender cinc, m-cresol, glicerol, polisorbato 20 y sodio, y mezclas de los mismos, en los intervalos descritos en la presente memoria en relación con la formulación farmacéutica acuosa de la presente invención. En una realización preferida, la formulación farmacéutica acuosa también comprende 0,1 µg a 10 µg de lixisenatida por U de insulina glargina. El paciente puede ser cualquier paciente como se define en la presente memoria.

El uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1 o 2 administrado en intervalos de tiempo adaptables, como se describe en la presente memoria, se puede combinar con el uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1 o 2 con reducción del riesgo de hipoglucemia nocturna, como se describe en la presente memoria.

La descripción se refiere, entre otros, a los siguientes apartados:

1. Una formulación farmacéutica acuosa para uso en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I o tipo II, en la que el tratamiento reduce el riesgo de hipoglucemia nocturna, comprendiendo dicha formulación 300 U/ml [equimolar a 300 UI de insulina humana] de insulina glargina.

2. La formulación farmacéutica acuosa para uso de cualquiera de los apartados anteriores, en la que la formulación se administra una vez al día por las tardes a una hora predeterminada.

3. La formulación farmacéutica acuosa para uso de cualquiera de los apartados anteriores, en la que el paciente recibe adicionalmente una insulina de acción corta en las comidas.

4. La formulación farmacéutica acuosa para uso de cualquiera de los apartados anteriores, que comprende un análogo de exendina-4.

5. La formulación acuosa para uso del apartado 4, en la que el análogo de exendina-4 se selecciona de un grupo que comprende lixisenatida, exenatida y liraglutida.

6. La formulación acuosa para uso del apartado 5, que comprende 0,1 µg a 10 µg de lixisenatida por U de insulina glargina.

7. La formulación acuosa para uso del apartado 6, que comprende 0,2 a 1 µg de lixisenatida por U de insulina glargina.

8. La formulación acuosa para uso del apartado 7, que comprende 0,25 µg a 0,7 µg de lixisenatida por U de insulina glargina.

9. La formulación acuosa para uso de cualquiera de los apartados anteriores, que comprende uno o más excipientes seleccionados de un grupo que comprende cinc, m-cresol, glicerol, polisorbato 20 y sodio.

10. La formulación acuosa para uso del apartado 9, que comprende 90 µg/ml de cinc, 2,7 mg/ml de m-cresol y 20 mg/ml de glicerol al 85%.

11. La formulación acuosa para uso del apartado 9, que comprende 90 µg/ml de cinc, 2,7 mg/ml de m-cresol, 20 µg/ml de polisorbato 20 y 20 mg/ml de glicerol al 85%.
12. La formulación acuosa para uso de cualquiera de los apartados anteriores, en la que el pH está entre 3,4 y 4,6.
- 5 13. La formulación acuosa para uso del apartado 12, en la que el pH es 4.
14. La formulación acuosa para uso del apartado 12, en la que el pH es 4,5.
15. La formulación farmacéutica para uso de uno cualquiera de los apartados 1 a 14, en la que la diabetes mellitus es diabetes mellitus de tipo II.
- 10 16. La formulación farmacéutica para uso del apartado 15, en la que la diabetes mellitus de tipo II no está controlada de forma adecuada con solo al menos un antihiper glucémico oral.
17. La formulación farmacéutica para uso del apartado 16, en la que el al menos un antihiper glucémico oral es metformina.
18. La formulación farmacéutica para uso del apartado 18, en la que un tratamiento con al menos 1,5 g/día de metformina no controla de forma adecuada la diabetes mellitus.
- 15 19. La formulación farmacéutica acuosa para uso de cualquiera de los apartado 15 a 18, administrada en combinación con al menos un agente antihiper glucémico oral.
- 20 20. La formulación farmacéutica acuosa para uso del apartado 19, en la que el al menos un agente antihiper glucémico es metformina.
21. La formulación farmacéutica acuosa para uso de uno cualquiera de los apartado anteriores, en la que la formulación se administra una vez al día, y en la que el intervalo de tiempo desde la administración previa está en el intervalo de 24,5 h a 28 h o en el intervalo de 20 h a 23,5 h, al menos dos días por semana, y en la que el intervalo de tiempo promedio desde la administración previa es aproximadamente 24 h.
22. Un método para tratar la diabetes mellitus de tipo I o tipo II en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéutica acuosa que comprende insulina glargina en una concentración de 300 U/ml, en el que el tratamiento reduce el riesgo de hipoglucemia nocturna.
- 25 23. El método del apartado 22, en el que dicha composición farmacéutica comprende además excipientes seleccionados del grupo que consiste en cinc, m-cresol, glicerol, polisorbato 20 y sodio.
24. El método del apartado 22, en el que dicha composición farmacéutica comprende además 0,1 µg a 10 µg de lixisenatida por U de insulina glargina.
- 30 25. Uso de una formulación acuosa de acuerdo con cualquiera de los apartado anteriores, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 1 y la diabetes mellitus de tipo 2, en el que el tratamiento reduce el riesgo de hipoglucemia nocturna.
- 35 26. Una formulación farmacéutica acuosa para uso en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I o tipo II, en la que la formulación se administra una vez al día a un paciente, y en la que el intervalo de tiempo desde la administración previa está en el intervalo de 24,5 h a 28 h o en el intervalo de 20 h a 23,5 h, al menos dos días por semana, y en la que el intervalo de tiempo promedio desde la administración previa es aproximadamente 24 h, comprendiendo dicha formulación 200 - 1000 U/ml [equimolar a 200 - 1000 UI de insulina humana] de insulina glargina, con la condición de que la concentración de dicha formulación no sea 684 U/ml de insulina glargina.
- 40 27. La formulación acuosa del apartado 26, administrada al menos tres días por semana con el intervalo de tiempo especificado en el apartado 26.
28. La formulación acuosa del apartado 26, administrada al menos cuatro días por semana con el intervalo de tiempo especificado en el apartado 26.
- 45 29. La formulación acuosa de uno cualquiera de los apartados 26 a 28, en la que el intervalo de tiempo desde la administración previa está en el intervalo de 25 h a 28 h o en el intervalo de 20 h a 23 h.
30. La formulación acuosa de uno cualquiera de los apartados 26 a 29, en la que el intervalo de tiempo desde la administración previa está en el intervalo de 25 h a 27 h o en el intervalo de 21 h a 23 h.
31. La formulación acuosa de uno cualquiera de los apartados 26 a 30, en la que el intervalo de tiempo desde la administración previa está en el intervalo de 25 h a 26,5 h o en el intervalo de 21,5 h a 23 h.

32. La formulación acuosa para uso de uno cualquiera de los apartados 26 a 33, que comprende además un análogo de exendina-4, como se define en uno cualquiera de los apartados 4 a 8.
33. La formulación acuosa para uso de uno cualquiera de los apartados 26 a 34, que comprende además uno o más excipientes como se definen en uno cualquiera de los apartados 9 a 11.
- 5 34. La formulación acuosa para uso de uno cualquiera de los apartados 26 a 35, que tiene un pH como se define en uno cualquiera de los apartados 12 a 14.
35. La formulación acuosa para uso de uno cualquiera de los apartados 26 a 36, en la que el tratamiento reduce el riesgo de hipoglucemia nocturna.
- 10 36. La formulación acuosa para uso del apartado 37, en la que la hipoglucemia nocturna se selecciona de hipoglucemia sintomática, hipoglucemia sintomática grave, hipoglucemia sintomática comprobada, hipoglucemia sintomática probable, hipoglucemia sintomática relativa, e hipoglucemia asintomática.
37. La formulación acuosa para uso de uno cualquiera de los apartados 26 a 38, en la que la diabetes mellitus es diabetes mellitus de tipo II.
- 15 38. La formulación acuosa para uso del apartado 39, en el que la diabetes mellitus de tipo II no está controlada de forma adecuada con solo al menos un agente antihiper glucémico oral, como se define en uno cualquiera de los apartados 16 a 20.
39. Un método de tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I o tipo II en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéutica acuosa que comprende insulina glargina en una concentración de 300 U/ml, en el que la formulación se administra una vez al día, y en el que el intervalo de tiempo desde la administración previa está en el intervalo de 24,5 h a 28 h o en el intervalo de 20 h a 23,5 h, al menos dos días por semana, y en el que el intervalo de tiempo promedio desde la administración previa es aproximadamente 24 h.
- 20 40. El método del apartado 41, en el que dicha composición farmacéutica comprende además excipientes seleccionados del grupo que consiste en cinc, m-cresol, glicerol, polisorbato 20 y sodio.
- 25 41. El método del apartado 41, en el que dicha composición farmacéutica comprende además 0,1 µg a 10 µg de lixisenatida por U de insulina glargina.

La solicitud se describe a continuación con ayuda de las siguientes figuras y ejemplos, que no se pretende que actúen de ninguna forma restrictivamente.

Leyendas

- 30 Figura 1 - Análisis de eficacia principal - HbA1c media (%) por visita durante el período de tratamiento principal de 6 meses - población mITT (Ejemplo 1). BAS = valores iniciales, M6LOCF = último valor durante el tratamiento principal de 6 meses (LOCF). LOCF = Última observación considerada.
- Figura 2 - Otros criterios de valoración de eficacia secundarios - Promedio de la SMPG (mmol/l) media preinyección por visita durante el período de tratamiento principal de 6 meses - población mITT (Ejemplo 1). BAS = valores iniciales, M6LOCF = último valor durante el tratamiento principal de 6 meses (LOCF). LOCF = Última observación considerada.
- 35 Figura 3 - Otros criterios de valoración de eficacia secundarios - Perfil de SMPG (mmol/l) medio de 8 puntos al inicio y al final del mes 6 - población mITT (Ejemplo 1). LOCF = Última observación considerada.
- Figura 4 - Otros criterios de valoración de eficacia secundarios - Dosis promedio de insulina basal diaria y de insulina en las comidas (U) por visita durante el período de tratamiento principal de 6 meses - población mITT (Ejemplo 1). BAS = valores iniciales, M6LOCF = último valor durante el tratamiento principal de 6 meses (LOCF). LOCF = Última observación considerada.
- 40 Figura 5 - Análisis de eficacia principal - HbA1c media (%) por visita durante el período de tratamiento principal de 6 meses - población mITT (Ejemplo 2). BAS = valores iniciales, M6LOCF = (LOCF) valor final del mes 6, LOCF = Última observación considerada. Nota: Para todos los pacientes rescatados durante el período de 6 meses, la última medida de HbA1c después del valor inicial antes del rescate y durante el período de tratamiento de 6 meses se usará como valor final de HbA1c.
- 45 Figura 6 - Otros criterios de valoración de eficacia secundarios - SMPG preinyección promedio media (mmol/l) por visita durante el período de tratamiento principal de 6 meses - población mITT (Ejemplo 2). BAS = valores iniciales, M6LOCF = (LOCF) valor final del mes 6. SMPG = Glucosa plasmática autocontrolada. LOCF = Última observación considerada. Nota: Para todos los pacientes rescatados durante el período de 6 meses, la
- 50

última medida de SMPG preinyección promedio después del valor inicial antes del rescate y durante el período de tratamiento de 6 meses se usará como valor final de SMPG preinyección promedio.

Figura 7 - Otros criterios de valoración de eficacia secundarios - Perfil de SMPG media (mmol/l) de 8 puntos inicial y al final del mes 6 - población mITT (Ejemplo 2). LOCF = Última observación considerada. SMPG = Glucosa plasmática autocontrolada. M6 (LOCF) = LOCF valor final mes 6. Nota: Para todos los pacientes rescatados durante el período de 6 meses, la última medida de perfil de SMPG de 8 puntos después del valor inicial, antes del rescate y durante el período de tratamiento de 6 meses, se usará como valor final del perfil de SMPG de 8 puntos.

Figura 8 - Otros criterios de valoración de eficacia secundarios - Dosis de insulina basal diaria promedio (U) por visita durante el período de tratamiento principal de 6 meses - población mITT (Ejemplo 2). BAS = valores iniciales, M6LOCF = último valor durante el tratamiento principal de 6 meses (LOCF). LOCF = Última observación considerada. Nota: Para todos los pacientes rescatados durante el período de 6 meses, la última medida de dosis de insulina después del valor inicial antes del rescate y durante el período de tratamiento de 6 meses se usará como valor final de la dosis de insulina.

Figura 9 - Análisis de eficacia principal - HbA1c media (%) por visita durante el período comparativo de pautas de 3 meses - población de subestudio mITT. BASM6 = Valor inicial (mes 6), M9LOCF = último valor durante el período comparativo de pautas de 3 meses (LOCF). LOCF = Última observación considerada.

Figura 10 - Dosis promedio de insulina basal diaria (glargina) y en las comidas (U) por visita durante el período comparativo de pautas de 3 meses - población de subestudio mITT. BASM6 = Valor inicial (mes 6), M9LOCF = último valor durante el período comparativo de pautas de 3 meses (LOCF). LOCF = Última observación considerada.

Figura 11 - Gráfica de la glucosa promedio (mg/dl) por hora del día durante el período entero de tratamiento - Población CGM

Figura 12 - Gráfica de la glucosa promedio (mg/dl) por hora del día durante el período entero de inyección por la mañana - Población CGM

Figura 13 - Gráfica de la glucosa promedio (mg/dl) por hora del día durante el período entero de inyección por la tarde - Población CGM

Figura 14 - Análisis de eficacia principal - HbA1c media (%) por visita durante el período comparativo de pautas de 3 meses - población de subestudio mITT. BASM6 = Valor inicial (mes 6), M9LOCF = último valor durante el período comparativo de pautas de 3 meses (LOCF). LOCF = Última observación considerada. Nota: Para todos los pacientes rescatados durante el período comparativo de pautas de 3 meses, la última medida de la HbA1c después del valor inicial antes del rescate y durante el período de tratamiento de 3 meses del subestudio se usará como el valor final de HbA1c.

Figura 15 - Dosis promedio de insulina (glargina) basal diaria (U) por visita durante el período comparativo de pautas de 3 meses - población de subestudio mITT. BASM6 = Valor inicial (mes 6), M9LOCF = último valor durante el período comparativo de pautas de 3 meses (LOCF). LOCF = Última observación considerada. Nota: Para todos los pacientes rescatados durante el período comparativo de pautas de 3 meses, la última medida de la dosis de insulina después del valor inicial antes del rescate y durante el período de tratamiento de 3 meses del subestudio se usará como el valor final de la dosis de insulina.

Ejemplo 1: Estudio de 6 meses, multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, de grupos paralelos, que compara la eficacia y seguridad de una nueva formulación de insulina glargina y Lantus® ambos más insulina en las comidas en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 con un período de extensión de seguridad de 6 meses

SINOPSIS

Fase del desarrollo: Fase 3

Objetivos:

Objetivo principal: Evaluar los efectos en el control glucémico de HOE901-U300 en comparación con Lantus cuando se da como una insulina basal en un régimen con insulina en las comidas, en términos de cambio de HbA_{1c} a lo largo de un período de 6 meses en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

Objetivos secundarios principales: Comparar HOE901-U300 y Lantus en términos de aparición de hipoglucemia nocturna, cambio en la glucosa plasmática preinyección, y cambio en la variabilidad de la glucosa plasmática preinyección.

Objetivos secundarios adicionales:

- Comparar HOE901-U300 y Lantus en términos de alcanzar valores diana de HbA_{1c} y glucosa plasmática controlada;
 - Comparar HOE901-U300 y Lantus en términos de satisfacción de los pacientes con el tratamiento usando el Cuestionario de satisfacción del tratamiento de la diabetes (estado) (DTSQs) (no presentado en KRM);
- 5 • Evaluar la seguridad y tolerabilidad de HOE901-U300.

Metodología: La asignación aleatoria fue 1:1 (HOE901-U300 frente a Lantus), y se estratificó de acuerdo con los valores de HbA_{1c} en el cribado (<8,0%; ≥ 8,0%). El tamaño de la muestra (400 con HOE901-U300 y 400 con Lantus) se escogió para asegurar suficiente potencia para el criterio de valoración principal (cambio en HbA_{1c} desde el valor inicial al final [mes 6]) así como para permitir obtener conclusiones sobre el primer criterio de valoración secundario principal (aparición de hipoglucemia nocturna).

Número de pacientes:	Planeado: 800 (400 por grupo de tratamiento)	Aleatorizados: 807
	Tratados: 806	
Evaluados:	Eficacia: 804	Seguridad: 806

Diagnóstico y criterios para la inclusión: Criterios de inclusión: Pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 como define la OMS; autorización por escrito firmada. Criterios de exclusión clave: Edad <18 años; HbA_{1c} <7,0% o >10% en el cribado; diabetes distintas de la diabetes mellitus de tipo 2; menos de 1 año con insulina basal más en las comidas y autocontrol de la glucosa en sangre; dosis total diaria de insulina glargina <42 U o dosis equivalente de NPH en las últimas 4 semanas antes del estudio (si se usó NPH como insulina basal antes del estudio).

Tratamientos del estudio

Medicamentos en investigación: Fármaco ensayado: HOE901-U300; Fármaco de control: Lantus

Formulaciones: HOE901-U300 (disolución de insulina glargina 300 U/ml) es una disolución estéril, no pirógena, transparente, incolora, en un cartucho de vidrio que se ha montado en un lápiz inyector (precargado, es decir, lápiz desechable). Lantus (disolución de insulina glargina 100 U/ml) es una disolución estéril, no pirógena, transparente, incolora, suministrada en el comercio por Solostar® (precargada, es decir, lápiz desechable).

Vía de administración: inyección subcutánea

Pauta posológica: Inyección una vez al día por la tarde. La hora de la inyección se fijó en el momento de la asignación aleatoria, y tenía que mantenerse durante todo el estudio.

HOE901-U300 o Lantus se inyectarán una vez al día por vía subcutánea por la tarde, es decir, en cualquier momento inmediatamente antes de la cena hasta acostarse. La hora de la inyección será siempre la misma dentro de esta ventana de tiempo y se fijará en la asignación aleatoria a discreción del paciente/investigador. Los pacientes continuarán con su análogo de insulina en las comidas.

Dosis de partida: Pacientes con Lantus o NPH una vez al día antes de la visita inicial: la dosis diaria (U) de HOE901-U300 o Lantus era igual a la mediana de las dosis de insulina basal diarias totales en los últimos 3 días antes de la visita inicial.

Pacientes con NPH más de una vez al día antes de la visita inicial: la dosis diaria para HOE901-U300 o Lantus (U) tenía que ser aproximadamente 20% menor que la mediana de las dosis de insulina NPH diarias totales en los últimos 3 días antes de la visita inicial.

La dosis de insulina basal se ajustó una vez por semana para lograr una SPMG en ayunas en el intervalo diana de 80 a 100 mg/dl (4,4 a 5,6 mmol/l):

- en + 3 U, si la mediana de la SPMG en ayunas de los últimos 3 días estaba en el intervalo de >100 mg/dl y <140 mg/dl (>5,6 y <7,8 mmol/l)
- en + 6 U, si la mediana de la SPMG en ayunas de los últimos 3 días era ≥140 mg/dl (≥7,8 mmol/l)
- en - 3 U, si la mediana de la SPMG en ayunas de los últimos 3 días estaba en el intervalo de ≥60 mg/dl y <80 mg/dl (≥3,3 y <4,4 mmol/l).

Las dosis de insulina en las comidas se tenían que ajustar para optimizar el control glucémico después de haber optimizado las dosis de insulina basal. Las dosis de insulina de bolo se podían reducir al aumentar las dosis de insulina basal.

Medicamentos que no están en investigación:

Los pacientes en ambos grupos de tratamiento continuaron con su análogo de insulina en las comidas durante el estudio. Los pacientes con tratamiento simultáneo de metformina continuaron durante el estudio con una dosis estable como recibían antes del estudio, salvo que por razones de seguridad fuera necesaria una reducción de la dosis o interrupción de la metformina.

Duración del tratamiento: Hasta 12 meses

Duración de la observación: hasta 54 semanas (un período de cribado de hasta 2 semanas + un período de eficacia y seguridad de 6 meses + un período de extensión de seguridad de 6 meses + un seguimiento de seguridad de 2 días).

El período de análisis para la eficacia y seguridad es el período de tratamiento principal de 6 meses. Los resultados presentados en el presente KRM se refieren a este período.

Criterios para la evaluación:

Eficacia:

Criterio de valoración de eficacia principal: cambio en la HbA_{1c} desde el valor inicial al final (mes 6).

Criterios de valoración secundarios principales: incidencia de pacientes (%) con al menos una hipoglucemia nocturna entre el inicio de la semana 9 y el final (mes 6), indicada como grave y/o confirmada por la glucosa plasmática ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l); cambio en la SMPG preinyección desde el valor inicial al final (mes 6), y cambio en la variabilidad de SMPG preinyección desde el valor inicial al final (mes 6).

Seguridad: Hipoglucemia, aparición de acontecimientos adversos en particular acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AADT) y acontecimientos adversos graves (AAG), reacciones en el sitio de inyección y reacciones de hipersensibilidad. La siguiente información no se presentó en KRM: examen físico, otra información de seguridad que incluye datos de laboratorio clínico, signos vitales (incluyendo el peso corporal), ECG de 12 derivaciones y anticuerpos anti-insulina.

Métodos estadísticos: El criterio de valoración de eficacia principal (cambio en la HbA_{1c} desde el valor inicial al final [mes 6]) se analizó usando un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con tratamiento, estratos del cribado de HbA_{1c} ($< 8,0$ y $\geq 8,0\%$), y país como efectos fijos, y usando el valor inicial de HbA_{1c} como una covariante. Las diferencias entre HOE901-U300 y Lantus e intervalos de confianza del 95% de dos lados se calcularon dentro del marco de ANCOVA.

Se usó un procedimiento de ensayo por etapas cerrado para el criterio de valoración de eficacia principal para evaluar la ausencia de inferioridad y la superioridad secuencialmente. La etapa 1 evaluaba la ausencia de inferioridad de HOE901-U300 frente a Lantus. Para evaluar la ausencia de inferioridad, la cota superior del CI del 95% de dos lados para la diferencia en el cambio medio en la HbA_{1c} desde el valor inicial al final entre HOE901-U300 y Lantus se comparó con un margen de ausencia de inferioridad predefinido de 0,4% para HbA_{1c}. La ausencia de inferioridad se demostraría si la cota superior del CI del 95% de dos lados de la diferencia entre HOE901-U300 y Lantus en la población mITT fuera $< 0,4\%$. La etapa 2 evaluaba la superioridad de HOE901-U300 frente a Lantus solo si se demostraba la ausencia de inferioridad. La superioridad de HOE901-U300 frente a Lantus se demostraba si la cota superior del CI del 95% de dos lados de la diferencia entre HOE901-U300 y Lantus en la población mITT era < 0 .

Solo si se había demostrado la ausencia de inferioridad de HOE901-U300 frente a Lantus para el criterio de valoración principal, se produciría el ensayo para la superioridad de HOE901-U300 frente a Lantus en los criterios de valoración secundarios principales dentro del marco de un procedimiento de ensayo jerárquico. Los análisis de seguridad eran descriptivos, basados en la población de seguridad.

Sumario:

Características de la población:

Se asignó aleatoriamente un total de 807 pacientes con diabetes de tipo 2 a HOE901-U300 (n = 404) o a Lantus (n = 403); 806 pacientes se expusieron al IMP (población de seguridad). La población mITT (población de eficacia) incluía 804 pacientes.

En conjunto, un número de pacientes comparable en cada grupo de tratamiento interrumpió el estudio de forma prematura (HOE901-U300: 30/404, 7,4%; Lantus 31/403, 7,7%).

Las características demográficas e iniciales estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. La edad media de la población del estudio era 60 años, 246/807 (30,4%) tenían ≥ 65 años. El IMC medio inicial era 36,6 kg/m². La duración media de la diabetes antes de iniciar el estudio era 15,8 años, la duración media del tratamiento

anterior con insulina basal era 6,6 años, y la dosis de insulina diaria total de la mediana era 1,1 U/kg de peso corporal. En ambos grupos de tratamiento, la HbA1c media en el valor inicial era 8,14%.

Resultados de eficacia:

5 Criterio de valoración principal: El cambio medio de MC en la HbA1c desde el valor inicial al final (mes 6) era similar en ambos grupos de tratamiento (HOE901-U300: -0,83% (CI del 95% [-0,946; -0,709]); Lantus: -0,83% (CI del 95% [-0,944; -0,706])). La ausencia de inferioridad de HOE901-U300 frente a Lantus se demostró con la diferencia media de MC en HbA1c frente a Lantus de -0,00% (CI del 95% [-0,112; 0,107]) con la cota superior menor que el margen de ausencia de inferioridad predefinido de 0,4%. No se demostró la superioridad de HOE901-U300 frente a Lantus.

10 1^{er} criterio de valoración secundario principal: La incidencia de pacientes con al menos una hipoglucemia nocturna grave y/o confirmada entre el inicio de la semana 9 y el mes 6 era menor en el grupo de HOE901-U300 [136/404 (33,7%)] que en el grupo de Lantus [180/400 (45,0%)]. La superioridad de HOE901-U300 frente a Lantus se mostró con un riesgo relativo de 0,75 (CI del 95% [0,63, 0,89]) (p = 0,0010).

15 2^o criterio de valoración secundario principal: El cambio medio de MC en la SMPG preinyección desde el valor inicial al final (mes 6) era similar en los grupos de HOE901-U300 (-0,90 mmol/l) y Lantus (-0,84 mmol/l). La diferencia entre los grupos de tratamiento no era estadísticamente significativa (diferencia media de MC -0,06 (CI del 95% [-0,383, 0,255], p = 0,6921).

20 3^{er} criterio de valoración secundario principal: Puesto que la superioridad de HOE901-U300 frente a Lantus no se demostró para el segundo criterio de valoración secundario principal, no se llevaron a cabo más ensayos para el tercer criterio de valoración secundario principal (disminución en la variabilidad en la SMPG preinyección al mes 6, que era similar para ambos grupos de tratamiento).

25 Otros criterios de valoración de eficacia secundarios (mes 6): Tanto la proporción de pacientes que habían alcanzado HbA1c <7% como el cambio medio en la FPG eran similares entre los grupos de tratamiento. La presentación gráfica de los perfiles de SMPG de 8 puntos de pacientes tratados con HOE901-U300 y Lantus mostraba una disminución notable de la glucosa plasmática al final (mes 6) comparado con el valor inicial. Los perfiles de los 2 grupos de tratamiento son casi superponibles tanto en el inicio como al final.

30 El aumento de la dosis de insulina basal en el grupo de HOE901-U300 dio como resultado una dosis diaria media de 103 U en el mes 6 comparado con el grupo de Lantus, con una dosis diaria media de 94 U (la dosis de insulina basal media en el inicio era 70 U en ambos grupos de tratamiento). El aumento de la dosis diaria de insulina en las comidas era comparable entre los grupos de tratamiento, con un pequeño aumento en las dos primeras semanas. Después, las dosis de insulina en las comidas permanecieron estables.

Resultados de seguridad:

35 En conjunto, refirieron hipoglucemia un porcentaje consistentemente menor de pacientes en el grupo de HOE901-U300 que en el grupo de Lantus. La diferencia era incluso más pronunciada durante los 2 primeros meses de tratamiento del estudio, así como para sucesos de hipoglucemia nocturna. Durante el período de tratamiento principal de 6 meses, se informó de hipoglucemia grave en 21/404 (5,2%) de pacientes tratados con HOE901-U300 y 23/402 (5,7%) de pacientes tratados con Lantus.

40 Los porcentajes de pacientes con cualquier AADT (HOE901-U300, 222/404 [55,0%]; Lantus: 215/402 [53,5%]) o con AADT graves (HOE901-U300, 25 [6,2%]; Lantus, 21 [5,2%]) eran similares en ambos grupos. Una proporción similar de pacientes sufrió AADT cardíacos graves (SOC - trastornos cardíacos) en ambos grupos de tratamiento (HOE901-U300: n = 5, 1,2%; Lantus: n = 7; 1,7%).

45 Murieron seis pacientes durante el estudio, 3 (0,7%) en cada grupo de tratamiento. De éstos, 4 pacientes murieron durante los primeros 6 meses, 2 (0,5%) en cada grupo de tratamiento. Los acontecimientos con resultado mortal en los tres pacientes en el grupo de HOE901-U300 incluyeron las siguientes afecciones: trombosis infectada y embolia en el corazón, carcinoma broncogénico con metástasis, y - para el tercer paciente - embolia pulmonar. La causa principal de los acontecimientos mortales en los tres pacientes en el grupo de Lantus incluía: depresión crónica e intoxicación con medicación, un paciente tuvo multitud de afecciones que incluían empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica (NYHA IV), insuficiencia renal crónica en fase 4 con descompensación aguda, diabetes descompensada y nefropatía diabética que contribuyeron al resultado mortal, y el último paciente sufrió parada cardiopulmonar aguda de etiología desconocida. Ninguna de las muertes se consideró relacionada con el fármaco del estudio.

Un número similar de pacientes en ambos grupos de tratamiento sufrieron AADT que condujeron a la interrupción permanente del tratamiento (HOE901-U300: n = 6, 1,5%; Lantus: n = 7, 1,7%).

Se refirieron reacciones de hipersensibilidad durante el período de tratamiento principal de 6 meses en una proporción similar en ambos grupos de tratamiento (HOE901-U300: n = 3, 0,7%; Lantus: n = 2, 0,5%).

En conjunto, las reacciones en el sitio de inyección durante el período de tratamiento principal de 6 meses mostraron una proporción similar en ambos grupos de tratamiento (HOE901-U300: n = 9, 2,2%; Lantus: n = 6, 1,5%).

Conclusiones:

- 5 En este estudio, en 807 pacientes con T2DM en tratamiento con insulina basal en combinación con insulina en las comidas, las características iniciales y las características demográficas estaban bien equilibradas a lo largo de los grupos de tratamiento. Se mostró la ausencia de inferioridad de HOE901-U300 frente a Lantus para el criterio de valoración de eficacia principal (cambio en la HbA1c desde el valor inicial al final [mes 6]). La incidencia de pacientes (%) que refirieron hipoglucemia nocturna (grave y/o confirmada por SMPG ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l]) entre el inicio de la semana 9 y el mes 6 era significativamente menor en el grupo de HOE901-U300 que en el grupo de Lantus (33,7% y 45% respectivamente, RR de 0,75, valor de p 0,0010; 1^{er} criterio de valoración de eficacia secundario principal). Se encontraron resultados comparables entre los grupos de tratamiento para otros criterios de valoración secundarios tales como la glucosa plasmática preinyección, variabilidad de la glucosa plasmática preinyección, número de pacientes que alcanzan la HbA1c diana, cambio medio de FPG y perfiles de 8 puntos de la glucosa plasmática.
- 10
- 15 En conjunto, la incidencia de la hipoglucemia (% de pacientes con al menos un acontecimiento) durante el período de tratamiento principal de 6 meses era menor en el grupo de HOE901-U300 que en el grupo de Lantus, independientemente de la categoría de la hipoglucemia.

HOE901-U300 era bien tolerado durante el período de tratamiento principal de 6 meses del estudio, y no se observaron problemas específicos de seguridad.

20 Sumario de los resultados de eficacia y seguridad del estudio de extensión de doce meses EDITION 1

- HbA1c: durante el período de extensión de seguridad (desde el final del estudio principal [mes 6] al final del tratamiento [mes 12]) HbA1c permaneció estable y era comparable en ambos grupos de tratamiento
- hipoglucemia: en conjunto, de forma similar que durante el período de tratamiento principal de 6 meses, durante el período de tratamiento del estudio completo la hipoglucemia se produjo en un porcentaje similar o menor en los pacientes en el grupo de HOE901-U300 que en el grupo de Lantus
- seguridad: HOE901-U300 era bien tolerado durante el estudio y no se observaron problemas de seguridad no específicos; durante todo el período de tratamiento, los porcentajes de pacientes con cualquier AADT eran similares en ambos grupos (289/404 [71,5%] en el grupo de tratamiento de HOE901-U300 y 278/402 [69,2%] en el de Lantus), sin contribución específica de SOC. Refirieron AADT graves un número similar de pacientes: (53 [13,1%]) en el grupo de tratamiento de HOE901-U300 y 62 [15,4%] en el de Lantus). Dos pacientes (0,5%) en el grupo de tratamiento de HOE901-U300 y 4 (1,0%) en el de Lantus tuvieron AADT que condujeron a la muerte durante el período de tratamiento del estudio completo
- peso corporal: en ambos grupos de tratamiento, durante el período de tratamiento del estudio completo, hubo un pequeño aumento del peso corporal (1,17 kg para HOE901-U300 y 1,40 kg para Lantus).

35 1 RESULTADOS

1.1 PACIENTES DEL ESTUDIO

1.1.1 Preparativos del estudio

Tabla 1 - Situación de los pacientes - Población asignada aleatoriamente

	HOE901-U300 (N=404)	Lantus (N=403)
Aleatorizados y tratados	404 (100%)	402 (99,8%)
Período de tratamiento principal de 6 meses completado	374 (92,6%)	371 (92,1%)
interrumpieron permanentemente el tratamiento durante el período principal de 6 meses	30 (7,4%)	31 (7,7%)
Petición de sujetos de interrupción del tratamiento	21 (5,2%)	20 (5,0%)

Aleatorizados y tratados	404 (100%)	402 (99,8%)
Razón para la interrupción del tratamiento durante el período principal de 6 meses		
Acontecimiento adverso	9 (2,2%)	8 (2,0%)
Falta de eficacia	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Bajo cumplimiento del protocolo	2 (0,5%)	5 (1,2%)
Otras razones	18 (4,5%)	17 (4,2%)
Estado en el último contacto del estudio de pacientes que interrumpieron permanentemente el tratamiento durante el período principal de 6 meses		
Vivos	27 (6,7%)	28 (6,9%)
Muertos	3 (0,7%)	2 (0,5%)
Nota: los porcentajes se calculan usando como denominador el número de pacientes aleatorizados		

Tabla 2 - Poblaciones de análisis

	HOE901-U300	Lantus	Todos
Población aleatorizada	404 (100%)	403 (100%)	807 (100%)
Poblaciones de eficacia			
Intención de tratar modificada (mITT)	404 (100%)	400 (99,3%)	804 (99,6%)
Completan los 6 meses	374 (92,6%)	371 (92,1%)	745 (92,3%)
Población del estudio de seguridad	404	402	806
Nota: Para la población del estudio de seguridad, los pacientes se tabulan de acuerdo con el tratamiento realmente recibido (tal como son tratados)			

Para las otras poblaciones, los pacientes son tabulados de acuerdo con su tratamiento asignado aleatoriamente

5 1.1.2 Características demográficas e iniciales

Tabla 3 - Características demográficas y de los pacientes al inicio - Población asignada aleatoriamente

	HOE901-U300	Lantus	Todos
	(N=404)	(N=403)	(N=807)
Edad (años)			
Número	404	403	807
Media (SD)	60,1 (8,5)	59,8 (8,7)	60,0 (8,6)
Mediana	61,0	60,0	61,0
Min : Máx	28 : 83	32 : 86	28 : 86
Grupo de edad (años) [n(%)]			
Número	404	403	807

ES 2 709 339 T3

<65	277	(68,6%)	284	(70,5%)	561	(69,5%)
[65-75[	114	(28,2%)	105	(26,1%)	219	(27,1%)
≥ 75	13	(3,2%)	14	(3,5%)	27	(3,3%)

Sexo [n (%)]						
Número	404		403		807	
Hombre	217	(53,7%)	210	(52,1%)	427	(52,9%)
Mujer	187	(46,3%)	193	(47,9%)	380	(47,1%)

Raza [n (%)]						
Número	404		403		807	

Edad (años)						
Caucásica/Blanca	371	(91,8%)	374	(92,8%)	745	(92,3%)
Negro	26	(6,4%)	21	(5,2%)	47	(5,8%)
Asiática/Oriental	6	(1,5%)	5	(1,2%)	11	(1,4%)
Otros	1	(0,2%)	3	(0,7%)	4	(0,5%)

Etnicidad [n (%)]						
Número	404		403		807	
Hispano	26	(6,4%)	25	(6,2%)	51	(6,3%)
No hispano	378	(93,6%)	378	(93,8%)	756	(93,7%)

Región del mundo [n (%)]						
Número	404		403		807	
América del Norte	206	(51,0%)	207	(51,4%)	413	(51,2%)
Europa occidental	33	(8,2%)	33	(8,2%)	66	(8,2%)
Europa oriental	147	(36,4%)	141	(35,0%)	288	(35,7%)
Resto del mundo	18	(4,5%)	22	(5,5%)	40	(5,0%)

Peso inicial (kg)						
Número	404		403		807	
Media (SD)	106,2 (21,5)		106,4 (20,0)		106,3 (20,8)	
Mediana	104,3		104,1		104,1	
Min : Máx	60 : 197		62 : 164		60 : 197	

IMC inicial (kg/m ²)						
----------------------------------	--	--	--	--	--	--

ES 2 709 339 T3

Número	404	403	807
Media (SD)	36,6 (6,8)	36,6 (6,1)	36,6 (6,4)
Mediana	35,8	36,0	35,9
Min : Máx	23 : 62	24 : 62	23 : 62

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

Número	404	403	807
<25	5 (1,2%)	2 (0,5%)	7 (0,9%)
[25-30[	54 (13,4%)	47 (11,7%)	101 (12,5%)
[30-40[	241 (59,7%)	244 (60,5%)	485 (60,1%)
≥ 40	104 (25,7%)	110 (27,3%)	214 (26,5%)

Edad (años)

GFR calculada inicial (ml/min/1,73m²)

Número	404	403	807
Media (SD)	73,67 (19,32)	74,77 (21,38)	74,22 (20,37)
Mediana	73,62	75,63	74,41
Min : Máx	19,9 : 144,2	15,0 : 141,5	15,0 : 144,2

Categorías de GFR calculada inicial (ml/min/1,73m²) [n(%)]

Número	404	403	807
≥ 90	75 (18,6%)	89 (22,1%)	164 (20,3%)
[60-90[	235 (58,2%)	221 (54,8%)	456 (56,5%)
[30-60[	92 (22,8%)	83 (20,6%)	175 (21,7%)
<30	2 (0,5%)	10 (2,5%)	12 (1,5%)

Estratos de aleatorización de la identificación de HbA1c (%) [n(%)]

Número	404	403	807
<8	144 (35,6%)	144 (35,7%)	288 (35,7%)
≥ 8	260 (64,4%)	259 (64,3%)	519 (64,3%)

IMC = Índice de masa corporal

GFR = Velocidad de filtración glomerular

GFR se obtiene de la fórmula de MDRD

Tabla 4 - Resumen de las características de la enfermedad al inicio - Población asignada aleatoriamente

	HOE901-U300		Lantus		Todos	
	(N=404)		(N=403)		(N=807)	
Duración de la T2D (años)						
Número	404		403		807	
Media (SD)	15,6 (7,2)		16,1 (7,8)		15,8 (7,5)	
Mediana	15,2		15,2		15,2	
Min : Máx	2 : 43		2 : 44		2 : 44	
Categoría de la duración de la T2D (años)						
Número	404		403		807	
<10	90	(22,3%)	84	(20,8%)	174	(21,6%)
Duración de la T2D (años)						
≥ 10	314	(77,7%)	319	(79,2%)	633	(78,4%)
Edad de inicio de la T2D (años)						
Número	404		403		807	
Media (SD)	45,0 (8,8)		44,2 (9,5)		44,6 (9,2)	
Mediana	44,9		44,4		44,7	
Min : Máx	18 : 78		15 : 73		15 : 78	
Duración del tratamiento de insulina basal (años)						
Número	404		403		807	
Media (SD)	6,71 (4,74)		6,48 (4,78)		6,59 (4,76)	
Mediana	5,50		5,20		5,40	
Min : Máx	0,3 : 32,8		1,0 : 33,2		0,3 : 33,2	
Tipo de insulina basal previa [n(%)]						
Número	402		399		801	
Insulina glargina	372	(92,5%)	365	(91,5%)	737	(92,0%)
NPH	30	(7,5%)	34	(8,5%)	64	(8,0%)
Número de inyecciones diarias de insulina basal previa ^a [n(%)]						
Número	403		399		802	
Una vez al día	333	(82,6%)	334	(83,7%)	667	(83,2%)

ES 2 709 339 T3

Dos veces al día	70	(17,4%)	65	(16,3%)	135	(16,8%)
Más de dos veces al día	0		0		0	

Dosis diaria de insulina basal previa^b (U)

Número	371	363	734
Media (SD)	69,93 (30,42)	70,17 (28,31)	70,05 (29,38)
Mediana	60,00	60,00	60,00
Q1 : Q3	49,00 : 81,00	50,00 : 80,00	50,00 : 80,00
Min : Máx	42,0 : 200,0	42,0 : 200,0	42,0 : 200,0

Dosis diaria de insulina basal previa^b (U/kg)

Número	371	363	734
Media (SD)	0,668 (0,264)	0,667 (0,240)	0,667 (0,252)
Mediana	0,598	0,609	0,601

Duración de T2D (años)

Q1 : Q3	0,487 : 0,769	0,493 : 0,770	0,490 : 0,769
Min : Máx	0,30 : 2,12	0,31 : 1,76	0,30 : 2,12

Dosis diaria de insulina en las comidas previa^b (U)

Número	396	397	793
Media (SD)	57,11 (36,45)	58,42 (37,89)	57,77 (37,16)
Mediana	49,30	52,00	50,00
Q1 : Q3	32,00 : 72,80	31,70 : 75,00	32,00 : 73,70
Min : Máx	5,0 : 350,0	3,6 : 280,0	3,6 : 350,0

Dosis diaria de insulina en las comidas previa^b (U/kg)

Número	396	397	793
Media (SD)	0,537 (0,336)	0,540 (0,315)	0,538 (0,325)
Mediana	0,474	0,488	0,480
Q1 : Q3	0,332 : 0,670	0,329 : 0,687	0,330 : 0,685
Min : Máx	0,06 : 3,08	0,03 : 2,30	0,03 : 3,08

Dosis diaria de insulina total previa^b (U)

Número	366	361	727
Media (SD)	126,00 (56,57)	127,78 (55,97)	126,88 (56,24)

Mediana	112,00	114,00	113,00
Q1 : Q3	88,00 : 149,10	87,00 : 154,90	87,90 : 152,00
Min : Máx	47,0 : 530,0	52,4 : 384,0	47,0 : 530,0

Dosis diaria de insulina total previa^b (U/kg)

Número	366	361	727
Media (SD)	1,193 (0,484)	1,199 (0,447)	1,196 (0,465)
Mediana	1,085	1,101	1,096
Q1 : Q3	0,875 : 1,401	0,871 : 1,388	0,871 : 1,398
Min : Máx	0,50 : 4,66	0,51 : 3,13	0,50 : 4,66

Uso previo de Lantus^c

Número	404	403	807
Sí	373 (92,3%)	369 (91,6%)	742 (91,9%)
No	31 (7,7%)	34 (8,4%)	65 (8,1%)

Uso previo de Metformina^c Duración de T2D (años)

Número	404	403	807
Sí	227 (56,2%)	234 (58,1%)	461 (57,1%)
No	177 (43,8%)	169 (41,9%)	346 (42,9%)

T2D = Diabetes de tipo 2

^a Número máximo de inyecciones del paciente.

^b Media de las dosis diarias basal/en las comidas/total del paciente durante los últimos 7 días antes de la asignación aleatoria

^c Tomado en los 3 meses antes del cribado

1.2 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

1.2.1 Criterio de valoración de eficacia principal

Tabla 5 - Análisis de eficacia principal - Cambio medio en la HbA1c (%) desde el valor inicial hasta el final del mes 6 usando el procedimiento de LOCF - población mITT (Figura 1)

5

	HOE901-U300	Lantus
HbA1c (%)	(N=404)	(N=400)
Valor inicial		
Número	391	394
Media (SD)	8,14 (0,78)	8,14 (0,76)
Mediana	8,10	8,10
Min : Máx	6,5 : 10,6	6,4 : 10,3

Valor final mes 6 (LOCF)		
Número	391	394
Media (SD)	7,25 (0,85)	7,28 (0,92)
Mediana	7,10	7,20
Min : Máx	5,3 : 10,6	5,2 : 13,8
Cambio desde valor inicial hasta el final del mes 6 (LOCF)		
Número	391	394
Media (SD)	-0,88 (0,81)	-0,86 (0,92)
Mediana	-0,90	-0,90
Min : Máx	-3,4 : 1,8	-3,1 : 4,6
Media de MC (SE) ^a	-0,83 (0,060)	-0,83 (0,061)
95% CI	(-0,946 a -0,709)	(-0,944 a -0,706)
Valor inicial		
Diferencia media de MC (SE) frente a Lantus (SE) ^a	-0,00 (0,056)	
95% CI	(-0,112 a 0,107)	

LOCF = Última observación considerada.

^aModelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (HOE901-U300 y LANTUS), estratos de aleatorización de cribado de HbA1c (<8,0, ≥ 8,0%), y país como efectos fijos, y valor inicial de HbA1c como una covariable.

1.2.2 Criterios de valoración secundarios principales

1.2.2.1 Hipoglucemia nocturna

5 Tabla 6 - Primer criterio de valoración de eficacia secundario principal - Número (%) de pacientes con al menos una hipoglucemia nocturna [de 00:00 a 05:59] que se produce entre el inicio de la semana 9 y el final del mes 6 (usando el procedimiento de LOCF), indicada como grave y/o confirmada por glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/l (70 mg/dl) – población mITT

	HOE901-U300	Lantus
	(N=404)	(N=400)
Hipoglucemia nocturna grave y/o confirmada [de 00:00 a 05:59]		
n (%)	136 (33,7%)	180 (45,0%)
RR (95% CI) frente a Lantus ^a	0,75 (0,63 a 0,89)	-
valor de p (CMH)	0,0010	-

n(%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un acontecimiento de hipoglucemia nocturna, indicada como grave y/o confirmada por la glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/l (70 mg/dl)

^aBasado en el RR estratificado por estratos de aleatorización del cribado de HbA1c (<8,0 o ≥ 8,0 %), usando una metodología de CMH

1.2.2.2 Glucosa plasmática preinyección - valor final mes 6

Tabla 7 - Segundo criterio de valoración de eficacia secundario principal - Cambio medio en la SMPG preinyección promedio (mmol/l) desde el valor inicial hasta el final del mes 6 usando el procedimiento de LOCF - población MITT (Figura 2)

SMPG preinyección promedio (mmol/l)	HOE901-U300 (N=404)	Lantus (N=400)
Valor inicial		
Número	365	360
Media (SD)	10,31 (2,58)	10,44 (2,65)
Mediana	10,02	9,98
Min : Máx	4,4 : 20,6	5,6 : 20,8
Valor final al mes 6 (LOCF)		
Número	365	360
Media (SD)	9,11 (2,42)	9,28 (2,45)
Mediana	8,77	8,69
Min : Máx	3,8 : 20,3	4,8 : 19,1
Cambio desde valor inicial hasta el final del mes 6 (LOCF)		
Número	365	360
Media (SD)	-1,20 (2,84)	-1,16 (2,70)
Mediana	-1,19	-1,24
Min : Máx	-13,2: 8,9	-11,3 :7,5
Media de MC Mean (SE) ^b	-0,90 (0,183)	-0,84 (0,183)
95% CI	(-1,260 a -0,543)	(-1,196 a -0,478)
Diferencia media de MC (SE) frente a Lantus ^b	-0,06 (0,162)	
95% CI	(-0,383 a 0,255)	
valor de p (ANCOVA)	0,6921	

LOCF = Última observación considerada.

SMPG=Glucosa plasmática autocontrolada

^a El promedio se evalúa por la media de al menos 3 SMPG calculadas a lo largo de los 7 días que preceden a la visita dada.

^b Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (HOE901-U300 y LANTUS), estratos de aleatorización de cribado de HbA1c (<8,0, ≥ 8,0%), y país como efectos fijos, y valor inicial de SMPG preinyección promedio como una covariable.

En la V1 (semana 2), el investigador o un miembro del personal de investigación proporciona a los pacientes un glucómetro para sangre y los suministros correspondientes (agujas, disoluciones de control, tiras de ensayo, etc.) y

diarios con el fin de realizar ellos mismos la medida de la glucosa plasmática y su registro. Se mostrará a los pacientes cómo medir con precisión los valores de glucosa plasmática con el glucómetro para sangre. El investigador o un miembro del personal de investigación explicará la necesidad de medir la glucosa a las horas requeridas para los perfiles y a registrar correctamente los valores en los diarios de los pacientes. El entrenamiento se repite tan a menudo como sea necesario en las visitas del estudio, y el personal de investigación revisa el diario del paciente en cada visita. Los valores de glucosa en la sangre serán medidos por el paciente usando el medidor de glucosa en sangre proporcionado por el patrocinador. Los pacientes escribirán sus datos de SMPG en el diario.

Se pedirá a los pacientes que traigan los glucómetros para sangre proporcionados por el patrocinador al final de cada visita en la oficina. Los glucómetros para sangre deben calibrarse de acuerdo con las instrucciones dadas en el prospecto del envase, y en el sitio de investigación deben comprobar también regularmente los glucómetros usando las disoluciones de control proporcionadas, para la validez de los datos.

Empezando con la V1 (visita de cribado), el diario incluye secciones para que los pacientes registren

- Tratamiento del estudio e insulina en las comidas: tiempo y dosis de las inyecciones de HOE901-U300 o Lantus (inyecciones de Lantus o NPH durante el período de cribado) e inyecciones del análogo de insulina en las comidas/bolo;
- SMPG: tiempo y valor de SMPG;
 1. SMPG en ayunas por la mañana (antes del desayuno)
 2. SMPG en los 30 minutos previos a la inyección de la insulina basal durante 7 días antes de cada visita
 3. Perfil de SMPG de 4 puntos y 8 puntos
 4. SMPG relacionada con los acontecimientos hipoglucémicos
 5. Cualquier otra SMPG (cualquiera que sea la razón de la medida)

Las medidas de SMPG se programan como sigue:

- Glucosa plasmática (SMPG) en ayunas: La SMPG en ayunas (antes del desayuno) se medirá diariamente a lo largo del estudio. Durante la semana antes de la visita 3 (día 1, valor inicial) se usará la adhesión al calendario de las medidas de SMPG en ayunas para evaluar la idoneidad para entrar en el período de tratamiento aleatorizado. Durante el estudio, cuando se ha completado el ajuste ascendente de la dosis y la SMPG en ayunas (antes del desayuno) está estable en el intervalo diana, deben realizarse al menos 3 medidas por semana.
- Glucosa plasmática en los 30 minutos antes de la inyección del fármaco del estudio (SMPG preinyección): La SMPG preinyección se hará en los 30 min. antes de la inyección del MI (HOE901-U300 o Lantus) al menos 7 días antes del inicio y antes de cada visita en el centro a lo largo del estudio. En los días cuando se hacen perfiles de 4 puntos y 8 puntos: si la hora de la SMPG preinyección es la misma que un punto de tiempo del perfil de 4 puntos o de 8 puntos, el paciente debe asignar el valor de la SMPG a ambos en el diario (por ejemplo, PG preinyección; hora de acostarse).
- Perfiles de SMPG de 4 puntos (antes del desayuno, antes de la comida, antes de la cena, hora de acostarse): Durante la semana anterior a la visita inicial y durante las 12 primeras semanas de tratamiento con el MI, los pacientes realizarán perfiles de SMPG de 4 puntos al menos 3 días por semana. Una vez alcanzado el ajuste de la dosis, el número de perfiles de SMPG de 4 puntos se puede reducir de acuerdo con el criterio del investigador, pero son obligatorios perfiles de SMPG de 4 puntos al menos 3 días en la semana antes de cada visita. Sin embargo, se recomienda realizar perfiles de SMPG de 4 puntos diariamente a lo largo del estudio, para el ajuste óptimo de la pauta posológica de insulina;
- Perfiles de glucosa en la sangre de 8 puntos (empezando con una medida a las 03:00 am por la noche; antes y 2 horas después del desayuno; antes y 2 horas después de la comida; antes y 2 horas después de la cena; a la hora de acostarse): Los pacientes realizarán perfiles de SMPG de 8 puntos al menos un día en los 5 días antes de cada visita en el centro. Sin embargo, se recomienda realizar los perfiles de SMPG de 8 puntos al menos una vez por semana hasta la semana 8, y después una vez cada dos semanas. Debe prestarse especial atención de que se registre el valor de SMPG a las 3.00 a.m.
- SMPG durante episodios de hipoglucemia sintomática: Siempre que los pacientes noten síntomas hipoglucémicos, el paciente (u otros, si se puede aplicar) debe medir la glucosa plasmática, si es posible. Se debe instruir a los pacientes para medir los niveles de glucosa plasmática antes de la administración de glucosa o ingestión de hidratos de carbono siempre que se sospeche hipoglucemia sintomática, salvo que por razones de seguridad se necesite el rescate inmediato con glucosa/hidratos de carbono antes de la confirmación.

Los siguientes valores de SMPG deben copiarse en el eCRF:

Durante la semana previa a la visita inicial y durante las 12 primeras semanas hasta la visita 8 (semana 12):

- SMPG en ayunas (antes del desayuno): diariamente
- SMPG preinyección (en los 30 minutos previos a la inyección de la insulina basal): 7 días previos a cada visita en el centro
- SMPG perfil de 4 puntos: en 3 días diferentes en cada semana hasta la visita 8 (semana 12)
- SMPG perfil de 8 puntos: 1 perfil en los 5 días antes de cada visita en el centro
- SMPG relacionada con acontecimiento hipoglucémico: siempre que esté comprobada

Nota: después de las visitas mediante llamadas telefónicas, se introducirán como mínimo los siguientes datos en el eCRF: SMPG en ayunas (antes del desayuno) a lo largo de los últimos 3 días, SMPG relacionada con acontecimiento hipoglucémico: siempre que esté confirmado. El resto de los datos de SMPG de la semana anterior a las visitas mediante llamadas telefónicas se introducirán en el eCRF en una visita en el centro posterior. Después de la visita 8 (semana 12):

- SMPG en ayunas (antes del desayuno): durante 7 días antes de cada visita en el centro
- SMPG preinyección (en los 30 minutos previos a la inyección de insulina basal): 7 días antes de cada visita en el centro
- SMPG perfil de 4 puntos: en 3 días diferentes en los 7 días antes de cada visita en el centro
- SMPG perfil de 8 puntos: un día en los 5 días antes de cada visita en el centro
- SMPG relacionada con acontecimiento hipoglucémico: siempre que esté comprobada

Todos los valores de glucosa serán usados por el investigador para monitorizar la glucemia.

1.2.2.3 Variabilidad de la SMPG preinyección - valor final Mes 6

Tabla 8 - Tercer criterio de valoración de eficacia secundario principal - Cambio medio en la variabilidad de la SMPG preinyección desde el valor inicial hasta el final del mes 6 usando el procedimiento de LOCF - población mITT

	(N=404)	(N=400)
Variabilidad de la SMPG preinyección	HOE901-U300	Lantus
Valor inicial		
Número	365	360
Media (SD)	25,55 (12,41)	24,97 (11,82)
Mediana	23,92	24,34
Min : Máx	0,0 : 82,8	1,7 : 74,3
Valor final el mes 6 (LOCF)		
Número	365	360
Media (SD)	22,23 (11,76)	21,57 (11,47)
Mediana	21,79	20,42
Min : Máx	0,0 : 60,3	0,9 : 64,1

Cambio desde valor inicial hasta el final del mes 6 (LOCF)

Valor inicial

Número	365	360
Media (SD)	-3,32 (14,59)	-3,40 (14,54)
Mediana	-2,88	-3,17
Min : Máx	-62,5 : 48,1	-54,7 : 41,7
Media de MC (SE) ^a	-1,09 (1,222)	-1,11 (1,222)
95% CI	(-3,486 a 1,310)	(-3,508 a 1,292)

Diferencia media de MC (SE) frente a Lantus ^a 0,02 (1,087)

95% CI (-2,114 a 2,154)

LOCF = Última observación considerada.

SMPG= Glucosa plasmática autocontrolada

La variabilidad se evalúa por la media del coeficiente de variación calculado a lo largo de al menos 3 SMPG medidas durante los 7 días que preceden a la visita dada

^aModelo de análisis de varianza (ANOVA) con grupos de tratamiento (HOE901-U300 y LANTUS), estratos de aleatorización de cribado de HbA1c (<8,0, ≥ 8,0%), y país como efectos fijos

1.2.3 Otros criterios de valoración de eficacia secundaria

1.2.3.1 Porcentaje de pacientes con HbA1c <7% en el mes 6

5 Tabla 9 - Otros criterios de valoración de eficacia secundarios – Número (%) de pacientes con HbA1c <7% al final del mes 6 (usando el procedimiento de LOCF), y Número (%) de pacientes con HbA1c <7% al final del mes 6 (usando el procedimiento de LOCF) que no han sufrido hipoglucemia indicada como grave y/o confirmada por la glucosa plasmática <3 mmol/l (54 mg/dl) durante los últimos 3 meses del período de tratamiento principal de 6 meses - población mITT

	(N=404) HOE901-U300	(N=400) Lantus
HbA1c < 7%		
Número	391	394
n (%)	155 (39,6%)	161 (40,9%)
RR (95% CI) frente a Lantus ^a	0,97 (0,83 a 1,14)	-
HbA1c < 7% e hipoglucemia no grave y/o confirmada (<3,0 mmol/l; <54mg/dl)		
Número	393	394
HbA1c < 7%		
n (%)	99 (25,2%)	95 (24,1%)
RR (95% CI) frente a Lantus ^a	1,05 (0,82 a 1,33)	-

LOCF = Última observación considerada.

RR=riesgo relativo

^a Basado en el RR estratificado por estratos de aleatorización de cribado de HbA1c (<8,0 o ≥ 8,0%), usando una metodología de CMH

1.2.3.2 Cambio en la FPG desde el valor inicial hasta el final del mes 6

Tabla 10 - Otro criterio de valoración de eficacia secundario - Cambio medio en la FPG (mmol/l) desde el valor inicial hasta el final del mes 6 usando el procedimiento de LOCF - población mITT

FPG(mmol/l)	HOE901-U300 (N=404)	Lantus (N=400)
Valor inicial		
Número	378	385
Media (SD)	8,72 (2,83)	8,90 (2,94)
Mediana	8,40	8,60
Min : Máx	2,3 : 19,2	2,4 : 20,8
Valor final del mes 6 (LOCF)		
Número	378	385
Media (SD)	7,25 (2,56)	7,21 (2,40)
Mediana	6,80	6,90
Min : Máx	2,4 : 18,2	2,7 : 17,6
Cambio desde valor inicial hasta el final del mes 6 (LOCF)		
Número	378	385
Media (SD)	-1,47 (3,10)	-1,69 (3,21)
Mediana	-1,40	-1,70
Min : Máx	-13,7: 11,3	-12,5: 9,0
Media de MC (SE) ^a	-1,29 (0,191)	-1,39 (0,191)
95% CI	(-1,661 a -0,910)	(-1,763 a -1,012)
Diferencia media de MC (SE) frente a Lantus ^a	0,10 (0,171)	
95% CI	(-0,234 a 0,437)	
Valor inicial		

FPG= Glucosa plasmática en ayunas

LOCF = Última observación considerada.

^aModelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (HOE901-U300 y LANTUS), estratos de aleatorización de cribado de HbA1c (<8,0, ≥8,0%), y país como efectos fijos, y valor inicial de FPG como una covariable.

5 1.2.3.3 Perfil de SMPG de ocho puntos

La Figura 3 describe el perfil de SMPG de 8 puntos medio (mmol/l) inicial y final al mes 6 - población mITT

1.2.3.4 Dosis de insulina basal y en las comidas

La Figura 4 describe la dosis diaria promedio de insulina basal y de insulina en las comidas (U) por visita durante el período de tratamiento principal de 6 meses - población mITT

1.3 EVALUACIÓN DE SEGURIDAD

1.3.1 Extensión de exposición

5 Tabla 11 - Exposición al producto en investigación durante el período de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

	HOE901-U300 (N=404)	Lantus (N=402)
Exposición acumulada al tratamiento principal de 6 meses (años del paciente)	194,7	193,3
Duración del tratamiento del estudio principal de 6 meses (días)		
Número	404	401
Media (SD)	176,0 (29,8)	176,0 (30,0)
Mediana	183,0	183,0
Min : Máx	6 : 199	5 : 216
Duración del tratamiento del estudio principal de 6 meses por categoría [n(%)]		
Exposición acumulada al tratamiento principal de 6 meses (años del paciente)	194,7	193,3
hasta 2 semanas	2 (0,5%)	5 (1,2%)
>2 a 4 semanas	3 (0,7%)	3 (0,7%)
>4 a 8 semanas	8 (2,0%)	2 (0,5%)
>8 a 12 semanas	5 (1,2%)	6 (1,5%)
>12 a 17 semanas	2 (0,5%)	3 (0,7%)
>17 a 26 semanas	129 (31,9%)	122(30,4%)
>26 semanas	255 (63,1%)	260 (64,8%)
Duración acumulada del tratamiento del estudio principal de 6 meses por categoría [n(%)]		
≥ 1 día	404 (100%)	401 (100%)
>2 semanas	402 (99,5%)	396 (98,8%)
>4 semanas	399 (98,8%)	393 (98,0%)
>8 semanas	391 (96,8%)	391 (97,5%)
>12 semanas	386 (95,5%)	385 (96,0%)
>17 semanas	384 (95,0%)	382 (95,3%)
>26 semanas	255 (63,1%)	260 (64,8%)
Nota: Los pacientes se consideran en el grupo de tratamiento que realmente recibieron en la asignación aleatoria		

1.3.2 Hipoglucemia

Tabla 12 Número (%) de pacientes con al menos un acontecimiento de hipoglucemia emergente durante el período de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

			Todas las hipoglucemias		Hipoglucemia nocturna (00:00-05:59)	
			HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
Tipo de acontecimiento de hipoglucemia	n(%)		(N=404)	(N=402)	(N=404)	(N=402)
Cualquier acontecimiento de hipoglucemia			336 (83,2%)	356 (88,6%)	183 (45,3%)	238 (59,2%)
Hipoglucemia grave			21 (5,2%)	23 (5,7%)	8 (2,0%)	10 (2,5%)
Hipoglucemia sintomática comprobada						
≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)			282 (69,8%)	312 (77,6%)	145 (35,9%)	193 (48,0%)
Cualquier acontecimiento de hipoglucemia			336 (83,2%)	356 (88,6%)	183 (45,3%)	238 (59,2%)
< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)			157 (38,9%)	171 (42,5%)	55 (13,6%)	73 (18,2%)
Hipoglucemia asintomática						
≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)			255 (63,1%)	271 (67,4%)	84 (20,8%)	100 (24,9%)
< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)			70 (17,3%)	73 (18,2%)	9 (2,2%)	15(3,7%)
Hipoglucemia sintomática probable			18 (4,5%)	28 (7,0%)	6 (1,5%)	9 (2,2%)
Hipoglucemia relativa						
> 3,9 mmol/l (70 mg/dl)			56 (13,9%)	76 (18,9%)	15 (3,7%)	33 (8,2%)
Hipoglucemia grave y/o confirmada ^a						
≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)			329 (81,4%)	352 (87,6%)	180 (44,6%)	229 (57,0%)
< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)			185 (45,8%)	202 (50,2%)	65(16,1%)	84 (20,9%)

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un acontecimiento de hipoglucemia ^a Hipoglucemia confirmada = hipoglucemia sintomática comprobada o hipoglucemia asintomática

5 Los acontecimientos de hipoglucemia se clasifican como sigue (American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 2005; 28:1245-49):

Hipoglucemia grave

La hipoglucemia grave es un acontecimiento que requiere la ayuda de otra persona para administrar de forma activa hidratos de carbono, glucagón u otras acciones de resucitación.

10 Estos episodios pueden estar asociados con suficiente neuroglucopenia para inducir convulsiones, pérdida del conocimiento o coma. Las medidas de glucosa plasmática pueden no estar disponibles durante dicho acontecimiento, pero la recuperación neurológica atribuible a la restauración de la glucosa plasmática al nivel normal

se considera suficiente prueba de que el acontecimiento fue inducido por una concentración de glucosa plasmática baja.

- 5 La definición de hipoglucemia sintomática grave incluye todos los episodios en los que el deterioro neurológico es suficientemente grave para impedir el auto-tratamiento, y que por lo tanto, se piensa que pone a los pacientes en riesgo de lesionarse ellos mismos o a otros.

Obsérvese que “requiere ayuda” significa que el o la paciente no puede ayudarse a sí mismo o a sí misma. Ayudar a un paciente por amabilidad, cuando no requiere ayuda, no debe considerarse un incidente que “requiere ayuda”.

La hipoglucemia sintomática grave se clasificará como un AAG solo si cumple con los criterios de AAG. Todos los acontecimientos de convulsiones, pérdida del conocimiento o coma, pueden informarse como AAG.

10 Hipoglucemia sintomática comprobada

La hipoglucemia sintomática comprobada es un acontecimiento durante el cual los síntomas típicos de hipoglucemia están acompañados de una concentración plasmática de glucosa medida ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) (American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care 2005; 28:1245-49).

- 15 Los síntomas clínicos que se consideran resultado de un episodio de hipoglucemia son, por ejemplo, aumento de la sudoración, nerviosismo, astenia/debilidad, temblores, mareos, aumento del apetito, palpitaciones, dolor de cabeza, trastornos del sueño, confusión, convulsiones, pérdida del conocimiento, coma.

Hipoglucemia asintomática

- 20 La hipoglucemia asintomática es un acontecimiento que no va acompañado de síntomas típicos de hipoglucemia sino con una concentración glucosa plasmática medida menor o igual que 70 mg/dl (3,9 mmol/l);

Hipoglucemia sintomática probable

- 25 La hipoglucemia sintomática probable es un acontecimiento durante el cual los síntomas de la hipoglucemia no van acompañados de una determinación de la glucosa plasmática, pero es causada probablemente por una concentración plasmática de glucosa menor o igual que 70 mg/dl (3,9 mmol/l); síntomas tratados con hidratos de carbono orales sin una prueba de glucosa plasmática.

Hipoglucemia relativa

La hipoglucemia relativa es un acontecimiento durante el cual la persona con diabetes refiere cualquiera de los síntomas típicos de la hipoglucemia, e interpreta que los síntomas son indicativos de hipoglucemia, pero con una concentración plasmática de glucosa mayor que 70 mg/dl (3,9 mmol/l).

30 Hipoglucemia nocturna

La hipoglucemia nocturna es cualquier hipoglucemia de las categorías anteriores que se produce entre las 00:00 y 05:59 horas. Nota: La hipoglucemia nocturna relativa no se incluirá en el análisis del criterio de valoración secundario principal (pacientes con al menos una hipoglucemia nocturna).

- 35 Además del umbral de menor que o igual a 70 mg/dl (3,9 mmol/l), los episodios de hipoglucemia con una glucosa plasmática < 54 mg/dl (3,0 mmol/l) se analizarán por separado (Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. Draft. EMA, 20 de enero 2010).

La clasificación de la hipoglucemia se hará basándose en la hora: Los episodios de hipoglucemia se analizarán por su distribución diurna (0:00-24:00), y además, por la hora del día:

- 40
- hipoglucemia nocturna definida por la hora del día: cualquier hipoglucemia de las categorías anteriores que se produce entre las 00:00 y 05:59 a.m. horas, independientemente de si el paciente estaba despierto o se despertó debido al acontecimiento);
 - hipoglucemia diurna: cualquier hipoglucemia de las categorías anteriores que se produce entre las 6:00 a.m. y 23:59.

- 45 Se instruirá a los pacientes para medir los niveles de glucosa plasmática por pinchazo en el dedo antes de la administración de hidratos de carbono siempre que se sospeche hipoglucemia sintomática, salvo que por consideraciones de seguridad se necesite el rescate inmediato con glucosa antes de la confirmación, y entonces debe realizarse una medida de la glucosa en cuanto sea seguro, con el registro adecuado en el diario.

Los detalles de los episodios de hipoglucemia serán anotados en los diarios de los pacientes, y los pacientes se pondrán en contacto con los centros tan pronto como sea posible después de acontecimientos graves, para revisar los detalles y decidir cualquier medida que sea necesario tomar.

- 5 Todos los episodios de hipoglucemia serán registrados en el “formulario específico de hipoglucemia” en el eCRF. Esto incluye todos los acontecimientos de hipoglucemia sintomática e hipoglucemia asintomática. Los acontecimientos de hipoglucemia que cumplen los criterios de AAG se registrarán en el formulario de AAG en el eCRF.

- 10 Las incidencias de hipoglucemia por paciente por año se calcularán por paciente como: $365,25 \times (\text{número de episodios de hipoglucemia}) / (\text{número de días expuesto})$, y se resumirán por el tipo de acontecimiento y grupo de tratamiento.

Tabla 13 Número (%) de pacientes con al menos un acontecimiento de hipoglucemia emergente durante el período de tratamiento principal de 6 meses por período de estudio - Población de seguridad

	Todas las hipoglucemias		Hipoglucemia nocturna (00:00-05:59)	
	HOE901-U300	Lantus	HOE901-U300	Lantus
Tipo de acontecimiento de hipoglucemia n(%)	(N=404)	(N=402)	(N=404)	(N=402)
Cualquier acontecimiento de hipoglucemia				
Global	336 (83,2%)	356 (88,6%)	183 (45,3%)	238 (59,2%)
Inicio de tratamiento hasta semana 8	275 (68,1%)	310 (77,1%)	112 (27,7%)	153 (38,1%)
Después de semana 8 hasta mes 6	298 (73,8%)	304 (75,6%)	140 (34,7%)	181 (45,0%)
Hipoglucemia grave				
Global	21 (5,2%)	23 (5,7%)	8 (2,0%)	10(2,5%)
Inicio de tratamiento hasta semana 8	7 (1,7%)	12 (3,0%)	3 (0,7%)	3 (0,7%)
Después de semana 8 hasta mes 6	19 (4,7%)	13 (3,2%)	5 (1,2%)	7 (1,7%)
Hipoglucemia sintomática comprobada				
≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)				
Global	282 (69,8%)	312 (77,6%)	145 (35,9%)	193 (48,0%)
Inicio de tratamiento hasta semana 8	210 (52,0%)	250 (62,2%)	79 (19,6%)	109 (27,1%)
Después de semana 8 hasta mes 6	242 (59,9%)	242 (60,2%)	108 (26,7%)	146 (36,3%)
< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)				
Global	157 (38,9%)	171 (42,5%)	55 (13,6%)	73 (18,2%)
Inicio de tratamiento hasta semana 8	96 (23,8%)	113 (28,1%)	31 (7,7%)	39 (9,7%)
Después de semana 8 hasta mes 6	119 (29,5%)	115 (28,6%)	40 (9,9%)	47 (11,7%)
Hipoglucemia asintomática				
≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)				

Global	255 (63,1%)	271 (67,4%)	84 (20,8%)	100 (24,9%)
Inicio de tratamiento hasta semana 8	187 (46,3%)	210 (52,2%)	44 (10,9%)	60 (14,9%)
Después de semana 8 hasta mes 6	203 (50,2%)	206 (51,2%)	57 (14,1%)	64 (15,9%)
< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)				
Global	70 (17,3%)	73 (18,2%)	9 (2,2%)	15 (3,7%)
Inicio de tratamiento hasta semana 8	34 (8,4%)	39 (9,7%)	6 (1,5%)	10(2,5%)
Después de semana 8 hasta mes 6	52 (12,9%)	46(11,4%)	4 (1,0%)	6 (1,5%)

Hipoglucemia grave y/o confirmada^a

≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)

Cualquier acontecimiento de hipoglucemia

Global	329 (81,4%)	352 (87,6%)	180 (44,6%)	229 (57,0%)
Inicio de tratamiento hasta semana 8	269 (66,6%)	299 (74,4%)	107 (26,5%)	139 (34,6%)
Después de semana 8 hasta mes 6	295 (73,0%)	303 (75,4%)	135 (33,4%)	180 (44,8%)
< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)				
Global	185 (45,8%)	202 (50,2%)	65(16,1%)	84 (20,9%)
Inicio de tratamiento hasta semana 8	117 (29,0%)	131 (32,6%)	38 (9,4%)	48 (11,9%)
Después de semana 8 hasta mes 6	148 (36,6%)	146 (36,3%)	44 (10,9%)	51 (12,7%)

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

^a Hipoglucemia confirmada = hipoglucemia sintomática comprobada o hipoglucemia asintomática

1.3.3 Acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento

Tabla 14 - Acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento durante el período de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

n (%)	HOE901-U300		Lantus	
	(N=404)		(N=402)	
Pacientes con cualquier AADT	222	(55,0%)	215	(53,5%)
Pacientes con cualquier AAG surgido durante el tratamiento	25	(6,2%)	21	(5,2%)
Pacientes con cualquier AADT que conduzca a la muerte	1	(0,2%)	2	(0,5%)
Pacientes con cualquier AADT que conduzca a la interrupción permanente del tratamiento	6	(1,5%)	7	(1,7%)

AADT: Acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento. AAG: Acontecimiento adverso grave

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

Tabla 15 - Número (%) de pacientes con AADT que se producen con HLT $\geq 2\%$ en cualquier grupo de tratamiento por SOC primario, HLT y PT durante el período de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

CLASIFICACIÓN POR GRUPOS Y SISTEMAS				
HLT: Término del nivel alto	HOE901-U300		Lantus	
Término preferente n(%)	(N=404)		(N=402)	
Cualquier clase	222	(55,0%)	215	(53,5%)
INFECCIONES E INFESTACIONES	115	(28,5%)	121	(30,1%)
HLT: Infecciones abdominales y gastrointestinales	6	(1,5%)	12	(3,0%)
Absceso de la pared abdominal	1	(0,2%)	0	
Diverticulitis	0		3	(0,7%)
Enteritis infecciosa	1	(0,2%)	0	
Gastroenteritis	4	(1,0%)	9	(2,2%)
HLT: Infecciones de oído	3	(0,7%)	9	(2,2%)
Infección de oído	2	(0,5%)	6	(1,5%)
Otitis externa	1	(0,2%)	1	(0,2%)
Otitis media	0		2	(0,5%)
HLT: Infecciones por virus de la gripe	8	(2,0%)	9	(2,2%)
Gripe	8	(2,0%)	9	(2,2%)
HLT: Infecciones pulmonares y del aparato respiratorio inferior	18	(4,5%)	24	(6,0%)
Bronquitis	14	(3,5%)	19	(4,7%)
Bronchoneumonía	1	(0,2%)	1	(0,2%)
Infección del aparato respiratorio inferior	1	(0,2%)	0	
Neumonía	2	(0,5%)	4	(1,0%)
HLT: Infecciones del aparato respiratorio superior	56	(13,9%)	51	(12,7%)
Sinusitis aguda	0		3	(0,7%)
Tonsilitis aguda	0		1	(0,2%)
Tonsilitis crónica	1	(0,2%)	0	
Laringitis	0		2	(0,5%)
Nasofaringitis	19	(4,7%)	17	(4,2%)
Faringitis	3	(0,7%)	2	(0,5%)
Rinitis	1	(0,2%)	0	
Sinusitis	11	(2,7%)	10	(2,5%)
Infección del aparato respiratorio superior	23	(5,7%)	19	(4,7%)
HLT: Infecciones del aparato urinario	10	(2,5%)	12	(3,0%)

ES 2 709 339 T3

Cistitis	2	(0,5%)	3	(0,7%)
Infección renal	0		1	(0,2%)
Pielonefritis	0		1	(0,2%)
Pielonefritis aguda	0		1	(0,2%)
Infección del aparato urinario	8	(2,0%)	6	(1,5%)
HLT: Infecciones víricas NEC	13	(3,2%)	12	(3,0%)
Bronquitis vírica	1	(0,2%)	0	
Gastroenteritis vírica	7	(1,7%)	5	(1,2%)
Neumonía vírica	0		1	(0,2%)
Infección vírica del aparato respiratorio	1	(0,2%)	2	(0,5%)
Infección vírica	3	(0,7%)	2	(0,5%)
Rinitis vírica	0		2	(0,5%)
Infección vírica del aparato respiratorio superior	3	(0,7%)	1	(0,2%)
 TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	 42	 (10,4%)	 40	 (10,0%)
HLT: Cefaleas NEC	13	(3,2%)	11	(2,7%)
Cefalea	12	(3,0%)	10	(2,5%)
Cefalea sinusal	1	(0,2%)	2	(0,5%)
 TRASTORNOS VASCULARES	 12	 (3,0%)	 13	 (3,2%)
HLT: Trastornos hipertensivos vasculares NEC	8	(2,0%)	10	(2,5%)
Hipertensión	8	(2,0%)	10	(2,5%)
 TRASTORNOS RESPIRATORIOS. TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	 32	 (7,9%)	 32	 (8,0%)
HLT: Anomalías de la respiración	10	(2,5%)	4	(1,0%)
Disnea	6	(1,5%)	2	(0,5%)
Disnea durante el ejercicio	3	(0,7%)	2	(0,5%)
Hiperventilación	1	(0,2%)	0	
HLT: Signos y síntomas del aparato respiratorio superior	10	(2,5%)	7	(1,7%)
Disfonía	1	(0,2%)	0	
Incomodidad nasal	0		1	(0,2%)
Dolor orofaríngeo	5	(1,2%)	5	(1,2%)
Rinorrea	2	(0,5%)	1	(0,2%)
Irritación de la garganta	1	(0,2%)	0	
Congestión del aparato respiratorio superior	1	(0,2%)	0	

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	54	(13,4%)	48	(11,9%)
HLT: Diarrea (excl. infecciosa)	15	(3,7%)	15	(3,7%)
Diarrea	15	(3,7%)	15	(3,7%)
HLT: Síntomas de náuseas y vómitos	18	(4,5%)	18	(4,5%)
Náuseas	15	(3,7%)	11	(2,7%)
Vómitos	5	(1,2%)	10	(2,5%)
TRASTORNOS MUSCULO-ESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	54	(13,4%)	61	(15,2%)
HLT: Síntomas y signos relacionados con articulaciones	11	(2,7%)	16	(4,0%)
Artralgia	8	(2,0%)	14	(3,5%)
Amplitud reducido del movimiento de la articulación	0		2	(0,5%)
Hinchamiento de la articulación	3	(0,7%)	0	
HLT: Dolor y malestar musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	22	(5,4%)	27	(6,7%)
Lumbalgia	9	(2,2%)	14	(3,5%)
Dolor del costado	1	(0,2%)	0	
Dolor de pecho musculoesquelético	1	(0,2%)	2	(0,5%)
Dolor musculoesquelético	5	(1,2%)	4	(1,0%)
Dolor en la extremidad	7	(1,7%)	10	(2,5%)
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE LA ADMINISTRACIÓN	42	(10,4%)	34	(8,5%)
HLT: Afecciones asténicas	12	(3,0%)	8	(2,0%)
Astenia	1	(0,2%)	1	(0,2%)
Fatiga	10	(2,5%)	6	(1,5%)
Malestar	1	(0,2%)	1	(0,2%)
HLT: Reacciones en el sitio de inyección	9	(2,2%)	6	(1,5%)
Incomodidad en el sitio de inyección	1	(0,2%)	0	
Eritema en el sitio de inyección	0		1	(0,2%)
Hematoma en el sitio de inyección	4	(1,0%)	3	(0,7%)
Hemorragia en el sitio de inyección	0		2	(0,5%)
Induración en el sitio de inyección	0		1	(0,2%)
Dolor en el sitio de inyección	4	(1,0%)	0	
Picor en el sitio de inyección	1	(0,2%)	0	
HLT: Edema NEC	15	(3,7%)	14	(3,5%)
Edema generalizado	1	(0,2%)	0	
Edema periférico	14	(3,5%)	14	(3,5%)

AADT: Acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento, SOC: Clasificación de grupos y sistemas, HLT: Término del nivel alto, PT: Término preferente MedDRA 15.1

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

Nota: Tabla clasificada por orden de SOC acordado internacionalmente y HLT, PT por orden alfabético Sólo se presentan los HLT con al menos un $\langle \text{HLT} \geq 2\% \rangle$ en al menos un grupo

1.3.4 Muertes, acontecimientos adversos graves surgidos durante el tratamiento

1.3.4.1 Muertes

Tabla 16 - Número (%) de pacientes que murieron por período de estudio (durante el estudio, durante el tratamiento, después del estudio) - Población de seguridad

	HOE901-U300		Lantus	
	(N=404)		(N=402)	
Muertes durante el estudio ^a	3	(0,7%)	3	(0,7%)
Muertes durante el estudio durante los primeros 6 meses	2	(0,5%)	2	(0,5%)
Muertes durante el tratamiento ^b	0		2	(0,5%)
Muertes después del estudio ^c	0		0	

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, AAG: Acontecimiento adverso grave

^a Incluye todas las muertes que se produjeron después del inicio del tratamiento hasta el final del estudio (definido como la última visita planeada del protocolo o la resolución/estabilización de todos los AAG emergentes durante el tratamiento y acontecimiento adverso de la monitorización previamente especificada)

^b Durante el tratamiento es el período de tratamiento principal de 6 meses

^c Incluye las muertes que se produjeron después del final del estudio (como se define en la nota a) y registrados en la base de datos

1.3.4.2 Acontecimientos adversos graves

Tabla 17 - Número (%) de pacientes con AAG emergentes durante el tratamiento por SOC primario, HLGT, HLT y PT, para el período de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

CLASIFICACIÓN PRIMARIA DE GRUPOS Y SISTEMAS

HLGT: Término agrupado de L nivel alto

HLT: Término del nivel alto

Término preferente n(%)

	HOE901-U300		Lantus	
	(N=404)		(N=402)	
Cualquier clase	25	(6,2%)	21	(5,2%)
INFECCIONES E INFESTACIONES	7	(1,7%)	5	(1,2%)
HLGT: Trastornos infecciosos bacterianos	1	(0,2%)	1	(0,2%)
HLT: Infecciones bacterianas NEC	0		1	(0,2%)
Celulitis	0		1	(0,2%)
HLT: Infecciones estreptocócicas	1	(0,2%)	0	
Erisipela	1	(0,2%)	0	

ES 2 709 339 T3

Cualquier clase	25	(6,2%)	21	(5,2%)
HLGT: Infecciones - patógeno no especificado	6	(1,5%)	5	(1,2%)
HLT: Infecciones abdominales y gastrointestinales	0		1	(0,2%)
Diverticulitis	0		1	(0,2%)
HLT: Infecciones óseas y articulares	2	(0,5%)	1	(0,2%)
Osteomielitis	2	(0,5%)	1	(0,2%)
HLT: Infecciones cardíacas	1	(0,2%)	0	
Endocarditis	1	(0,2%)	0	
HLT: Infecciones NEC	1	(0,2%)	0	
Absceso inguinal	1	(0,2%)	0	
HLT: Infecciones pulmonares y del aparato respiratorio inferior	2	(0,5%)	2	(0,5%)
Bronquitis	1	(0,2%)	0	
Bronconeumonía	1	(0,2%)	0	
Neumonía	0		2	(0,5%)
HLT: Septicemia, bacteriemia, viremia y fungemia NEC	1	(0,2%)	1	(0,2%)
Septicemia	1	(0,2%)	1	(0,2%)
Embolia séptica	1	(0,2%)	0	
HLT: Infecciones del aparato urinario	0		1	(0,2%)
Pielonefritis aguda	0		1	(0,2%)
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y NO ESPECIFICADAS (INCL. QUISTES Y PÓLIPOS)	3	(0,7%)	1	(0,2%)
HLGT: Neoplasias de mama malignas y no especificadas (incl. pezón)	1	(0,2%)	0	
HLT: Neoplasias de mama y pezón malignas	1	(0,2%)	0	
Cáncer de mama	1	(0,2%)	0	
HLGT: Leucemias	0		1	(0,2%)
HLT: Leucemias mieloides crónicas	0		1	(0,2%)
Leucemia mieloide crónica	0		1	(0,2%)
HLGT: Neoplasias del aparato reproductor masculino malignas y no especificadas	1	(0,2%)	0	
HLT: Neoplasias prostáticas malignas	1	(0,2%)	0	
Cáncer de próstata	1	(0,2%)	0	
HLGT: Neoplasias respiratorias y mediasténicas malignas y no especificadas	1	(0,2%)	0	
Cualquier clase	25	(6,2%)	21	(5,2%)
HLT: Neoplasias del aparato respiratorio y pleurales malignas y no especificadas de tipo celular NEC	1	(0,2%)	0	
Carcinoma bronquial metastásico	1	(0,2%)	0	

TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICIÓN	1	(0,2%)	3	(0,7%)
HLGT: Afecciones del equilibrio de electrolitos y fluidos	0		1	(0,2%)
HLT: Desequilibrio de potasio	0		1	(0,2%)
Hipercalemia	0		1	(0,2%)
HLGT: Trastornos del metabolismo de la glucosa (incl. diabetes mellitus)	1	(0,2%)	2	(0,5%)
HLT: Diabetes mellitus (incl. subtipos)	0		1	(0,2%)
Control inadecuado de la diabetes mellitus	0		1	(0,2%)
HLT: Afecciones hipoglucémicas NEC	1	(0,2%)	1	(0,2%)
Hipoglucemia	1	(0,2%)	1	(0,2%)
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	0		1	(0,2%)
HLGT: Trastornos y alteraciones del estado de ánimo deprimido	0		1	(0,2%)
HLT: Trastornos depresivos	0		1	(0,2%)
Depresión	0		1	(0,2%)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	3	(0,7%)	2	(0,5%)
HLGT: Trastornos vasculares del sistema nervioso central	1	(0,2%)	0	
HLT: Accidentes cerebrovasculares transitorios	1	(0,2%)	0	
Ataque isquémico transitorio	1	(0,2%)	0	
HLGT: Trastornos neurológicos NEC	2	(0,5%)	1	(0,2%)
HLT: Alteraciones de la conciencia NEC	2	(0,5%)	1	(0,2%)
Pérdida del conocimiento hipoglucémica	2	(0,5%)	0	
Síncope	0		1	(0,2%)
HLGT: Neuropatías periféricas	0		1	(0,2%)
HLT: Polineuropatías agudas	0		1	(0,2%)
Síndrome de Guillain-Barre	0		1	(0,2%)
TRASTORNOS CARDIACOS	5	(1,2%)	7	(1,7%)
HLGT: Arritmias cardíacas	1	(0,2%)	2	(0,5%)
Cualquier clase	25	(6,2%)	21	(5,2%)
HLT: Trastornos de conducción cardíaca	0		1	(0,2%)
Bloqueo de la rama izquierda	0		1	(0,2%)
HLT: Arritmias supraventriculares	0		1	(0,2%)
Fibrilación auricular	0		1	(0,2%)
HLT: Arritmias ventriculares y paro cardíaco	1	(0,2%)	0	
Taquicardia ventricular	1	(0,2%)	0	
HLGT: Trastornos de la válvula cardíaca	0		1	(0,2%)

HLT: Trastornos de la válvula aórtica	0		1	(0,2%)
Estenosis de la válvula aórtica	0		1	(0,2%)
HLGT: Trastornos arteriales coronarios	4	(1,0%)	3	(0,7%)
HLT: Trastornos arteriales coronarios NEC	2	(0,5%)	1	(0,2%)
Enfermedad arterial coronaria	2	(0,5%)	1	(0,2%)
HLT: Trastornos arteriales coronarios isquémicos	2	(0,5%)	2	(0,5%)
Síndrome coronario agudo	1	(0,2%)	0	
Angina de pecho	0		1	(0,2%)
Isquemia miocárdica	1	(0,2%)	1	(0,2%)
HLGT: Insuficiencias cardíacas	0		2	(0,5%)
HLT: Insuficiencias cardíacas NEC	0		2	(0,5%)
Insuficiencia cardíaca	0		1	(0,2%)
Insuficiencia cardíaca crónica	0		1	(0,2%)
 TRASTORNOS VASCULARES	 0	 	 1	 (0,2%)
HLGT: Arteriosclerosis, estenosis, insuficiencia vascular y necrosis	0		1	(0,2%)
HLT: Necrosis aórtica e insuficiencia vascular	0		1	(0,2%)
Estenosis aórtica	0		1	(0,2%)
 TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	 1	 (0,2%)	 0	
HLGT: Trastornos respiratorios NEC	1	(0,2%)	0	
HLT: Anomalías de la respiración	1	(0,2%)	0	
Disnea durante el ejercicio	1	(0,2%)	0	
 TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	 1	 (0,2%)	 0	
HLGT: Estenosis y obstrucción gastrointestinal	1	(0,2%)	0	
Cualquier clase	25	(6,2%)	21	(5,2%)
HLT: Estenosis y obstrucción gastrointestinal NEC	1	(0,2%)	0	
íleo	1	(0,2%)	0	
 TRASTORNOS HEPATOBILIARES	 0	 	 1	 (0,2%)
HLGT: Trastornos de la vesícula biliar	0		1	(0,2%)
HLT: Colecistitis y colelitiasis	0		1	(0,2%)
Colelitiasis	0		1	(0,2%)
 TRASTORNOS DE LA PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO	 1	 (0,2%)	 0	
HLGT: Trastornos de la piel y tejido subcutáneo NEC	1	(0,2%)	0	

ES 2 709 339 T3

HLT: Ulceraciones de la piel y tejido subcutáneo	1	(0,2%)	0	
Pie diabético	1	(0,2%)	0	
 TRASTORNOS MUSCULO-ESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	2	(0,5%)	2	(0,5%)
HLGT: Trastornos de las articulaciones	1	(0,2%)	1	(0,2%)
HLT: Osteoartropatías	1	(0,2%)	0	
Osteoartritis	1	(0,2%)	0	
HLT: Espondiloartropatías	0		1	(0,2%)
Espondilitis	0		1	(0,2%)
HLGT: Trastornos musculares	1	(0,2%)	0	
HLT: Miopatías	1	(0,2%)	0	
Rabdomiolisis	1	(0,2%)	0	
HLGT: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo NEC	0		1	(0,2%)
HLT: Dolor y malestar musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	0		1	(0,2%)
Dolor de pecho musculoesquelético	0		1	(0,2%)
 TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	2	(0,5%)	3	(0,7%)
HLGT: Trastornos de la vejiga y cuello de la vejiga (excl. cálculos)	1	(0,2%)	0	
HLT: Neoplasias de la vejiga	1	(0,2%)	0	
Cualquier clase	25	(6,2%)	21	(5,2%)
Pólipo de la vejiga urinaria	1	(0,2%)	0	
HLGT: Nefropatías	0		1	(0,2%)
HLT: Nefropatías y trastornos tubulares NEC	0		1	(0,2%)
Nefropatía diabética	0		1	(0,2%)
HLGT : Trastornos renales (excl. nefropatías)	1	(0,2%)	2	(0,5%)
HLT: Deterioro e insuficiencia renal	1	(0,2%)	2	(0,5%)
Insuficiencia renal aguda	1	(0,2%)	0	
Insuficiencia renal crónica	0		2	(0,5%)
HLGT: Urolitiasis	0		1	(0,2%)
HLT: Litiasis renal	0		1	(0,2%)
Nefrolitiasis	0		1	(0,2%)
 TRASTORNOS DE MAMA Y DEL SISTEMA REPRODUCTOR	1	(0,2%)	0	
HLGT: Trastornos del ciclo menstrual y hemorragia uterina	1	(0,2%)	0	
HLT: Menstruación y hemorragia uterina NEC	1	(0,2%)	0	
Metrorragia	1	(0,2%)	0	

TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE LA ADMINISTRACIÓN	1	(0,2%)	1	(0,2%)
HLGT: Trastornos del sistema general NEC	1	(0,2%)	1	(0,2%)
HLT: Dolor y malestar NEC	1	(0,2%)	1	(0,2%)
Dolor de pecho no cardíaco	1	(0,2%)	1	(0,2%)
LESIÓN, INTOXICACIONES Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS	2	(0,5%)	4	(1,0%)
HLGT: Lesiones traumáticas de huesos y articulaciones	1	(0,2%)	0	
HLT: Lesiones traumáticas de las extremidades NEC (incl. amputación traumática)	1	(0,2%)	0	
Lesión del menisco	1	(0,2%)	0	
HLGT: Exposiciones, lesiones por sustancias químicas y envenenamiento	0		1	(0,2%)
HLT: Envenenamiento y toxicidad	0		1	(0,2%)
Toxicidad de diferentes agentes	0		1	(0,2%)
HLGT: Lesiones NEC	1	(0,2%)	2	(0,5%)
HLT: Lesiones cerebrales NEC	0		1	(0,2%)
Cualquier clase	25	(6,2%)	21	(5,2%)
Hematoma subdural	0		1	(0,2%)
HLT: Lesiones no específicas del sitio NEC	1	(0,2%)	1	(0,2%)
Caída	1	(0,2%)	1	(0,2%)
HLT: Lesiones específicas del sitio NEC	0		1	(0,2%)
Lesión en la cabeza	0		1	(0,2%)
HLGT: Lesiones relacionadas con el procedimiento y complicaciones NEC	0		1	(0,2%)
HLT: Complicaciones anestésicas	0		1	(0,2%)
Complicaciones en las vías respiratorias por anestesia	0		1	(0,2%)
AAG: Acontecimiento adverso grave, SOC: Clasificación de grupos y sistemas, HLGT: Término agrupado del nivel alto, HLT: Término del nivel alto, PT: Término preferente MedDRA 15.1				
n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un AAG emergente durante el tratamiento				
Nota: Tabla clasificada por orden de SOC acordado internacionalmente y HLGT, HLT, PT por orden alfabético				

1.3.5 Acontecimientos adversos que conducen a la retirada

Tabla 18 - Número (%) de pacientes con AADT que conducen a la interrupción permanente del tratamiento por SOC primario, HLGT, HLT y PT, para el período de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

CLASIFICACIÓN PRIMARIA DE GRUPOS Y SISTEMAS

HLGT: Término agrupado del nivel alto

HLT: Término del nivel alto

Término preferente n(%)

HOE901-U300

(N=404)

Lantus

(N=402)

Cualquier clase	6 (1,5%)	7 (1,7%)
INFECCIONES E INFESTACIONES	0	2 (0,5%)
HLGT: Infecciones - patógeno no especificado	0	2 (0,5%)
HLT: Infecciones NEC	0	1 (0,2%)
Infección de herida	0	1 (0,2%)
HLT: Infecciones del aparato respiratorio superior	0	1 (0,2%)
Sinusitis aguda	0	1 (0,2%)
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y NO ESPECIFICADAS (INCL. QUISTES Y PÓLIPOS)	1 (0,2%)	1 (0,2%)
HLGT: Leucemias	0	1 (0,2%)
HLT: Leucemias mieloides crónicas	0	1 (0,2%)
Leucemia mieloide crónica	0	1 (0,2%)
HLGT: Neoplasias respiratorias y mediasténicas malignas y no especificadas	1 (0,2%)	0
HLT: Neoplasias del aparato respiratorio y pleurales malignas y no especificadas de tipo celular NEC	1 (0,2%)	0
Metastatic bronchial carcinoma	1 (0,2%)	0
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICIÓN	0	1 (0,2%)
HLGT: Trastornos del metabolismo de la glucosa (incl. diabetes mellitus)	0	1 (0,2%)
HLT: Diabetes mellitus (incl. subtipos)	0	1 (0,2%)
Control inadecuado de la diabetes mellitus	0	1 (0,2%)
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	1 (0,2%)	1 (0,2%)
HLGT: Trastornos y síntomas de ansiedad	1 (0,2%)	1 (0,2%)
HLT: Síntomas de ansiedad	1 (0,2%)	0
Ansiedad	1 (0,2%)	0
HLT: Trastornos de estrés	0	1 (0,2%)
Síndrome de Bumout	0	1 (0,2%)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	0	1 (0,2%)
Cualquier clase	6 (1,5%)	7 (1,7%)
HLGT: Trastornos vasculares del sistema nervioso central	0	1 (0,2%)
HLT: Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	0	1 (0,2%)
Isquemia cerebral	0	1 (0,2%)
HLGT: Neuropatías periféricas	0	1 (0,2%)

ES 2 709 339 T3

HLT: Polineuropatías crónicas	0	1 (0,2%)
Neuropatía diabética	0	1 (0,2%)
 TRASTORNOS CARDÍACOS	 1 (0,2%)	 2 (0,5%)
HLGT: Arritmias cardíacas	1 (0,2%)	0
HLT: Arritmias ventriculares y paro cardíaco	1 (0,2%)	0
Taquicardia ventricular	1 (0,2%)	0
HLGT: Trastornos arteriales coronarios	0	1 (0,2%)
HLT: Trastornos arteriales coronarios isquémicos	0	1 (0,2%)
Isquemia miocárdica	0	1 (0,2%)
HLGT: Insuficiencias cardíacas	0	1 (0,2%)
HLT: Insuficiencias cardíacas NEC	0	1 (0,2%)
Insuficiencia cardíaca crónica	0	1 (0,2%)
 TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	 0	 1 (0,2%)
HLGT: Trastornos vasculares pulmonares	0	1 (0,2%)
HLT: Afecciones pulmonares trombóticas y embólicas	0	1 (0,2%)
Embolia pulmonar	0	1 (0,2%)
 TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	 1 (0,2%)	 1 (0,2%)
HLGT: Trastornos de las articulaciones	1 (0,2%)	1 (0,2%)
HLT: Osteoartropatías	1 (0,2%)	0
Osteoartritis	1 (0,2%)	0
HLT: Espondiloartropatías	0	1 (0,2%)
Espondilitis	0	1 (0,2%)
 TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	 0	 1 (0,2%)
HLGT: Nefropatías	0	1 (0,2%)
Cualquier clase	6 (1,5%)	7 (1,7%)
HLT: Nefropatías y trastornos tubulares NEC	0	1 (0,2%)
Nefropatía diabética	0	1 (0,2%)
HLGT: Trastornos renales (excl. nefropatías)	0	1 (0,2%)
HLT: Deterioro e insuficiencia renal	0	1 (0,2%)
Insuficiencia renal crónica	0	1 (0,2%)
 TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE LA ADMINISTRACIÓN	 0	 1 (0,2%)

HLGT: Trastornos del sistema generales NEC	0	1 (0,2%)
HLT: Dolor y malestar NEC	0	1 (0,2%)
Dolor de pecho no cardíaco	0	1 (0,2%)
INVESTIGACIONES	2 (0,5%)	0
HLGT: Investigaciones metabólicas, nutricionales y gasométricas	1 (0,2%)	0
HLT: Análisis de tolerancia a hidratos de carbono (incl. diabetes)	1 (0,2%)	0
Glucosa en la sangre disminuida	1 (0,2%)	0
HLGT: Exploración física y temas del estado del sistema y órganos	1 (0,2%)	0
HLT: Procedimientos de exploración física y estado del sistema y órganos	1 (0,2%)	0
Aumento de peso	1 (0,2%)	0
LESIONES TRAUMÁTICAS. ENVENENAMIENTOS Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS	0	2 (0,5%)
HLGT: Exposiciones, lesiones por sustancias químicas y envenenamiento	0	1 (0,2%)
HLT: Envenenamiento y toxicidad	0	1 (0,2%)
Toxicidad a diferentes agentes	0	1 (0,2%)
HLGT: Lesiones relacionadas con el procedimiento y complicaciones NEC	0	1 (0,2%)
HLT: Complicaciones anestésicas	0	1 (0,2%)
Complicaciones de las vías respiratorias por anestesia	0	1 (0,2%)

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, SOC: Clasificación de grupos y sistemas, HLGT: Término agrupado del nivel alto, HLT: Término del nivel alto, PT: Término preferente MedDRA 15.1

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un AADT que conduce a la interrupción permanente del tratamiento

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

1.3.6 Otros acontecimientos adversos significativos

1.3.6.1 Reacción de hipersensibilidad

5 Tabla 19 - Número (%) de pacientes que sufren al menos un AADT por Consultas Estandarizadas MedDRA relevantes y Término Preferente - Reacciones de hipersensibilidad durante el período de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

	HOE901-U300	Lantus
Término preferente	(N=404)	(N=402)
Cualquier reacción de hipersensibilidad	3 (0,7%)	2 (0,5%)
Ampolla	2 (0,5%)	2 (0,5%)
Exfoliación de la piel	1 (0,2%)	0
Erupción por el fármaco	0	1 (0,2%)

MedDRA 15.1

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un acontecimiento de reacción de hipersensibilidad

1.3.6.2 Reacciones en el sitio de inyección

Tabla 20 - Número (%) de pacientes que sufren al menos un AADT por Consultas Estandarizadas MedDRA relevantes y Término Preferente - Reacciones en el sitio de inyección durante el período de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

	HOE901-U300	Lantus
Término preferente	(N=404)	(N=402)
Cualquier reacción en el sitio de inyección	9 (2,2%)	6 (1,5%)
Hematoma en el sitio de inyección	4 (1,0%)	3 (0,7%)
Dolor en el sitio de inyección	4 (1,0%)	0
Malestar en el sitio de inyección	1 (0,2%)	0
Picor en el sitio de inyección	1 (0,2%)	0
Eritema en el sitio de inyección	0	1 (0,2%)
Hemorragia en el sitio de inyección	0	2 (0,5%)
Induración en el sitio de inyección	0	1 (0,2%)

MedDRA 15.1

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un acontecimiento de tolerabilidad local en el sitio de inyección

Ejemplo 2: Estudio de 6 meses, multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, de grupos paralelos, que compara la eficacia y seguridad de una nueva formulación de Insulina Glargina y Lantus® ambas en combinación con fármaco(s) antihiper glucémico(s) oral(es) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un período de extensión de seguridad de 6 meses)

Sinopsis

Centro(s) del estudio: Multicéntrico

Fase del desarrollo: 3

Objetivos:

Objetivo principal: Evaluar los efectos en el control glucémico de HOE901-U300 en comparación con Lantus cuando se da como insulina basal en un plan con fármaco(s) antihiper glucémico(s) oral(es), en términos de cambio de HbA_{1c} a lo largo de un período de 6 meses en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

Objetivos secundarios principales: Comparar HOE901-U300 y Lantus en términos de aparición de hipoglucemia nocturna, cambio en glucosa plasmática preinyección y cambio en la variabilidad de la glucosa plasmática preinyección.

Objetivos secundarios adicionales:

- Comparar HOE901-U300 y Lantus en términos de alcanzar valores diana de HbA_{1c} y glucosa plasmática controlada;

- Comparar HOE901-U300 y Lantus en términos de satisfacción de los pacientes con el tratamiento usando el Cuestionario de satisfacción con el tratamiento de la diabetes (estado) (DTSQ) (no presentado en KRM);
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de HOE901-U300.

5 Metodología: La asignación aleatoria fue 1:1 (HOE901-U300 frente a Lantus) y se estratificó de acuerdo con los valores de HbA_{1c} en el cribado (<8,0%; ≥8,0%). El tamaño de la muestra (400 con HOE901-U300 y 400 con Lantus) se escogió para asegurar suficiente potencia para el criterio de valoración principal (cambio de la HbA_{1c} desde el valor inicial al final [mes 6]) así como para permitir obtener conclusiones sobre el primer criterio de valoración secundario principal (aparición de hipoglucemia nocturna).

Número de pacientes:

Planeados: 800 (400 por grupo de tratamiento)	Aleatorizados: 811	Tratados: 809
Evaluados:	Eficacia: 808	Seguridad: 809

10

Diagnóstico y criterios para la inclusión: Criterios de inclusión: Pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 como define la OMS, diagnosticados durante al menos 1 año en el momento de la visita de cribado; autorización por escrito firmada. Criterios de exclusión clave: Edad <18 años; HbA_{1c} <7,0% o >10% en el cribado; diabetes distintas de la diabetes mellitus de tipo 2; menos de 6 meses en tratamiento con insulina basal junto con fármacos antihiper glucémicos orales y autocontrol de la glucosa en sangre; dosis diaria total de insulina glargina <42 U o dosis equivalente de NPH en las últimas 4 semanas antes del estudio (si se usa NPH como insulina basal antes del estudio).

15

Tratamientos del estudio

Medicamentos en investigación: Fármaco ensayado: HOE901-U300; Fármaco de control: Lantus

20

Formulaciones: HOE901-U300 (disolución de insulina glargina 300 U/mL) es una disolución estéril, no pirógena, transparente, incolora, en un cartucho de vidrio que se ha montado en un lápiz inyector (precargado, es decir, lápiz desechable). Lantus (disolución de insulina glargina 100 U/ml) es una disolución estéril, no pirógena, transparente, incolora, suministrada en el comercio como Solostar® (precargada, es decir, lápiz desechable).

25

Vía de administración: inyección subcutánea

Pauta posológica: inyección una vez al día por la tarde. La hora de la inyección se fijó en el momento de la asignación aleatoria y se tenía que mantener durante todo el estudio.

30

Dosis inicial: Pacientes tratados con Lantus o NPH una vez al día antes de la visita inicial: la dosis diaria (U) de HOE901-U300 o Lantus era igual a la mediana de las dosis de insulina basal diarias totales en los últimos 3 días antes de la visita inicial.

Pacientes tratados con NPH más de una vez al día antes de la visita inicial: la dosis diaria para HOE901-U300 o Lantus (U) tenía que ser aproximadamente 20% menor que la mediana de las dosis de insulina NPH diarias totales en los últimos 3 días antes de la visita inicial.

35

La dosis de insulina basal se ajustó una vez por semana para lograr una SMPG en ayunas en el intervalo diana de 80 a 100 mg/dl (4,4 a 5,6 mmol/l):

- en + 3 U, si la mediana de la SMPG en ayunas de los últimos 3 días estaba en el intervalo de >100 mg/dl y <140 mg/dl (>5,6 y <7,8 mmol/l)
- en + 6 U, si la mediana de la SMPG en ayunas de los últimos 3 días era ≥140 mg/dl (≥7,8 mmol/l)
- en -3 U, si la mediana de la SMPG en ayunas de los últimos 3 días estaba en el intervalo de ≥60 mg/dl y <80 mg/dl (≥3,3 y <4,4 mmol/l).

40

Tratamiento de rescate:

Si el ajuste de insulina basal no conseguía disminuir la FPG/HbA_{1c} por debajo de los valores umbral de 11,1 mmol/l (200 mg/dl) para FPG y 8% para HbA_{1c} en la semana 12 o más tarde, y no se identificaba razón aparente para el control insuficiente, debía considerarse la intensificación del tratamiento. La elección del tratamiento antidiabético a añadir a la insulina basal y la terapia de respaldo del antihiper glucémico se basaba en la decisión del investigador y las indicaciones autorizadas locales.

45

Medicamentos que no están en investigación:

Los pacientes en ambos grupos de tratamiento continuaban con su terapia de respaldo antihiper glucémico oral con una dosis estable durante el estudio, excepto para la sulfonilurea que estaba prohibida en los 2 meses antes de la visita de cribado y durante el estudio. La terapia de rescate también se consideraba un medicamento que no está en investigación.

Duración del tratamiento: Hasta 12 meses

Duración de la observación: hasta 58 semanas (período de cribado de hasta 2 semanas + período de eficacia y seguridad de 6 meses + período de extensión de seguridad de 6 meses + período de seguimiento después de tratamiento de 4 semanas).

El período de análisis para la eficacia y seguridad es el período de tratamiento principal de 6 meses. Los resultados presentados en el presente KRM se refieren a este período.

Para todos los pacientes que requieren terapia de rescate durante el período de tratamiento de 6 meses, la última medida de eficacia después de la inicial antes del inicio de la terapia de rescate se usó como el criterio de valoración de eficacia. Estos pacientes se excluyeron de los análisis de eficacia después de iniciarse el tratamiento de rescate.

Para los criterios de valoración de seguridad, el período de análisis es el período de tratamiento principal de 6 meses, independientemente del uso de terapia de rescate.

Criterios para la evaluación:

Eficacia:

Criterio de valoración de eficacia principal: cambio en la HbA_{1c} desde el valor inicial al final (mes 6).

Criterios de valoración secundarios principales: incidencia de pacientes (%) con al menos una hipoglucemia nocturna entre el inicio de la semana 9 y el final (mes 6), indicada como grave y/o confirmada por la glucosa plasmática ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l); cambio en la SMPG preinyección desde el valor inicial al final (mes 6) y cambio en la variabilidad de SMPG preinyección desde el valor inicial al final (mes 6).

Seguridad: Hipoglucemia, aparición de acontecimientos adversos en particular acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AADT) y acontecimientos adversos graves (AAG), AADT que conducen a la retirada y AADT que conducen a la muerte, reacciones en el sitio de inyección y reacciones de hipersensibilidad. La siguiente información no se presentó en este KRM: examen físico, otra información de seguridad, incluyendo datos de laboratorio clínico, signos vitales, ECG de 12 derivaciones, y anticuerpos antiinsulina.

La siguiente información no se presentaba en este KRM: examen físico, otra información de seguridad, incluyendo datos de laboratorio clínico, signos vitales, ECG de 12 derivaciones, y anticuerpos antiinsulina.

Métodos estadísticos: El criterio de valoración de eficacia principal (cambio en la HbA_{1c} desde el valor inicial al final [mes 6]) se analizó usando un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con tratamiento, estratos de cribado de HbA_{1c} ($< 8,0$ y $\geq 8,0$ %), y país como efectos fijos, y usando el valor inicial de HbA_{1c} como una covariable. Las diferencias entre HOE901-U300 y Lantus y los intervalos de confianza del 95% de dos lados se calcularon dentro del marco de ANCOVA.

Se usó un enfoque de ensayo cerrado por etapas para el criterio de valoración de eficacia principal para evaluar la ausencia de inferioridad y la superioridad secuencialmente. La etapa 1 evaluaba la ausencia de inferioridad de HOE901-U300 frente a Lantus. Para evaluar la ausencia de inferioridad, la cota superior del CI del 95% de dos lados para la diferencia en el cambio medio en la HbA_{1c} desde el valor inicial al final entre HOE901-U300 y Lantus se comparó con un margen de ausencia de inferioridad predefinido de 0,4% para HbA_{1c}. La ausencia de inferioridad se demostraría si la cota superior del CI del 95% de dos lados de la diferencia entre HOE901-U300 y Lantus en la población mITT fuera $< 0,4$ %. La etapa 2 evaluaba la superioridad de HOE901-U300 frente a Lantus solo si se demostraba la ausencia de inferioridad. La superioridad de HOE901-U300 frente a Lantus se demostraba si la cota superior del CI del 95% de dos lados de la diferencia entre HOE901-U300 y Lantus en la población mITT era < 0 .

Solo si se había demostrado la ausencia de inferioridad de HOE901-U300 frente a Lantus para el criterio de valoración principal, se produciría el ensayo para la superioridad de HOE901-U300 frente a Lantus en los criterios de valoración secundarios principales dentro del marco de un procedimiento de ensayo jerárquico. Los análisis de seguridad eran descriptivos, basados en la población de seguridad.

Sumario:

Características de la población:

Se asignó aleatoriamente un total de 811 pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 a HOE901-U300 (n = 404) o a Lantus (n = 407); 809 pacientes se expusieron al MI (población de seguridad). La población mITT (población de eficacia) incluía 808 pacientes.

5 En conjunto, un número de pacientes comparable en cada grupo de tratamiento interrumpió el tratamiento del estudio de forma prematura (HOE901-U300: 36/404, 8,9%; Lantus 38/407, 9,3%). Un total de 344 (85,1%) pacientes en el grupo de HOE901-U300 y 349 (85,7%) en el grupo de Lantus completaron el período de tratamiento principal de 6 meses (los pacientes que recibieron medicación de rescate se excluyeron de la población que completó el estudio).

10 Las características demográficas e iniciales estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. La edad media de la población del estudio era 58,2 años, 190/811 (23,4%) tenían ≥ 65 años. El IMC medio inicial era 34,8 kg/m². Había ligeramente más pacientes con un IMC superior a 40 kg/m² en el grupo de HOE901-U300 (21,5%) que en el grupo de Lantus (16,7%). La duración media de la diabetes antes de iniciar el estudio era 12,6 años; la duración media del tratamiento anterior con insulina basal era 3,8 años. La mayoría de los pacientes tomaron insulina glargina (78,8% frente a NPH 21,2%) en los 7 días antes de iniciar el tratamiento del estudio; más pacientes
15 del grupo de Lantus tomaban insulina glargina (82,8%) comparado con el grupo de HOE901-U300 (74,9%). La mediana de la dosis de insulina basal diaria inicialmente era 0,614 U/kg de peso corporal.

La HbA1c media al inicio era similar en ambos grupos de tratamiento (HOE901-U300: 8,28% y Lantus: 8,22%; para pacientes evaluables, es decir, que tenían evaluación de un valor inicial y al menos un valor después del inicial de HbA1c).

20 Resultados de eficacia:

Criterio de valoración principal: El cambio medio de MC en HbA1c desde el valor inicial al final (mes 6) era similar en ambos grupos de tratamiento (HOE901-U300: -0,57% (CI del 95% [-0,756; -0,387]); Lantus: -0,56% (CI del 95% [-0,744; -0,379])). La ausencia de inferioridad de HOE901-U300 frente a Lantus se demostró con la diferencia media de MC en HbA1c frente a Lantus de -0,01% (CI del 95% [-0,139; 0,119]) con la cota superior menor que el margen de ausencia de inferioridad predefinido de 0,4%. La ausencia de inferioridad también era el caso con el margen de ausencia de inferioridad de 0,3%. No se demostró la superioridad de HOE901-U300 frente a Lantus.

1^{er} criterio de valoración secundario principal: La incidencia de pacientes con al menos una hipoglucemia nocturna grave y/o confirmada entre el inicio de la semana 9 y el mes 6 era menor en el grupo de HOE901-U300 [87/403 (21,6%)] que en el grupo de Lantus [113/405 (27,9%)]. La superioridad de HOE901-U300 frente a Lantus se mostró con un riesgo relativo de 0,77 (CI del 95% [0,61, 0,99]) (p = 0,0380).

2^o criterio de valoración secundario principal: El cambio medio de MC en la SMPG preinyección desde el valor inicial al final (mes 6) era similar en los grupos de HOE901-U300 (-0,56 mmol/l) y Lantus (-0,51 mmol/l). La diferencia entre los grupos de tratamiento no era estadísticamente significativa (diferencia media de MC -0,04 (CI del 95% [-0,438, 0,350], p = 0,8279).

3^{er} criterio de valoración secundario principal: Puesto que la superioridad de HOE901-U300 frente a Lantus no se demostró para el segundo criterio de valoración secundario principal, no se llevaron a cabo más ensayos para el tercer criterio de valoración secundario principal (disminución de la variabilidad en la SMPG preinyección al mes 6), que era numéricamente mayor en el grupo de HOE901-U300 (-2,34) comparado con el grupo de Lantus (-0,53).

40 Otros criterios de valoración de eficacia secundarios (mes 6): La proporción de pacientes que habían alcanzado HbA1c <7% era similar entre los grupos de tratamiento (30,6% en el de HOE901-U300; 30,4% en el de Lantus). Para el cambio medio en la FPG, se mostró una disminución similar para los dos grupos de tratamiento. La presentación gráfica de los perfiles de SMPG de 8 puntos mostraba en ambos grupos de tratamiento una disminución notable comparable en la glucosa plasmática en el punto final (mes 6) comparado con el valor inicial.

45 El mes 6, la dosis de insulina diaria media en el grupo de HOE901-U300 era 91 U (0,92 U/kg) y 82 U (0,84 U/kg) en el grupo de Lantus.

Un número similar de pacientes en ambos grupos de tratamiento recibió una terapia de rescate durante el período de tratamiento principal de 6 meses (5,7% para HOE901-U300, 4,9% para Lantus).

Resultados de seguridad:

50 En conjunto, refirieron hipoglucemia un porcentaje consistentemente menor de pacientes en el grupo de HOE901-U300 que en el grupo de Lantus. La diferencia era incluso más pronunciada durante los 2 primeros meses de tratamiento del estudio, así como para acontecimientos de hipoglucemia nocturna. Durante el período de tratamiento principal de 6 meses, se informó de hipoglucemia grave en 4/403 (1%) pacientes tratados con HOE901-U300 y 6/406 (1,5%) pacientes tratados con Lantus.

Los porcentajes de pacientes con cualquier AADT (HOE901-U300, 236/403 [58,6%]; Lantus: 206/406 [50,7%]) eran mayores para los pacientes en el grupo de tratamiento con HOE901-U300 que en el grupo de Lantus, sin ningún SOC específico contribuyendo. Informaron de AADT graves un número de pacientes similar en ambos grupos de tratamiento (HOE901-U300, 15 [3,7%]; Lantus, 15 [3,7%]).

- 5 Dos (0,5%) pacientes en el grupo de tratamiento con HOE901-U300 y 1 (0,2%) paciente en el de Lantus murieron durante el período de tratamiento de 6 meses.

- 10 Los acontecimientos con resultado mortal en los dos pacientes en el grupo de HOE901-U300 incluían infarto de miocardio y muerte súbita cardíaca debido a enfermedad arterial coronaria avanzada. Ambos pacientes padecían patología cardiovascular importante previamente existente y tenían múltiples factores de riesgo que contribuían al resultado mortal. El paciente en el grupo de Lantus sufrió exacerbación de pielonefritis crónica con resultado mortal. Ninguna de las muertes ocurridas durante el período de tratamiento de 6 meses se consideró relacionada con el fármaco del estudio.

Un número similar de pacientes en ambos grupos de tratamiento experimentaron AADT que conducían a la interrupción permanente del tratamiento (HOE901-U300: n = 6, 1,5%; Lantus: n = 4, 1,0%).

- 15 Se informó de reacciones de hipersensibilidad durante el período de tratamiento principal de 6 meses en una proporción similar en ambos grupos de tratamiento (HOE901-U300: n = 13, 3,2%; Lantus: n = 16, 3,9%).

En conjunto, las reacciones en el sitio de inyección durante el período de tratamiento principal de 6 meses mostraron una proporción mayor en el grupo de tratamiento de Lantus que en el grupo de tratamiento de HOE901-U300 (Lantus: n = 12, 3,0%; HOE901-U300: n = 4, 1,0%).

- 20 En ninguno de los grupos de tratamiento hubo cambio aparente del peso corporal (0,08 kg para HOE901-U300 y 0,66 kg para Lantus).

Conclusiones:

- 25 En este estudio, en 811 pacientes con T2DM en tratamiento con insulina basal en combinación con fármaco(s) antidiabético(s) oral(es), las características iniciales y las características demográficas estaban bien equilibradas a lo largo de los grupos. Se mostró la ausencia de inferioridad de HOE901-U300 frente a Lantus para el criterio de valoración de eficacia principal (cambio en la HbA1c desde el valor inicial al final [mes 6]). La incidencia de pacientes (%) que informaron de hipoglucemia nocturna (grave y/o confirmada por SMPG ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l]) entre el inicio de la semana 9 y el mes 6 era significativamente menor en el grupo de HOE901-U300 que en el grupo de Lantus (21,6% y 27,9% respectivamente, RR de 0,77, valor p 0,0380; 1^{er} criterio de valoración de eficacia secundario principal). Se encontraron resultados comparables entre los grupos de tratamiento para los otros criterios de valoración secundarios de glucosa plasmática preinyección, variabilidad de la glucosa plasmática preinyección, número de pacientes que alcanzan la HbA1c diana y cambio medio de FPG, cambio del perfil de SMPG de 8 puntos y variabilidad de la glucosa plasmática promedio de 24 h.

- 35 En conjunto, la incidencia de la hipoglucemia (% de pacientes con al menos un acontecimiento) durante el período de tratamiento principal de 6 meses era consistentemente menor en el grupo de HOE901-U300 que en el grupo de Lantus, independientemente de la categoría de hipoglucemia. La diferencia en favor de HOE901-U300 era incluso más pronunciada para la hipoglucemia nocturna de todas las categorías.

HOE901-U300 era bien tolerado durante el período de tratamiento principal de 6 meses del estudio, y no se observaron problemas específicos de seguridad.

- 40 Resumen de los resultados de eficacia y seguridad del estudio de extensión de 12 meses: EDITION 2

- HbA1c: durante el período de extensión de seguridad (desde el final del estudio principal [mes 6] hasta el final del tratamiento [mes 12]) HbA1c permaneció estable y era comparable en ambos grupos de tratamiento
- rescate: durante el período de tratamiento completo, los porcentajes de pacientes que requerían una terapia de rescate eran similares en ambos grupos de tratamiento (8,2% para HOE901-U300, 10,1% para Lantus). Durante el período de extensión de seguridad de 6 meses, la terapia de rescate se inició en un porcentaje menor de pacientes en el grupo de tratamiento de HOE901-U300 que en el grupo de Lantus (2,5% para HOE901-U300, 5,4% para Lantus)
- hipoglucemia: en conjunto, de forma similar a durante el período de tratamiento principal de 6 meses, durante el período de tratamiento del estudio completo la hipoglucemia se produjo en un porcentaje menor de pacientes en el grupo de HOE901-U300 que en el grupo de Lantus, independientemente de la categoría de hipoglucemia
- seguridad: HOE901-U300 era bien tolerado durante el estudio, y no se observaron problemas específicos de seguridad; durante todo el período de tratamiento, los porcentajes de pacientes con cualquier AADT eran mayores para los pacientes en el grupo de tratamiento de HOE901-U300 que en el grupo de Lantus (278/403)

[69,0%] y 244/406 [60,1%], respectivamente), sin contribución específica de SOC. Informaron de AADT graves un número similar de pacientes (30 [7,4%]) en ambos grupos de tratamiento. Cuatro pacientes (1,0%) en el grupo de tratamiento de HOE901-U300 y 2 (0,5%) pacientes en el de Lantus tuvieron AADT que condujeron a la muerte durante el período de tratamiento del estudio completo

- 5 - peso corporal: en ambos grupos de tratamiento, durante el período de tratamiento del estudio completo hubo un pequeño aumento del peso corporal (0,41 kg para HOE901-U300 y 1,15 kg para Lantus).

2 RESULTADOS

2.1 PACIENTES DEL ESTUDIO

2.1.1 Situación del estudio

10 Tabla 21 - Situación de los pacientes - Población aleatorizada

	HOE901-U300		Lantus	
	(N=404)		(N=407)	
Aleatorizados y tratados	403	(99,8%)	406	(99,8%)
Período de tratamiento principal de 6 meses completado	344	(85,1%)	349	(85,7%)
Interrumpieron permanentemente el tratamiento durante el período de tratamiento principal de 6 meses ^a	36	(8,9%)	38	(9,3%)
Ingesta de rescate durante el período principal de 6 meses	23	(5,7%)	20	(4,9%)
Petición del paciente de interrupción del tratamiento	24	(5,9%)	23	(5,7%)
Razón para la interrupción del tratamiento durante el período principal de 6 meses				
Acontecimiento adverso	6	(1,5%)	4	(1,0%)
Falta de eficacia	2	(0,5%)	0	
Bajo cumplimiento del protocolo	4	(1,0%)	4	(1,0%)
Otras razones	24	(5,9%)	30	(7,4%)
Estado en el último contacto del estudio de pacientes que interrumpieron permanentemente el tratamiento durante el período de tratamiento principal de 6 meses				
Vivos	34	(8,4%)	35	(8,6%)
Muertos	2	(0,5%)	1	(0,2%)

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

Los pacientes que completaron el período de tratamiento principal de 6 meses son pacientes que no interrumpieron permanentemente el tratamiento del estudio y que no tomaron ninguna medicación de rescate

^a Dos sujetos en el grupo de Lantus tuvieron su estado del estudio después de la fecha de corte

Tabla 22 - Poblaciones de análisis

	HOE901-U300	Lantus	Todos
Población aleatorizada	404 (100%)	407 (100%)	811 (100%)

Poblaciones de eficacia			
Intención de tratar modificada (mITT)	403 (99,8%)	405 (99,5%)	808 (99,6%)
Completan los 6 meses	344 (85,1%)	349 (85,7%)	693 (85,5%)
Población de seguridad	403	406	809
Nota: Para la población de seguridad, los pacientes son tabulados de acuerdo con el tratamiento realmente recibido (como son tratados)			
Para otras poblaciones, los pacientes son tabulados de acuerdo con su tratamiento aleatorizado			

Tabla 23 - Número (%) de pacientes que requieren terapia de rescate durante el período de tratamiento principal de 6 meses - población mITT

	HOE901-U300 (N=403)	Lantus (N=405)
Medicación de rescate		
Número	403	405
n (%)	23 (5,7%)	20 (4,9%)
RR (95% CI) frente a Lantus ^a	1,16 (0,65 a 2,07)	-
RR=riesgo relativo		
^a Basado en el RR estratificado por estratos de aleatorización de cribado de HbA1c (<8,0 o ≥ 8,0%), usando una metodología de CHM		

5 2.1.2 Características demográficas e iniciales

Tabla 24 - Características demográficas y de los pacientes al inicio - Población aleatorizada

	HOE901-U300 (N=404)	Lantus (N=407)	Todos (N=811)
Edad (años)			
Número	404	407	811
Media (SD)	57,9 (9,1)	58,5 (9,2)	58,2 (9,2)
Mediana	59,0	59,0	59,0
Min : Máx	24 : 84	27 : 80	24 : 84
Grupo de edad (años) [n(%)]			
Número	404	407	811
<65	317 (78,5%)	304 (74,7%)	621 (76,6%)
[65-75[	80 (19,8%)	88 (21,6%)	168 (20,7%)
≥ 75	7 (1,7%)	15 (3,7%)	22 (2,7%)

Género [n (%)]						
Número	404		407		811	
Hombre	187	(46,3%)	185	(45,5%)	372	(45,9%)
Mujer	217	(53,7%)	222	(54,5%)	439	(54,1%)
Raza [n (%)]						
Número	404		407		811	
Caucásica/Blanca	378	(93,6%)	383	(94,1%)	761	(93,8%)
Negra	20	(5,0%)	16	(3,9%)	36	(4,4%)
Asiática/Oriental	3	(0,7%)	7	(1,7%)	10	(1,2%)
Other	3	(0,7%)	1	(0,2%)	4	(0,5%)
Etnicidad [n (%)]						
Número	404		407		811	
Hispana	102	(25,2%)	91	(22,4%)	193	(23,8%)
No Hispana	302	(74,8%)	316	(77,6%)	618	(76,2%)
Región del mundo [n (%)]						
Número	404		407		811	
América del Norte	175	(43,3%)	194	(47,7%)	369	(45,5%)
Europa Occidental	40	(9,9%)	43	(10,6%)	83	(10,2%)
Europa Oriental	122	(30,2%)	103	(25,3%)	225	(27,7%)
Resto del mundo	67	(16,6%)	67	(16,5%)	134	(16,5%)
Peso inicial (kg)						
Número	404		407		811	
Media (SD)	98,7 (22,3)		98,0 (20,8)		98,3 (21,6)	
Mediana	94,4		95,0		95,0	
Min : Máx	48 : 209		48: 188		48 : 209	
IMC inicial (kg/m ²)						
Número	404		407		811	
Media (SD)	34,8 (6,6)		34,8 (6,1)		34,8 (6,4)	
Mediana	33,6		34,0		33,8	
Min : Máx	20 : 63		21 : 59		20 : 63	

Categorías de IMC inicial (kg/m ²) [n(%)]						
Número	404		407		811	
<25	11	(2,7%)	5	(1,2%)	16	(2,0%)
[25-30[	91	(22,5%)	90	(22,1%)	181	(22,3%)
[30-40[	215	(53,2%)	244	(60,0%)	459	(56,6%)
≥ 40	87	(21,5%)	68	(16,7%)	155	(19,1%)
GFR calculada inicial (ml/min/1,73m ²)						
Número	404		407		811	
Media (SD)	82,01 (21,73)		80,47 (20,89)		81,23 (21,31)	
Mediana	81,11		78,69		79,84	
Min: Máx	22,7 : 155,3		25,1 : 158,8		22,7: 158,8	
Categorías de GFR calculada inicial (ml/min/1,73m ²) [n(%)]						
Número	404		407		811	
≥ 90	134	(33,2%)	132	(32,4%)	266	(32,8%)
[60-90[	213	(52,7%)	218	(53,6%)	431	(53,1%)
[30-60[	55	(13,6%)	55	(13,5%)	110	(13,6%)
<30	2	(0,5%)	2	(0,5%)	4	(0,5%)
Estratos de aleatorización de cribado de HbA1c (%) [n(%)]						
Número	404		407		811	
<8	144	(35,6%)	146	(35,9%)	290	(35,8%)
≥ 8	260	(64,4%)	261	(64,1%)	521	(64,2%)
IMC = Índice de masa corporal						
GFR = Velocidad de filtración glomerular						
La GFR se obtiene de la fórmula de MDRD						

Tabla 25 – Sumario de las características de la enfermedad al inicio - Población aleatorizada

	HOE901-U300	Lantus	Todos
	(N=404)	(N=407)	(N=811)
Duración de T2D (años)			
Número	403	407	810
Media (SD)	12,7 (7,1)	12,5 (7,0)	12,6 (7,0)
Mediana	11,6	11,7	11,7
Min : Máx	1 : 54	1 : 51	1 : 54

Categoría de la duración de T2D (años)						
Número	403		407		810	
<10	149 (37,0%)		160 (39,3%)		309 (38,1%)	
≥ 10	254 (63,0%)		247 (60,7%)		501 (61,9%)	
Edad al inicio de la T2D (años)						
Número	403		407		810	
Media (SD)	45,7 (9,8)		46,5 (9,7)		46,1 (9,7)	
Mediana	45,7		46,2		45,9	
Min : Máx	13 : 69		18 : 73		13 : 73	
Duración del tratamiento de insulina basal (años)						
Número	404		407		811	
Media (SD)	3,78 (3,73)		3,83 (3,34)		3,80 (3,54)	
Mediana	2,60		2,70		2,70	
Min : Máx	0,5 : 30,6		0,4 : 24,5		0,4 : 30,6	
Tipo de insulina basal previa ^a [n(%)]						
Número	402		401		803	
Insulina glargina	301 (74,9%)		332 (82,8%)		633 (78,8%)	
NPH	101 (25,1%)		69 (17,2%)		170 (21,2%)	
Número de inyecciones diarias de insulina basal previa ^a [n(%)]						
Número	402		402		804	
Una vez al día	315 (78,4%)		322 (80,1%)		637 (79,2%)	
Dos veces al día	83 (20,6%)		76 (18,9%)		159 (19,8%)	
Más de dos veces al día	4 (1,0%)		4 (1,0%)		8 (1,0%)	
Dosis diaria de insulina basal previa ^b (U)						
Número	378		382		760	
Media (SD)	64,08 (25,60)		65,69 (26,14)		64,89 (25,87)	
Mediana	58,00		56,00		57,55	
Q1 : Q3	47,00 : 70,00		47,10 : 77,30		47,10 : 74,00	
Min: Máx	32,0 : 218,6		41,9 : 200,0		32,0 : 218,6	
Dosis diaria de insulina basal previa ^b (U/kg)						

Número	378		382		760	
Media (SD)	0,660 (0,221)		0,681 (0,253)		0,671 (0,238)	
Mediana	0,617		0,609		0,614	
Q1 : Q3	0,505 : 0,767		0,504 : 0,796		0,504 : 0,777	
Min : Máx	0,31 : 1,83		0,30 : 2,02		0,30 : 2,02	
Uso previo de Lantus ^c						
Número	404		407		811	
Sí	304	(75,2%)	337	(82,8%)	641	(79,0%)
No	100	(24,8%)	70	(17,2%)	170	(21,0%)

T2D = Diabetes de tipo 2

^a Tipo de insulina basal previa y número máximo de inyecciones del paciente durante los últimos 7 días previos a la asignación aleatoria.

^b Media del paciente a partir de las dosis diarias báscas durante los últimos 7 días previos a la asignación aleatoria

^c Tomado dentro de los 3 meses antes del cribado

2.2 EVALUACION DE LA EFICACIA

2.2.1 Criterio de valoración de eficacia principal

5 Tabla 26 - Análisis de eficacia principal - Cambio medio en la HbA1c (%) desde el valor inicial hasta el final del mes 6 usando el procedimiento de LOCF - población mITT

	HOE901-U300	Lantus
HbA1c (%)	(N=403)	(N=405)
Valor inicial		
Número	386	392
Media (SD)	8,28 (0,87)	8,22 (0,77)
Mediana	8,20	8,10
Min : Máx	6,0 : 12,6	6,7 : 10,4
Valor final del mes (LOCF)		
Número	386	392
Media (SD)	7,57(1,02)	7,56 (1,04)
Mediana	7,40	7,50
Min : Máx	5,4 : 14,2	5,3 : 12,0
Cambio desde valor inicial hasta el final del mes 6 (LOCF)		
Número	386	392
Media (SD)	-0,71 (1,05)	-0,66 (0,90)

Mediana	-0,70	-0,70
Min : Máx	-3,9 : 5,3	-3,4 : 3,1
Media de MC (SE) ^a	-0,57 (0,094)	-0,56 (0,093)
95% CI	(-0,756 a -0,387)	(-0,744 a -0,379)
Diferencia media de MC (SE) frente a Lantus ^a	-0,01 (0,066)	
95% CI	(-0,139 a 0,119)	

LOCF = Última observación considerada.

^aModelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (HOE901-U300 y LANTUS), estratos de aleatorización de cribado de HbA1c (<8,0, ≥ 8,0%), y país como efectos fijos, y valor inicial de HbA1c como covariable.

Nota: Para todos los pacientes rescatados durante el período de 6 meses, la última medida después del valor inicial de HbA1c antes del rescate y durante el período de tratamiento de 6 meses se usará como el valor final de HbA1c.

Los datos de la Tabla 26 se resumen en la Figura 5.

2.2.2 Criterios de valoración secundarios principales

2.2.2.1 Hipoglucemia nocturna

- 5 Tabla 27 - Primer criterio de valoración de eficacia secundaria principal - Número (%) de pacientes con al menos una hipoglucemia nocturna [de 00:00 a 05:59] que se produce entre el inicio de la semana 9 y el final del mes 6 (usando el procedimiento de LOCF), indicada como grave y/o confirmada por glucosa plasmática ≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl) - población mITT

	HOE901-U300	Lantus
	(N=403)	(N=405)
Hipoglucemia nocturna grave y/o confirmada [00:00 a 05:59]		
n (%)	87 (21,6%)	113 (27,9%)
RR (95% CI) frente a Lantus ^a	0,77 (0,61 a 0,99)	-
valor de p (CMH)	0,0380	-

n(%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un acontecimiento de hipoglucemia nocturna, indicado como grave y/o confirmado por glucosa plasmática ≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)

^a Basado en el RR estratificado por estratos de aleatorización de cribado de HbA1c (<8,0 o ≥ 8,0%), usando una metodología de CMH

- 10 2.2.2.2 Glucosa plasmática preinyección - valor final Mes 6

Tabla 28 - Segundo criterio de valoración de eficacia secundario principal - Cambio medio en la SMPG preinyección promedio (mmol/l) desde el valor inicial hasta el final del mes 6 usando el procedimiento de LOCF - población mITT

	HOE901-U300	Lantus
SMPG preinyección promedio (mmol/l)	(N=403)	(N=405)
Valor inicial		
Número	353	350
Media (SD)	11,01 (2,92)	10,84 (2,79)
Mediana	10,55	10,48

Min : Máx	5,0 : 21,8	4,8 : 18,8
-----------	------------	------------

Valor final del mes 6 (LOCF)

Número	353	350
Media (SD)	10,23 (3,03)	10,28 (3,05)
Mediana	9,77	9,52
Min : Máx	5,1 : 25,1	5,1 : 20,4

Cambio desde el valor inicial hasta el valor final del mes 6 (LOCF)

Número	353	350
Media (SD)	-0,78 (3,10)	-0,57 (3,01)
Mediana	-0,82	-0,72
Min : Máx	-9,6 : 9,9	-8,8 : 10,9
Media de MC (SE) ^b	-0,56 (0,278)	-0,51 (0,275)
95% CI	(-1,101 a -0,010)	(-1,052 a 0,028)
Diferencia media de MC (SE) frente a Lantus ^b	-0,04 (0,201)	
95% CI	(-0,438 a 0,350)	
valor de p (ANCOVA)	0,8279	

LOCF = Última observación considerada.

SMPG = Glucosa plasmática autocontrolada

^a El promedio se evalúa por la media de al menos 3 SMPG calculadas a lo largo de los 7 días precedentes a la visita dada.

^b Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (HOE901-U300 y LANTUS), estratos de aleatorización de cribado de HbA1c (<8,0, ≥ 8,0%) y país como efectos fijos, y valor de SMPG preinyección promedio inicial como covariable.

Nota: Para todos los pacientes rescatados durante el período de 6 meses, la última medida de SMPG preinyección promedio después del valor inicial antes del rescate y durante el período de tratamiento de 6 meses se usará como el valor final de SMPG preinyección promedio.

Los datos de la Tabla 28 se resumen en la Figura 6.

2.2.2.3 Variabilidad de la SMPG preinyección - valor final Mes 6

5 Tabla 29 - Tercer criterio de valoración de eficacia secundario principal - Cambio medio en la variabilidad de la SMPG preinyección desde el valor inicial hasta el final del mes 6 usando el procedimiento de LOCF - población mITT

	HOE901-U300 (N=403)	Lantus (N=405)
Variabilidad de la SMPG preinyección		
Valor inicial		
Número	353	350

Media (SD)	22,44 (11,73)	20,89 (10,46)
Mediana	21,77	20,04
Min : Máx	0,0 : 86,6	0,0 : 57,0
Valor final del mes 6 (LOCF)		
Número	353	350
Media (SD)	19,84 (10,40)	20,37 (11,65)
Mediana	18,95	18,89
Min : Máx	2,3 : 58,0	1,2 : 73,5
Cambio desde el valor inicial hasta el valor final del mes 6 (LOCF)		
Número	353	350
Media (SD)	-2,60 (14,00)	-0,52 (13,32)
Mediana	-1,69	-0,54
Min : Máx	-66,6 : 46,4	-37,8 : 67,1
Media de MC (SE) ^a	-2,34 (1,425)	-0,53 (1,408)
95% CI	(-5,142 a 0,452)	(-3,297 a 2,231)
Diferencia media de MC (SE) frente a Lantus ^a	-1,81 (1,029)	
95% CI	(-3,833 a 0,210)	
LOCF = Última observación considerada.		
SMPG = Glucosa plasmática autocontrolada		
La variabilidad se evalúa por la media del coeficiente de variación calculado a lo largo de al menos 3 SMPG medidas durante los 7 días que preceden a la visita dada		
^a Modelo de análisis de varianza (ANOVA) con grupos de tratamiento (HOE901-U300 y LANTUS), estratos de aleatorización de cribado de HbA1c (<8,0, ≥ 8,0%) y país como efectos fijos		
Nota: Para todos los pacientes rescatados durante el período de 6 meses, la última medida de la variabilidad de la SMPG preinyección después del valor inicial antes del rescate y durante el período de tratamiento de 6 meses se usará como el valor final de la variabilidad de la SMPG preinyección.		

2.2.3 Otros criterios de valoración de eficacia secundarios

2.2.3.1 Porcentaje de pacientes con HbA1c <7% al mes 6

- 5 Tabla 30 - Otro criterio de valoración de eficacia secundario - Número (%) de pacientes con HbA1c <7% al final del mes 6 (usando el procedimiento de LOCF), y Número (%) de pacientes con HbA1c <7% al final del mes 6 (usando el procedimiento de LOCF) que no han sufrido hipoglucemia indicada como grave y/o confirmada por glucosa plasmática <3 mmol/l (54 mg/dl) durante los últimos 3 meses del período de tratamiento principal de 6 meses - población mITT

	HOE901-U300	Lantus
	(N=403)	(N=405)
HbA1c < 7%		

Número	386	392
n (%)	118 (30,6%)	119 (30,4%)
RR (95% CI) frente a Lantus ^a	1,02 (0,83 a 1,25)	-

HbA1c < 7% y ninguna hipoglucemia emergente grave o confirmada (<3,0 mmol/l;<54mg/dl)

Número	387	396
n (%)	93 (24,0%)	94 (23,7%)
RR (95% CI) frente a Lantus ^a	1,02 (0,80 a 1,31)	-

HbA1c < 7% y ninguna hipoglucemia nocturna [00:00 - 05:59] (<3,0 mmol/l;<54mg/dl)

Número	386	394
n (%)	107 (27,7%)	113 (28,7%)
RR (95% CI) frente a Lantus ^a	0,98 (0,78 a 1,22)	-

LOCF = Última observación considerada.

RR=riesgo relativo

^a Basado en el RR estratificado por estratos de aleatorización de cribado de HbA1c (<8,0 o ≥ 8,0%), usando una metodología de CMH

Nota: Para todos los pacientes rescatados durante el período de 6 meses, la última medida después del valor inicial de HbA1c antes del rescate y durante el período de tratamiento de 6 meses se usará como el valor final de HbA1 c.

2.2.3.2 Cambio en la FPG desde el valor inicial hasta el final del mes 6

Tabla 31 - Otro criterio de valoración de eficacia secundario - Cambio medio en la FPG (mmol/l) desde el valor inicial hasta el final del mes 6 usando el procedimiento de LOCF - población mITT

	HOE901-U300	Lantus
FPG (mmol/l)	(N=403)	(N=405)
Valor inicial		
Número	375	379
Media (SD)	8,24 (2,97)	7,89 (2,67)
Mediana	7,80	7,40
Min : Máx	2,7 : 20,1	2,9: 16,6
Valor final del mes 6 (LOCF)		
Número	375	379
Media (SD)	7,09 (2,47)	6,83 (2,37)
Mediana	6,70	6,30
Min : Máx	2,9 : 24,4	2,8: 17,9

Cambio desde el valor inicial hasta el valor final del mes 6 (LOCF)

Número	375	379
Media (SD)	-1,14 (3,42)	-1,06 (3,02)
Mediana	-0,90	-0,90
Min : Máx	-13,1 : 11,0	-11,2 : 10,5
Media de MC (SE) ^a	-1,03 (0,242)	-1,21 (0,241)
95% CI	(-1,501 a -0,551)	(-1,687 a -0,741)
Diferencia media de MC (SE) frente a Lantus ^a	0,19 (0,171)	
95% CI	(-0,148 a 0,524)	

FPG= Glucosa plasmática en ayunas

LOCF = Última observación considerada.

^aModelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (HOE901-U300 y LANTUS), estratos de aleatorización de cribado de HbA1c (<8,0, ≥ 8,0%) y país como efectos fijos, y valor inicial de FPG como covariable.

Nota: Para todos los pacientes rescatados durante el período de 6 meses, la última medida de FPG después del valor inicial antes del rescate y durante el período de tratamiento de 6 meses se usará como el valor final de FPG.

2.2.3.3 Perfil de SMPG de ocho puntos

El perfil medio de SMPG de 8 puntos (mmol/l) inicial y final del mes 6 (población mITT) se describe en la Figura 7.

2.2.3.4 Dosis de insulina basal

- 5 La dosis de insulina basal diaria promedio (U) por visita durante el período de tratamiento principal de 6 meses (población mITT) se describe en la Figura 8.

2.3 EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

2.3.1 Extensión de la exposición

- 10 Tabla 32 - Exposición al producto en investigación para el período de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

	HOE901-U300	Lantus
	(N=403)	(N=406)
Exposición acumulada del tratamiento principal de 6 meses (años del paciente)	191,1	193,6
Duración del tratamiento principal del estudio de 6 meses (días)		
Número	402	406
Media (SD)	173,7 (35,7)	174,2 (33,0)
Mediana	183,0	183,0
Min : Máx	1 : 208	4 : 228

Duración del tratamiento principal del estudio de 6 meses por categoría [n(%)]		
hasta 2 semanas	6 (1,5%)	2 (0,5%)
>2 a 4 semanas	4 (1,0%)	6 (1,5%)
>4 a 8 semanas	7 (1,7%)	6 (1,5%)
>8 a 12 semanas	6 (1,5%)	7 (1,7%)
>12 a 17 semanas	2 (0,5%)	5 (1,2%)
>17 a 26 semanas	117 (29,1%)	110 (27,1%)
>26 semanas	260 (64,7%)	270 (66,5%)
Duración acumulada del tratamiento principal del estudio de 6 meses por categoría [n(%)]		
≥ 1 día	402 (100%)	406 (100%)
>2 semanas	396 (98,5%)	404 (99,5%)
>4 semanas	392 (97,5%)	398 (98,0%)
>8 semanas	385 (95,8%)	392 (96,6%)
>12 semanas	379 (94,3%)	385 (94,8%)
>17 semanas	377 (93,8%)	380 (93,6%)
>26 semanas	260 (64,7%)	270 (66,5%)
Nota: Los pacientes se consideran en el grupo de tratamiento que recibieron realmente en la asignación aleatoria		

2.3.2 Hipoglucemia

Tabla 33 - Número (%) de pacientes con al menos un acontecimiento de hipoglucemia emergente durante el período de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

Tipo de acontecimiento de hipoglucemia n(%)	Todas las hipoglucemias				Hipoglucemia nocturna (00:00-05:59)			
	HOE901-U300 (N=403)		Lantus (N=406)		HOE901-U300 (N=403)		Lantus (N=406)	
Cualquier acontecimiento de hipoglucemia	288	(71,5%)	322	(79,3%)	123	(30,5%)	169	(41,6%)
Hipoglucemia grave	4	(1,0%)	6	(1,5%)	0		2	(0,5%)
Hipoglucemia sintomática comprobada								
≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)	200	(49,6%)	233	(57,4%)	91	(22,6%)	126	(31,0%)
< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)	83	(20,6%)	109	(26,8%)	33	(8,2%)	47	(11,6%)
Hipoglucemia asintomática								
≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)	200	(49,6%)	238	(58,6%)	43	(10,7%)	77	(19,0%)

< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)	43	(10,7%)	59	(14,5%)	10	(2,5%)	9	(2,2%)
Hipoglucemia sintomática probable	6	(1,5%)	10	(2,5%)	3	(0,7%)	3	(0,7%)
Hipoglucemia relativa								
> 3,9 mmol/l (70 mg/dl)	23	(5,7%)	45	(11,1%)	9	(2,2%)	23	(5,7%)
Hipoglucemia grave y/o confirmada ^a								
≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)	282	(70,0%)	314	(77,3%)	114	(28,3%)	162	(39,9%)
< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)	110	(27,3%)	143	(35,2%)	40	(9,9%)	54	(13,3%)
n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un acontecimiento de hipoglucemia ^a Hipoglucemia grave y/o confirmada = grave y/o confirmada por glucosa plasmática ≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl) (resp. ≤ 3,0 mmol/l (54 mg/dl))								

Tabla 34 - Número (%) de pacientes con al menos un acontecimiento de hipoglucemia emergente durante el período de tratamiento principal de 6 meses por período de estudio - Población de seguridad

Tipo de acontecimiento de hipoglucemia n(%)		Todas las hipoglucemias		Hipoglucemia nocturna (00:00-05:59)	
		HOE901-U300 (N=403)	Lantus (N=406)	HOE901-U300 (N=403)	Lantus (N=406)
Cualquier acontecimiento de hipoglucemia					
Global		288 (71,5%)	322 (79,3%)	123 (30,5%)	169 (41,6%)
Inicio de tratamiento hasta semana 8		198 (49,1%)	258 (63,5%)	58 (14,4%)	109 (26,8%)
Desde inicio de la semana 9 hasta el mes 6		241 (59,8%)	267 (65,8%)	94 (23,3%)	119 (29,3%)
Hipoglucemia grave					
Global		4 (1,0%)	6 (1,5%)	0	2 (0,5%)
Inicio de tratamiento hasta semana 8		1 (0,2%)	2 (0,5%)	0	0
Desde inicio de la semana 9 hasta el mes 6		3 (0,7%)	5 (1,2%)	0	2 (0,5%)
Hipoglucemia sintomática comprobada					
≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)					
Global		200 (49,6%)	233 (57,4%)	91 (22,6%)	126 (31,0%)
Inicio de tratamiento hasta semana 8		119 (29,5%)	158 (38,9%)	34 (8,4%)	79 (19,5%)
Desde inicio de la semana 9 hasta el mes 6		163 (40,4%)	180 (44,3%)	77 (19,1%)	90 (22,2%)

hasta el mes 6

< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)

Global	83 (20,6%)	109 (26,8%)	33 (8,2%)	47 (11,6%)
Inicio de tratamiento hasta semana 8	35 (8,7%)	55 (13,5%)	10 (2,5%)	26 (6,4%)
Desde inicio de la semana 9 hasta el mes 6	64 (15,9%)	81 (20,0%)	27 (6,7%)	35 (8,6%)

Hipoglucemia asintomática

≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)

Global	200 (49,6%)	238 (58,6%)	43 (10,7%)	77 (19,0%)
Inicio de tratamiento hasta semana 8	131 (32,5%)	171 (42,1%)	22 (5,5%)	46 (11,3%)
Desde inicio de la semana 9 hasta el mes 6	163 (40,4%)	195 (48,0%)	25 (6,2%)	50 (12,3%)

< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)

Global	43 (10,7%)	59 (14,5%)	10 (2,5%)	9 (2,2%)
Inicio de tratamiento hasta semana 8	22 (5,5%)	30 (7,4%)	7 (1,7%)	5 (1,2%)
Desde inicio de la semana 9 hasta el mes 6	26 (6,5%)	40 (9,9%)	4 (1,0%)	5 (1,2%)

Grave y/o confirmada^a hypoglycemia

≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)

Global	282 (70,0%)	314 (77,3%)	114 (28,3%)	162 (39,9%)
Inicio de tratamiento hasta semana 8	190 (47,1%)	244 (60,1%)	53 (13,2%)	100 (24,6%)
Desde inicio de la semana 9 hasta el mes 6	239 (59,3%)	264 (65,0%)	89 (22,1%)	117 (28,8%)

< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)

Global	110 (27,3%)	143 (35,2%)	40 (9,9%)	54 (13,3%)
Inicio de tratamiento hasta semana 8	52 (12,9%)	79 (19,5%)	16 (4,0%)	29 (7,1%)
Desde inicio de la semana 9 hasta el mes 6	82 (20,3%)	107 (26,4%)	29 (7,2%)	39 (9,6%)

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

^a Hipoglucemia grave y/o confirmada = grave y/o confirmada por glucosa plasmática ≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl) (resp. ≤ 3,0 mmol/l (54 mg/dl))

2.3.3 Acontecimientos adversos emergentes del tratamiento

Tabla 35 - Acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento durante el período de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

n (%)	HOE901-U300 (N=403)		Lantus (N=406)	
Pacientes con cualquier AADT	236	(58,6%)	206	(50,7%)
Pacientes con cualquier AAG surgido durante el tratamiento	15	(3,7%)	15	(3,7%)
Pacientes con cualquier AADT que conduce a la muerte	2	(0,5%)	1	(0,2%)
Pacientes con cualquier AADT que conduce a la interrupción permanente del tratamiento	6	(1,5%)	4	(1,0%)
AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, AAG: Acontecimiento adverso grave				
n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un AADT				

Tabla 36 - Número (%) de pacientes con AADT que se producían con HLT $\geq$ 2% en cualquier grupo de tratamiento por SOC primario, HLT y PT para el período de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

CLASIFICACIÓN PRIMARIA DE GRUPOS Y SISTEMAS

HLT: Término del nivel alto Término preferente n(%)	HOE901-U300 (N=403)		Lantus (N=406)	
Cualquier clase	236	(58,6%)	206	(50,7%)
INFECCIONES E INFESTACIONES	133	(33,0%)	129	(31,8%)
HLT: Infecciones por virus gripe	11	(2,7%)	11	(2,7%)
Gripe	11	(2,7%)	11	(2,7%)
HLT: Infecciones pulmonares y del aparato respiratorio inferior	20	(5,0%)	18	(4,4%)
Bronquitis	19	(4,7%)	14	(3,4%)
Infección del aparato respiratorio inferior	0		1	(0,2%)
Neumonía	1	(0,2%)	3	(0,7%)
HLT: Infecciones del aparato respiratorio superior	72	(17,9%)	72	(17,7%)
Sinusitis aguda	2	(0,5%)	2	(0,5%)
Tonsilitis aguda	1	(0,2%)	0	
Sinusitis crónica	1	(0,2%)	0	
Laringitis	1	(0,2%)	0	
Nasofaringitis	39	(9,7%)	27	(6,7%)
Faringitis	4	(1,0%)	10	(2,5%)
Faringotonsilitis	0		2	(0,5%)
Sinusitis	7	(1,7%)	9	(2,2%)
Tonsillitis	2	(0,5%)	0	
Traqueítis	1	(0,2%)	0	
Infección del aparato respiratorio superior	17	(4,2%)	28	(6,9%)

HLT: Infecciones del aparato urinario	13	(3,2%)	11	(2,7%)
Pielonefritis aguda	1	(0,2%)	0	
Pielonefritis crónica	0		1	(0,2%)
Infección del aparato urinario	12	(3,0%)	10	(2,5%)
HLT: Infecciones víricas NEC	13	(3,2%)	10	(2,5%)
Conjuntivitis viral	1	(0,2%)	0	
Gastroenteritis viral	5	(1,2%)	3	(0,7%)
Infección vírica gastrointestinal	0		1	(0,2%)
Infección vírica del aparato respiratorio	0		3	(0,7%)
Infección vírica	1	(0,2%)	0	
Faringitis viral	1	(0,2%)	0	
Infección vírica del aparato respiratorio superior	5	(1,2%)	3	(0,7%)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	47	(11,7%)	38	(9,4%)
HLT: Headaches NEC	20	(5,0%)		16(3,9%)
Cefalea	19	(4,7%)	16	(3,9%)
Cefalea sinusal	1	(0,2%)	0	
Cefalea tensional	1	(0,2%)	0	
TRASTORNOS VASCULARES	14	(3,5%)		15(3,7%)
HLT: Trastornos hipertensivos vasculares NEC	11	(2,7%)	6	(1,5%)
Hipertensión	11	(2,7%)	6	(1,5%)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	44	(10,9%)	34	(8,4%)
HLT: Diarrea (excl infecciosa)	15	(3,7%)	9	(2,2%)
Diarrea	15	(3,7%)	9	(2,2%)
HLT: Síntomas de náuseas y vómitos	14	(3,5%)	9	(2,2%)
Náuseas	9	(2,2%)	4	(1,0%)
Vómitos	5	(1,2%)	5	(1,2%)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	44	(10,9%)	41	(10,1%)
HLT: Dolor y malestar musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	20	(5,0%)	22	(5,4%)
Lumbalgia	9	(2,2%)	12	(3,0%)
Dolor del costado	1	(0,2%)	0	
Dolor de pecho musculoesquelético	0		1	(0,2%)
Malestar musculoesquelético	0		1	(0,2%)
Dolor musculoesquelético	4	(1,0%)	2	(0,5%)

Dolor de cuello	3	(0,7%)	3	(0,7%)
Dolor en la extremidad	5	(1,2%)	3	(0,7%)
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE LA ADMINISTRACIÓN	28	(6,9%)	29	(7,1%)
HLT: Reacciones en el sitio de inyección	4	(1,0%)	12	(3,0%)
Atrofia en el sitio de inyección	0		1	(0,2%)
Hematoma en el sitio de inyección	0		2	(0,5%)
Eritema en el sitio de inyección	0		2	(0,5%)
Hemorragia en el sitio de inyección	2	(0,5%)	5	(1,2%)
Induración en el sitio de inyección	0		3	(0,7%)
Inflamación en el sitio de inyección	1	(0,2%)	0	
Irritación en el sitio de inyección	0		1	(0,2%)
Dolor en el sitio de inyección	1	(0,2%)	4	(1,0%)
Reacción en el sitio de inyección	1	(0,2%)	1	(0,2%)
Hinchazón en el sitio de inyección	0		1	(0,2%)
HLT: Edema NEC	6	(1,5%)	12	(3,0%)
Edema periférico	6	(1,5%)	12	(3,0%)
LESIONES TRAUMÁTICAS, ENVENENAMIENTOS Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS	34	(8,4%)	21	(5,2%)
HLT: Lesiones de músculos, tendones y ligamentos	11	(2,7%)	3	(0,7%)
Epicondilitis	0		1	(0,2%)
Rotura de ligamento	1	(0,2%)	0	
Esguince del ligamento	7	(1,7%)	0	
Esguince muscular	2	(0,5%)	1	(0,2%)
Síndrome postraumático cervical	1	(0,2%)	1	(0,2%)

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, SOC: Clasificación de grupos y sistemas, HLT: Término del nivel alto, PT: Término preferente MedDRA 16.0

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

Nota: Tabla clasificada por orden de SOC acordado internacionalmente y HLT, PT por orden alfabético Solo se presentan los HLT con al menos un HLT ≥ 2% en al menos un grupo

2.3.4 Muertes, acontecimientos adversos graves emergentes durante el tratamiento

2.3.4.1 Muerte

Tabla 37 - Número (%) de pacientes que murieron en período de estudio (durante el estudio, durante el tratamiento, después del estudio) - Población de seguridad

5

HOE901-U300

Lantus

	(N=403)	(N=406)
Muertes durante el estudio ^a	3 (0,7%)	2 (0,5%)
Muertes durante el estudio durante los primeros 6 meses	2 (0,5%)	1 (0,2%)
Muertes durante el tratamiento ^b	2 (0,5%)	1 (0,2%)
Muertes después del estudio ^c	0	0

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, AAG: Acontecimiento adverso grave

^a Incluye todas las muertes que se producen después del inicio del tratamiento hasta el final del estudio (definido como la última visita planeada del protocolo o la resolución/estabilización de todos los AAG emergentes durante el tratamiento y acontecimiento adverso de monitorización previamente especificado)

^b Tratamiento es el periodo de tratamiento principal de 6 meses

^c Incluye las muertes que se produjeron después del final del estudio (como se define en la nota a) y registrados en la base de datos

2.3.4.2 Acontecimientos adversos graves

Tabla 38 - Número (%) de pacientes con AAG emergentes durante el tratamiento por SOC primario, HLG, HLT y PT para el periodo de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

CLASIFICACIÓN PRIMARIA DE GRUPOS Y SISTEMAS

HLGT: Término agrupado del nivel alto

HLT: Término del nivel alto	HOE901-U300	Lantus
Término preferente n(%)	(N=403)	(N=406)
Cualquier clase	15 (3,7%)	15 (3,7%)
INFECCIONES E INFESTACIONES	2 (0,5%)	7 (1,7%)
HLGT: Infecciones - patógeno no especificado	2 (0,5%)	7 (1,7%)
HLT: Infecciones NEC	1 (0,2%)	2 (0,5%)
Picaduras infectadas	0	1 (0,2%)
Infección localizada	0	1 (0,2%)
Infección de herida	1 (0,2%)	0
HLT: Infecciones pulmonares y del aparato respiratorio inferior	0	1 (0,2%)
Neumonía	0	1 (0,2%)
HLT: Infecciones del aparato respiratorio superior	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Sinusitis crónica	1 (0,2%)	0
Infección del aparato respiratorio superior	0	1 (0,2%)
HLT: Infecciones del aparato urinario	0	3 (0,7%)
Pielonefritis crónica	0	1 (0,2%)
Infección del aparato urinario	0	2 (0,5%)
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y NO ESPECIFICADAS (INCL. QUISTES Y	1 (0,2%)	1 (0,2%)

PÓLIPOS)

HLGT: Leucemias	1 (0,2%)	0
HLT: Síndromes mielodisplásicos	1 (0,2%)	0
Síndrome mielodisplásico	1 (0,2%)	0
HLGT: Neoplasias cutáneas malignas y no especificadas	0	1 (0,2%)
HLT: Melanomas cutáneos (excl. ocular)	0	1 (0,2%)
Melanoma maligno	0	1 (0,2%)
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICIÓN	0	1 (0,2%)
HLGT: Trastornos del metabolismo de la glucosa (incl. diabetes mellitus)	0	1 (0,2%)
HLT: Afecciones hipoglucémicas NEC	0	1 (0,2%)
Hipoglucemia	0	1 (0,2%)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	1 (0,2%)	3 (0,7%)
HLGT: Trastornos vasculares del sistema nervioso central	0	2 (0,5%)
HLT: Hemorragias del sistema nervioso central y accidentes cerebrovasculares	0	2 (0,5%)
Accidente cerebrovascular isquémico	0	2 (0,5%)
HLGT: Trastornos neurológicos NEC	1 (0,2%)	1 (0,2%)
HLT: Signos y síntomas neurológicos NEC	1 (0,2%)	0
Pérdida de líquido cefalorraquídeo	1 (0,2%)	0
HLT: Alteraciones sensoriales NEC	0	1 (0,2%)
Hipoestesia	0	1 (0,2%)
TRASTORNOS CARDÍACOS	6 (1,5%)	1 (0,2%)
HLGT: Arritmias cardíacas	0	1 (0,2%)
HLT: Trastornos de frecuencia y ritmo cardíaco NEC	0	1 (0,2%)
Ritmo nodal	0	1 (0,2%)
HLGT: Signos y síntomas de trastorno cardíaco	2 (0,5%)	0
HLT: Trastornos cardíacos NEC	2 (0,5%)	0
Trastorno cardíaco	1 (0,2%)	0
Trastorno cardiovascular	1 (0,2%)	0
HLGT: Trastornos arteriales coronarios	2 (0,5%)	0
HLT: Trastornos arteriales coronarios isquémicos	2 (0,5%)	0
Infarto agudo de miocardio	1 (0,2%)	0
Infarto de miocardio	1 (0,2%)	0
HLGT: Insuficiencias cardíacas	2 (0,5%)	0
HLT: Insuficiencias cardíacas NEC	2 (0,5%)	0

ES 2 709 339 T3

Insuficiencia cardíaca	1 (0,2%)	0
Insuficiencia cardíaca congestiva	1 (0,2%)	0
TRASTORNOS VASCULARES	0	1 (0,2%)
HLGT: Choque y trastornos de tensión arterial disminuida y no específicos	0	1 (0,2%)
HLT: Trastornos hipotensivos vasculares	0	1 (0,2%)
Hipotensión	0	1 (0,2%)
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	1 (0,2%)	0
HLGT: Trastornos bronquiales (excl. neoplasias)	1 (0,2%)	0
HLT: Broncoespasmo y obstrucción	1 (0,2%)	0
Asma	1 (0,2%)	0
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	1 (0,2%)	0
HLGT: Hemorragias gastrointestinales NEC	1 (0,2%)	0
HLT: Hemorragias gastrointestinales no específicas del sitio	1 (0,2%)	0
Hemorragia gastrointestinal inferior	1 (0,2%)	0
TRASTORNOS CUTÁNEOS Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	1 (0,2%)	1 (0,2%)
HLGT: Angioedema y urticaria	1 (0,2%)	0
HLT: Urticarias	1 (0,2%)	0
Urticaria	1 (0,2%)	0
HLGT: trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo NEC	0	1 (0,2%)
HLT: Ulceraciones cutáneas y del tejido subcutáneo	0	1 (0,2%)
Úlcera cutánea	0	1 (0,2%)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	0	1 (0,2%)
HLGT: Trastornos de las articulaciones	0	1 (0,2%)
HLT: Osteoartropatías	0	1 (0,2%)
Osteoartritis	0	1 (0,2%)
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	0	1 (0,2%)
HLGT: Urolitiasis	0	1 (0,2%)
HLT: Litiasis del aparato urinario (excl. renal)	0	1 (0,2%)
Cálculo urinario	0	1 (0,2%)
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE LA ADMINISTRACIÓN	1 (0,2%)	0

HLGT: Resultados mortales	1 (0,2%)	0
HLT: Muerte y muerte súbita	1 (0,2%)	0
Muerte cardíaca repentina	1 (0,2%)	0
LESIONES TRAUMÁTICAS, ENVENENAMIENTOS Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS	1 (0,2%)	0
HLGT: Lesiones NEC	1 (0,2%)	0
HLT: Lesiones cutáneas NEC	1 (0,2%)	0
Contusión	1 (0,2%)	0
AAG: Acontecimiento adverso grave, SOC: Clasificación de grupos y sistemas, HLGT: Término agrupado del nivel alto, HLT: Término del nivel alto, PT: Término preferente MedDRA 16.0		
n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un AAG emergente del tratamiento		
Nota: Tabla clasificada por orden de SOC acordado internacionalmente y HLGT, HLT, PT por orden alfabético		

2.3.5 Acontecimientos adversos que conducen a la retirada

Tabla 39 - Número (%) de pacientes con AADT que conducen a la interrupción permanente del tratamiento por SOC primario, HLGT, HLT y PT para el periodo de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

CLASIFICACIÓN PRIMARIA DE GRUPOS Y SISTEMAS

HLGT: Término agrupado del nivel alto		
HLT: Término del nivel alto	HOE901-U300	Lantus
Término preferente n(%)	(N=403)	(N=406)
Cualquier clase	6 (1,5%)	4 (1,0%)
INFECCIONES E INFESTACIONES	0	1 (0,2%)
HLGT: Infecciones - patógeno no especificado	0	1 (0,2%)
HLT: Infecciones del aparato urinario	0	1 (0,2%)
Pielonefritis crónica	0	1 (0,2%)
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y NO ESPECIFICADAS (INCL. QUISTES Y PÓLIPOS)	1 (0,2%)	0
HLGT: Leucemias	1 (0,2%)	0
HLT: Síndromes mielodisplásicos	1 (0,2%)	0
Síndrome mielodisplásico	1 (0,2%)	0
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	1 (0,2%)	0
HLGT: Trastornos de leucocitos	1 (0,2%)	0
HLT: Neutropenias	1 (0,2%)	0
Neutropenia	1 (0,2%)	0
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICIÓN	0	1 (0,2%)

ES 2 709 339 T3

HLGT: Trastornos del metabolismo de la glucosa (incl. diabetes mellitus)	0	1 (0,2%)
HLT: Afecciones hipoglucémicas NEC	0	1 (0,2%)
Hipoglucemia	0	1 (0,2%)
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	0	2 (0,5%)
HLGT: Trastornos y alteraciones del estado de ánimo maniaco y bipolar	0	1 (0,2%)
HLT: Trastornos bipolares	0	1 (0,2%)
Trastorno bipolar	0	1 (0,2%)
HLGT: Trastornos y alteraciones del sueño	0	1 (0,2%)
HLT: Alteraciones en el inicio y mantenimiento del sueño	0	1 (0,2%)
Insomnio	0	1 (0,2%)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	1 (0,2%)	0
HLGT: Trastornos de los nervios craneales (excl. neoplasias)	1 (0,2%)	0
HLT: Trastornos del movimiento de los ojos	1 (0,2%)	0
Parálisis del tercer nervio	1 (0,2%)	0
TRASTORNOS CARDÍACOS	1 (0,2%)	0
HLGT: Trastornos arteriales coronarios	1 (0,2%)	0
HLT: Trastornos arteriales coronarios isquémicos	1 (0,2%)	0
Infarto de miocardio	1 (0,2%)	0
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	1 (0,2%)	0
HLGT: Nefropatías	1 (0,2%)	0
HLT: Nefropatías y trastornos tubulares NEC	1 (0,2%)	0
Nefropatía diabética	1 (0,2%)	0
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE LA ADMINISTRACIÓN	1 (0,2%)	0
HLGT: Resultados mortales	1 (0,2%)	0
HLT: Muerte y muerte súbita	1 (0,2%)	0
Muerte súbita cardíaca	1 (0,2%)	0
AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, SOC: Clasificación de grupos y sistemas, HLGT: Término agrupado del nivel alto, HLT: Término del nivel alto, PT: Término preferente MedDRA 16.0		
n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un AADT que conduce a la interrupción permanente del tratamiento		
Nota: Tabla clasificada por orden de SOC acordado internacionalmente y HLGT, HLT, PT por orden alfabético		

2.3.6 Otros acontecimientos adversos significativos

2.3.6.1 Reacción de hipersensibilidad

Tabla 40 - Número (%) de pacientes que sufren al menos un AADT por Consultas Estandarizadas MedDRA relevantes y Término Preferente - Reacciones de hipersensibilidad durante el periodo de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

Término preferente	HOE901-U300 (N=403)	Lantus (N=406)
Cualquier reacción de hipersensibilidad	13 (3,2%)	16 (3,9%)
Asma	2 (0,5%)	3 (0,7%)
Tos alérgica	1 (0,2%)	0
Alergia a productos químicos	1 (0,2%)	0
Hiperreactividad bronquial	1 (0,2%)	0
Dermatitis infectada	1 (0,2%)	0
Hipersensibilidad al fármaco	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Eccema	1 (0,2%)	0
Erupción	1 (0,2%)	3 (0,7%)
Rinitis alérgica	1 (0,2%)	2 (0,5%)
Alergia estacional	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Estornudos	1 (0,2%)	0
Urticaria	1 (0,2%)	0
Crisis asmática	0	1 (0,2%)
Ampolla	0	1 (0,2%)
Eritema	0	3 (0,7%)
Neurodermatitis	0	1 (0,2%)

MedDRA 16.0

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un acontecimiento de reacción de hipersensibilidad

5

2.3.6.2 Reacciones en el sitio de inyección

Tabla 41 - Número (%) de pacientes que sufren al menos un AADT por Consultas Estandarizadas MedDRA relevantes y Término Preferente - Reacciones en el sitio de inyección durante el periodo de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

Término preferente	HOE901-U300 (N=403)	Lantus (N=406)
Cualquier reacción en el sitio de inyección	4 (1,0%)	12 (3,0%)
Hemorragia en el sitio de inyección	2 (0,5%)	5 (1,2%)
Inflamación en el sitio de inyección	1 (0,2%)	0

Dolor en el sitio de inyección	1 (0,2%)	4 (1,0%)
Reacción en el sitio de inyección	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Atrofia en el sitio de inyección	0	1 (0,2%)
Hematoma en el sitio de inyección	0	2 (0,5%)
Eritema en el sitio de inyección	0	2 (0,5%)
Induración en el sitio de inyección	0	3 (0,7%)
Irritación en el sitio de inyección	0	1 (0,2%)
Hinchazón en el sitio de inyección	0	1 (0,2%)

MedDRA 16.0

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos una tolerabilidad local en el acontecimiento del sitio de inyección

2.3.7 Peso corporal

Tabla 42 - Signos vitales - Estadística descriptiva - Cambio medio en el peso (kg) desde el valor inicial al final del mes 6 usando el procedimiento de LOCF durante el período de tratamiento principal de 6 meses - Población de seguridad

5

	HOE901-U300	Lantus
Peso (kg)	(N=403)	(N=406)
Valor inicial		
Número	400	403
Media (SD)	98,78 (22,37)	98,17 (20,73)
Mediana	94,50	95,10
Min : Máx	48,0 : 208,6	55,0 : 187,7
Valor final del mes 6 (LOCF)		
Número	400	403
Media (SD)	98,86 (22,09)	98,84 (20,63)
Mediana	94,70	96,00
Min : Máx	46,5 : 213,2	57,9 : 189,1
Cambio desde el valor inicial hasta el valor final del mes 6 (LOCF)		
Número	400	403
Media (SD)	0,08 (3,44)	0,66 (3,01)
Mediana	0,00	0,64
Min : Máx	-22,1 : 12,4	-23,3 : 9,9
LOCF = Última observación considerada.		

Ejemplo 3: Estudio de 6 meses, multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, de grupos paralelos, que compara la eficacia y seguridad de una nueva formulación de insulina glargina y Lantus® ambos más insulina en las comidas en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 con un período de extensión de seguridad de 6 meses - Subestudio de administración que compara intervalos de administración adaptables con intervalos de administración fijos

1 SINOPSIS

Fase del desarrollo: 3

Objetivos:

10 **Objetivo principal:** Comparar la eficacia de HOE901-U300 inyectada una vez al día cada 24 horas y HOE901-U300 inyectada una vez al día en intervalos de 24 ± 3 horas en términos de cambio de la HbA1c desde el mes 6 del estudio principal (= valor inicial del subestudio) al mes 9 del estudio principal (= final del subestudio) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

15 **Objetivos secundarios principales:** Comparar la seguridad de las dos pautas de inyección de HOE901-U300 en términos de aparición de hipoglucemia.

Metodología: Los pacientes asignados aleatoriamente a HOE901-U300 y que han recibido HOE901-U300 en el período del estudio principal de 6 meses se asignan aleatoriamente 1:1 para administrar HOE901-U300 una vez al día cada 24 horas (intervalos de administración fijos) o cada 24 ± 3 horas (intervalos de administración adaptables).

20 Los pacientes tratados con HOE901-U300 que completaban el período del estudio principal de 6 meses (véase el Ejemplo 1) y que cumplían los criterios de idoneidad para el subestudio fueron idóneos para el subestudio. No se requería un tamaño de muestra específico para el análisis principal que es descriptivo.

Número de pacientes: Planeados: hasta 300 (150 en el grupo de pre-tratamiento)

Aleatorizados: 110

Tratados: 110

Evalutados:

Eficacia: 109

Seguridad: 110

25 **Diagnóstico y criterios para la inclusión:** Criterios de inclusión: Completar el período del estudio de 6 meses en el estudio principal descrito en el Ejemplo 1 (Visita 10), asignado aleatoriamente y tratado con HOE901-U300 durante el período de tratamiento de 6 meses (valor inicial - mes 6), con autorización por escrito firmada obtenida para el subestudio.

Criterios clave de exclusión: Pacientes que no quieran usar los intervalos de inyección adaptables de 24 ± 3 horas al menos dos días por semana; De acuerdo con la opinión del investigador, que no sea capaz de cumplir con una pauta posológica adaptable; Estado de salud que excluye otra participación del paciente en el estudio.

Tratamientos del estudio

30 **Medicamento en investigación:** Fármaco ensayado: HOE901-U300

Formulación: HOE901-U300 (disolución de insulina glargina 300 U/ml) es una disolución estéril, no pirógena, transparente, incolora, en un cartucho de vidrio montado en un lápiz inyector (precargado, lápiz desechable).

Vía de administración: inyección subcutánea

Pauta posológica ensayada:

35 **Intervalos de administración adaptables:** HOE901-U300 administrada una vez al día cada 24 ± 3 horas.

40 La hora de la inyección se puede haber adaptado de acuerdo con las necesidades individuales en hasta 3 horas antes o después de la hora de la inyección diaria por la tarde fijada al inicio del estudio principal. Los intervalos máximos, es decir, 3 horas antes o 3 horas después de la hora de la inyección diaria fijada, se debía usar al menos 2 días de la semana a elección del paciente. La hora de la inyección fijada al inicio del estudio principal debía mantenerse como hora de referencia para la variación.

Pauta posológica de control:

Intervalos de administración fijos: HOE901-U300, inyección una vez al día cada 24 horas.

Los pacientes continuaron inyectándose HOE901-U300 una vez al día cada 24 horas a la hora de la inyección fijada al inicio del estudio principal.

Dosis:

- 5 La dosis de HOE901-U300 debía ajustarse según la necesidad para alcanzar o mantener la glucosa plasmática en ayunas en el intervalo diana de 80 a 100 mg/dl (4,4 mmol/l a 5,6 mmol/l) sin hipoglucemia. Los cambios en la dosis de insulina se basaban en las medidas de glucosa plasmática mediante capilar autocontroladas (SMPG).

Medicamentos que no están en investigación:

Los pacientes en ambos grupos de tratamiento continuaban con su análogo de insulina en las comidas durante el subestudio.

- 10 Los pacientes con tratamiento simultáneo de metformina continuaban durante el subestudio con una dosis estable, salvo que por razones de seguridad fuera necesaria una reducción de la dosis o interrupción de la metformina.

Duración del tratamiento: El subestudio consistía en un período de tratamiento comparativo de eficacia y seguridad de 3 meses que empezaba al completar el período del estudio principal de 6 meses y terminaba al completarse el mes 9 del estudio principal.

- 15 Tras completarlo, los pacientes en el grupo de dosis adaptable pueden haber continuado con esta pauta hasta el final del estudio principal (mes 12). Los pacientes que se inyectaban HOE901-U300 cada 24 horas continuaron con su pauta de tratamiento hasta el final del estudio.

- 20 Duración de la observación: El período de análisis para la eficacia y seguridad es el período del estudio de 3 meses que empieza el mes 6 del estudio principal y termina el mes 9 del estudio principal. Los resultados presentados en el presente KRM se refieren a este período.

Criterios para la evaluación:

Eficacia:

Criterio de valoración de eficacia principal: cambio en la HbA_{1c} desde el valor inicial (mes 6) al valor final (mes 9).

- 25 Criterios de valoración secundarios: cambio de la FPG (laboratorio central) desde el valor inicial (mes 6) al valor final (mes 9), dosis diaria de insulina basal e insulina en las comidas.

Seguridad: Hipoglucemia, aparición de acontecimientos adversos, en particular acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento (AADT) y acontecimientos adversos graves (AAG), reacciones en el sitio de inyección y reacciones de hipersensibilidad. La siguiente información no se presentó en KRM: otra información de seguridad, incluyendo signos vitales y sobredosis.

- 30 Métodos estadísticos:

Para este subestudio de 3 meses, el valor inicial se define como el mes 6 del período del estudio principal; el valor final es el mes 9 del estudio principal.

- 35 El criterio de valoración de eficacia principal (cambio en la HbA_{1c} desde el valor inicial [mes 6] al valor final [mes 9]) se analizó usando un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con pauta posológica y país como efectos fijos, y usando el valor inicial de HbA_{1c} como una covariable. Las diferencias entre la pauta de administración adaptable de HOE901-U300 y la pauta de administración fija de HOE901-U300 y los intervalos de confianza del 95% de dos lados se calcularon dentro del marco de ANCOVA.

- 40 Todas las variables de eficacia secundarias continuas (excepto para el cambio en la variabilidad de la SMPG preinyección) se analizaron usando un modelo de ANCOVA con la pauta posológica y el país como efectos fijos, y usando el correspondiente valor inicial como una covariable.

El cambio en la variabilidad de la SMPG preinyección desde el valor inicial (mes 6) al valor final (mes 9) se analiza usando un modelo de análisis de varianza (ANOVA) con la pauta posológica y el país como efectos fijos.

Los análisis de seguridad eran descriptivos, basados en la población de seguridad.

Sumario:

- 45 Características de la población:

Un total de 110 pacientes con diabetes de tipo 2 se asignaron aleatoriamente al subestudio: 56 pacientes a la pauta de intervalo de administración adaptable de HOE901-U300 y 54 pacientes a la pauta de intervalo de administración

fijo de HOE901-U300; 110 pacientes se expusieron al MI (población de seguridad). La población del subestudio mITT (población de eficacia) incluía 109 pacientes.

5 Un paciente (1/56, 1,8%) asignado aleatoriamente a intervalos de administración adaptables de HOE901-U300 interrumpió el subestudio prematuramente y también interrumpió el período de extensión del estudio principal (intervalos de administración fijos de HOE901-U300: 0/54, 0%).

Las características demográficas y de pacientes al inicio (mes 6) estaban bien equilibradas entre ambos grupos de pautas posológicas. La edad media de la población del subestudio era 60 años; 35 de 110 (31,8%) pacientes eran ≥65 años.

10 Durante el subestudio, una media de 23,0% de las inyecciones en pacientes en el grupo de intervalo de administración adaptable se tomaron en los intervalos extremos de <21,5 horas o >26,5 horas desde la inyección previa frente a 3,9% de las inyecciones en pacientes en el grupo de intervalo de administración fijo. En promedio, 13,5% de las inyecciones en los pacientes en el grupo de intervalo de administración adaptable se tomaron en el intervalo intermedio (entre 21,5-23 horas o entre 25-26,5 horas después de la inyección previa) frente a 8,2% de las inyecciones en pacientes en el grupo de intervalo de administración fijo. Los pacientes en el grupo de intervalo de administración adaptable tomaron menos inyecciones (63,4%) en las 23-25 horas después de la inyección previa, comparado con el grupo de intervalo de administración fijo (88,0%).

20 Un total de 34,5% de pacientes en el grupo de dosis adaptable tomó menos del 20% de sus inyecciones fuera del intervalo de 23-25 horas después de la inyección previa, y por lo tanto se consideró que alrededor del 65% de los pacientes cumplían con la pauta de intervalo de administración adaptable. En el grupo de intervalo de administración fijo, el 78,8% de los pacientes tomaron más de 80% de las inyecciones dentro de las 23-25 horas desde la inyección previa, y por lo tanto se puede considerar que cumplían con la pauta de intervalo de administración fijo.

El cumplimiento con cualquiera de las pautas era similar cuando los intervalos se calcularon a partir de la hora de inyección de referencia como se programó al inicio del estudio principal.

Resultados de eficacia:

25 Criterio de valoración principal: El cambio medio de MC en la HbA_{1c} desde el valor inicial (mes 6) al valor final (mes 9) era similar en los grupos de intervalos de administración adaptables (0,22% [CI del 95%: -0,006 a 0,436]) e intervalos de administración fijos (0,14% [CI del 95%: -0,099 a 0,380]) con la diferencia media de MC de 0,07% [CI del 95%: -0,169 a 0,318].

Criterios de valoración de eficacia secundarios (mes 9):

30 • FPG (intervalo de administración adaptable 1,40 mmol/l [CI del 95%: 0,624 a 2,177]; intervalo de administración fijo (1,18 mmol/l [CI del 95%: 0,350 a 2,015]; diferencia media de MC 0,22 mmol/l [CI del 95%: -0,634 a 1,070]).

• SMPG preinyección, variabilidad de la SMPG preinyección:

35 La adaptación de los intervalos de inyección para HOE901-U300 dando intervalos más cortos y más largos que el intervalo regular de 24 horas puede tener un impacto en los criterios de valoración de eficacia secundarios de SMPG preinyección y variabilidad de la SMPG preinyección. Por lo tanto, además del análisis global por pauta de intervalo de administración que muestra la media del promedio por paciente hasta 7 días antes de la visita, se presentará en el informe de seguridad (CSR) un desglose de los datos de SMPG por intervalos de inyección.

40 En ambos grupos de pauta de intervalo de administración, las dosis promedio de insulina basal y en las comidas permanecieron estables durante el período comparativo de pautas de 3 meses.

Seguridad:

45 Durante el período comparativo de pautas de 3 meses, se informó de acontecimientos hipoglucémicos, tanto en general como de cada categoría de hipoglucemia, en un porcentaje similar de pacientes en las pautas de intervalo de administración adaptable de HOE901-U300 y de intervalo de administración fijo de HOE901-U300.

Los porcentajes de pacientes con cualquier AADT (intervalos de administración adaptables 15/56 [26,8%]; intervalos de administración fijos 15/54 [27,8%]) o con un AADT grave (intervalos de administración adaptables 4/56 [7,1%]; intervalos de administración fijos 5/56 [9,3%]) eran comparables entre ambas pautas.

50 No se observaron AADT que condujeran a la interrupción del tratamiento, que condujeran a la muerte, o relacionados con reacciones en el sitio de inyección, en ninguna de las pautas de intervalo de administración durante el período del subestudio de 3 meses. Un paciente [1,9%] en la pauta de intervalo de administración fijo tuvo un AADT relacionado con reacción de hipersensibilidad.

Conclusiones:

5 La mayoría de los pacientes en ambos grupos de pauta de intervalo de administración siguieron el plan de inyecciones según la aleatorización y usaron intervalos de administración adaptables (HOE901-U300 una vez al día cada 24 horas $\pm$ 3 horas al menos 2 días por semana) o intervalos de administración fijos (HOE901-U300 una vez al día cada 24 horas). Esto permite una comparación de las dos pautas de intervalos de administración para los análisis de eficacia y seguridad.

Los análisis de eficacia en términos de HbA1c y FPG mostraron resultados comparables para las dos pautas de intervalos de administración.

10 La incidencia global de la hipoglucemia (% de pacientes con al menos un acontecimiento) durante el período del subestudio de 3 meses era similar en ambas pautas, independientemente de la categoría de la hipoglucemia.

Los intervalos de administración adaptables de HOE901-U300 y los intervalos de administración fijos de HOE901-U300 eran bien tolerados durante el período del subestudio comparativo de 3 meses; no se observaron problemas específicos de seguridad.

15 Considerados juntos, de acuerdo con los resultados del subestudio, no se vieron efectos negativos en los criterios de valoración de eficacia y seguridad principales, con adaptaciones ocasionales de los intervalos de inyección.

2 RESULTADOS

2.1 PACIENTES DEL ESTUDIO

2.1.1 SITUACIÓN DEL ESTUDIO

Tabla 43 - Situación de los pacientes - Población del subestudio aleatorizada

	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=56)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=54)
Aleatorizados y tratados	56 (100%)	54 (100%)
Periodo comparativo de pautas de 3 meses completado	55 (98,2%)	54 (100%)
Interrumpieron permanentemente el MI durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses	1 (1,8%)	0
Petición de pacientes de suspensión del tratamiento	1 (1,8%)	0
Razones para interrumpir el tratamiento durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses		
Acontecimiento adverso	0	0
Falta de eficacia	0	0
Bajo cumplimiento al protocolo	0	0
Otras razones	1 (1,8%)	0
Estado en el último contacto del estudio de pacientes que interrumpieron permanentemente el tratamiento durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses		
Vivos	1 (1,8%)	0

Muertos

0

0

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

Tabla 44 - Poblaciones de análisis del subestudio

	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos	Todos
Población del subestudio aleatorizada	56 (100%)	54 (100%)	110 (100%)
Poblaciones del subestudio de eficacia			
Intención de tratar modificada (mITT)	55 (98,2%)	54 (100%)	109 (99,1%)
Completaron el subestudio	55 (98,2%)	54 (100%)	109 (99,1%)
Población del subestudio de seguridad	56	54	110

Nota: los pacientes están tabulados de acuerdo con su tratamiento asignado aleatoriamente.

2.1.2 Características demográficas e iniciales

5 Tabla 45 - Características demográficas y de pacientes al inicio - Población del subestudio aleatorizada

	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=56)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=54)	Todos (N=110)
Edad (años)			
Número	56	54	110
Media (SD)	61,0 (7,4)	58,9 (9,6)	60,0 (8,6)
Mediana	61,0	61,0	61,0
Min : Máx	40 : 77	28 : 74	28 : 77
Grupo de edad (años) [n(%)]			
Número	56	54	110
<65	36 (64,3%)	39 (72,2%)	75 (68,2%)
[65-75]	18 (32,1%)	15 (27,8%)	33 (30,0%)
≥ 75	2 (3,6%)	0	2 (1,8%)
Género [n (%)]			
Número	56	54	110
Hombre	24 (42,9%)	25 (46,3%)	49 (44,5%)

Mujer	32 (57,1%)	29 (53,7%)	61 (55,5%)
Raza [n (%)]			
Número	56	54	110
Caucásica/Blanca	51 (91,1%)	52 (96,3%)	103 (93,6%)
Negra	5 (8,9%)	1 (1,9%)	6 (5,5%)
Asiática/Oriental	0	1 (1,9%)	1 (0,9%)
Otra	0	0	0
Etnicidad [n (%)]			
Número	56	54	110
Hispana	4 (7,1%)	4 (7,4%)	8 (7,3%)
No Hispana	52 (92,9%)	50 (92,6%)	102 (92,7%)
Región del mundo [n (%)]			
Número	56	54	110
América del Norte	20 (35,7%)	15 (27,8%)	35 (31,8%)
Europa Occidental	3 (5,4%)	3 (5,6%)	6 (5,5%)
Europa Oriental	29 (51,8%)	30 (55,6%)	59 (53,6%)
Resto del mundo	4 (7,1%)	6 (11,1%)	10 (9,1%)
La edad se evalúa al inicio del estudio principal.			

Tabla 46 - Datos de eficacia iniciales (mes 6) relacionados con la hora de la inyección - Población del subestudio aleatorizada

	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos	Todos
	(N=56)	(N=54)	(N=110)
Tiempo de inyección promedio desde la inyección previa (horas)			
Número	56	53	109
Media (SD)	24,05 (0,49)	24,00 (0,10)	24,02 (0,35)
Mediana	24,00	24,00	24,00
Q1 : Q3	24,00 : 24,01	24,00 : 24,02	24,00 : 24,01
Min : Máx	23,7 : 27,6	23,7 : 24,2	23,7 : 27,6

Tiempo de inyección promedio desde la inyección de referencia (horas)

Número	56	53	109
Media (SD)	24,03 (0,60)	24,20 (0,63)	24,11 (0,62)
Mediana	24,00	24,00	24,00
Q1 : Q3	23,93 : 24,25	23,95 : 24,68	23,94 : 24,44
Min : Máx	21,5 : 26,3	22,2 : 25,6	21,5 : 26,3

Promedio: valor medio del intervalo a lo largo de al menos 3 intervalos de tiempo durante los últimos 7 días que preceden al mes 6.

2.1.3 Medida del cumplimiento al tratamiento

Tabla 47 - Cumplimiento - Cumplimiento de la pauta posológica durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Porcentaje de inyecciones (tiempo desde la inyección previa) por categoría de intervalo de administración - Población del subestudio de seguridad

5

% de inyecciones por paciente	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=56)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=54)
<21,5 horas o >26,5 horas		
Número	55	52
Media (SD)	23,02 (26,62)	3,85 (10,97)
Mediana	16,67	0,00
Q1 : Q3	0,00 : 36,36	0,00 : 0,00
Min : Máx	0,0 : 100,0	0,0 : 46,2
[23 - 25] horas		
Número	55	52
Media (SD)	63,44 (26,60)	87,96 (22,01)
Mediana	66,67	100,00
Q1 : Q3	41,67 : 83,33	83,33 : 100,00
Min : Máx	0,0 : 100,0	16,7 : 100,0
[21,5 - 23[horas o]25 - 26,5] horas		
Número	55	52
Media (SD)	13,54 (15,23)	8,19 (16,11)
Mediana	8,33	0,00
Q1 : Q3	0,00 : 25,00	0,00 : 8,71
Min : Máx	0,0 : 58,3	0,0 : 66,7

Nota: El porcentaje de inyecciones (tiempo desde la inyección previa) en cada categoría de intervalo de administración se calcula para cada paciente usando todos los intervalos obtenidos durante los últimos 7 días antes de las visitas del Mes 7,5 y Mes 9.

Nota: Solo se consideran para esta tabla los pacientes con al menos 3 intervalos de tiempo durante los últimos 7

días antes de las visitas del Mes 7,5 o Mes 9.

Tabla 48 - Cumplimiento - Número de pacientes para los que menos de 20% de las inyecciones están fuera de la ventana de tiempo de 23 a 25 horas desde la hora de inyección previa - Población del subestudio de seguridad

	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=56)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=54)
Pacientes para los que menos de 20% de las inyecciones están fuera de la ventana de tiempo de 23 a 25 horas desde la hora de inyección previa.	19/55 (34,5%)	41/52 (78,8%)
Nota: El porcentaje de inyecciones (tiempo desde la inyección previa) se calcula usando todos los intervalos obtenidos durante los valores de los últimos 7 días antes de las visitas del Mes 7,5 y Mes 9.		
Nota: Solo se consideran para esta tabla los pacientes con al menos 3 intervalos de tiempo durante los últimos 7 días antes de las visitas del mes 7,5 o mes 9.		

5 Tabla 49 - Cumplimiento - Cumplimiento de la pauta posológica durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Porcentaje de inyecciones (tiempo desde la inyección de referencia) por categoría de intervalo de administración - Población del subestudio de seguridad

% de inyecciones por paciente	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=56)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=54)
<21,5 horas o >26,5 horas		
Número	55	52
Media (SD)	17,27 (19,25)	0,82 (3,05)
Mediana	14,29	0,00
Q1 : Q3	0,00 : 28,57	0,00 : 0,00
Min : Máx	0,0 : 64,3	0,0 : 14,3
[23 - 25] horas		
Número	55	52
Media (SD)	64,96 (25,45)	83,52 (25,22)
Mediana	71,43	100,00
Q1 : Q3	50,00 : 85,71	75,65 : 100,00
Min : Máx	0,0 : 100,0	0,0 : 100,0
[21,5 - 23[horas o]25 - 26,5] horas		
Número	55	52
Media (SD)	17,77 (19,40)	15,65 (24,67)
Mediana	14,29	0,00
Q1 : Q3	0,00 : 28,57	0,00 : 21,43
Min : Máx	0,0 : 78,6	0,0 : 100,0

Nota: El porcentaje de Inyecciones (tiempo desde la Inyección de referencia elegido al inicio del estudio principal) en cada categoría de intervalo de administración se calcula para cada paciente usando todos los intervalos obtenidos durante los últimos 7 días antes de las visitas del Mes 7,5 y Mes 9.

Nota: Solo se consideran para esta tabla los pacientes con al menos 3 intervalos de tiempo durante los valores de los últimos 7 días antes de las visitas del Mes 7,5 o Mes 9.

2.2 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

2.2.1 Criterio de valoración de eficacia principal

5 Tabla 50 - Análisis de eficacia principal - Cambio medio en la HbA1c (%) desde el valor inicial (mes 6) al valor final del mes 9 usando el procedimiento de LOCF - población del subestudio mITT

HbA1c (%)	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=55)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=54)
Valor inicial (mes 6)		
Número	55	52
Media (SD)	7,21 (0,91)	7,17 (0,88)
Mediana	7,10	7,00
Min : Máx	5,7 : 10,6	5,7 : 9,4
Valor final al mes 9 (LOCF)		
Número	55	52
Media (SD)	7,25 (0,96)	7,12 (0,96)
Mediana	7,10	6,80
Min : Máx	5,5 : 9,9	5,8 : 10,7
Cambio desde el valor inicial al final del mes 9 (LOCF)		
Número	55	52
Media (SD)	0,03 (0,56)	-0,05 (0,72)
Mediana	0,00	0,00
Min : Máx	-1,4 : 1,4	-2,8 : 1,8
Media de MC (SE) ^a	0,22 (0,111)	0,14 (0,121)
95% CI	(-0,006 a 0,436)	(-0,099 a 0,380)
Diferencia media de MC (SE) frente a HOE901-U300		
Intervalos de administración fijos ^a	0,07 (0,123)	
95% CI	(-0,169 a 0,318)	
LOCF = Última observación considerada.		

^a Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con pauta posológica y país como efectos fijos, y valor inicial de HbA1c como una covariable.

En la Figura 9 se describe la HbA1c media (%) por visita durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio mITT.

2.2.2 Criterios de valoración secundarios

5 2.2.2.1 Glucosa plasmática en ayunas

Tabla 51 - Cambio medio en la FPG (mmol/l) desde el valor inicial (mes 6) hasta el valor final del mes 9 usando el procedimiento de LOCF – Población del subestudio mITT

FPG (mmol/l)	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=55)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=54)
Valor inicial (mes 6)		
Número	54	51
Media (SD)	7,33 (2,09)	6,78 (2,58)
Mediana	7,20	6,50
Min : Máx	2,4 : 11,4	2,5 : 15,3
Valor final al mes 9 (LOCF)		
Número	54	51
Media (SD)	7,61 (2,38)	7,07 (3,06)
Mediana	7,25	6,60
Min : Máx	3,7 : 14,0	3,0 : 20,6
Cambio desde el valor inicial al final del mes 9 (LOCF)		
Número	54	51
Media (SD)	0,28 (2,46)	0,29 (2,31)
Mediana	0,45	0,20
Min : Máx	-5,0 : 7,7	-5,8 : 9,1
Media de MC (SE) ^a	1,40 (0,391)	1,18 (0,419)
95% CI	(0,624 a 2,177)	(0,350 a 2,015)
Diferencia media de MC (SE) frente a HOE901-U300		
Intervalos de administración fijos ^a	0,22 (0,429)	
95% CI	(-0,634 a 1,070)	

FPG = Glucosa plasmática en ayunas.

LOCF = Última observación considerada.

^a Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con pauta posológica y país como efectos fijos, y valor inicial de FPG como una covariable.

2.2.2.2 Dosis de insulina basal y en las comidas

La dosis media diaria (U) de insulina basal (glargina) y en las comidas por visita durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - población del subestudio mITT se describe en la Figura 10.

2.3 EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

5 2.3.1 Extensión de la exposición

Tabla 52 - Exposición al producto en investigación durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio de seguridad

	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=56)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=54)
Exposición acumulada al tratamiento del subestudio de 3 meses (años paciente)	13,82	13,38
Duración del tratamiento del subestudio de 3 meses (días)		
Número	55	53
Media (SD)	91,8 (4,9)	92,2 (6,2)
Mediana	92,0	92,0
Min : Máx	77 : 112	83 : 126
Duración del tratamiento del subestudio de 3 meses por categoría [n(%)]		
Duración faltante	1 (1,8%)	1 (1,9%)
hasta 6 semanas	0	0
>6 a 12 semanas	2 (3,6%)	3 (5,6%)
>12 semanas	53 (94,6%)	50 (92,6%)
Duración acumulada del tratamiento del subestudio de 3 meses por categoría [n(%)]		
Duración faltante	1 (1,8%)	1 (1,9%)
≥ 1 día	55 (98,2%)	53 (98,1%)
>6 semanas	55 (98,2%)	53 (98,1%)
>12 semanas	53 (94,6%)	50 (92,6%)

2.3.2 Hipoglucemia

10 Tabla 53 - Número (%) de pacientes con al menos un acontecimiento de hipoglucemia durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio de seguridad

Tipo de acontecimiento de hipoglucemia n(%)	Todas las hipoglucemias		Hipoglucemia nocturna (00:00-05:59)	
	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=56)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=54)	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=56)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=54)

Cualquier acontecimiento de hipoglucemia	32 (57,1%)	36 (66,7%)	15 (26,8%)	13 (24,1%)
Hipoglucemia grave	0	1 (1,9%)	0	1 (1,9%)
Hipoglucemia sintomática comprobada				
≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)	18 (32,1%)	23 (42,6%)	11 (19,6%)	9 (16,7%)
< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)	11 (19,6%)	12 (22,2%)	3 (5,4%)	6 (11,1%)
Hipoglucemia asintomática				
≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)	22 (39,3%)	24 (44,4%)	3 (5,4%)	6 (11,1%)
< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)	2 (3,6%)	6 (11,1%)	1 (1,8%)	1 (1,9%)
Hipoglucemia sintomática probable	1 (1,8%)	0	0	0
Hipoglucemia relativa				
> 3,9 mmol/l (70 mg/dl)	3 (5,4%)	0	1 (1,8%)	0
Hipoglucemia grave y/o confirmada ^a				
≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)	31 (55,4%)	36 (66,7%)	14 (25,0%)	13 (24,1%)
< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)	13 (23,2%)	16 (29,6%)	4 (7,1%)	8 (14,8%)

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

^a Hipoglucemia grave y/o confirmada = grave y/o confirmada por glucosa plasmática ≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl) (resp. < 3,0 mmol/l (54 mg/dl)).

Nota: Todos los acontecimientos de hipoglucemia en los que falta el tiempo se cuentan en la columna "Todas las hipoglucemias", pero no se clasifican como "nocturnos" o "diurnos")

2.3.3 Acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento

Tabla 54 - Acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio de seguridad

	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos
n (%)	(N=56)	(N=54)
Pacientes con cualquier AADT	15 (26,8%)	15 (27,8%)
Pacientes con cualquier AAG emergente durante el tratamiento	4 (7,1%)	5 (9,3%)
Pacientes con cualquier AADT que conduce a la muerte	0	0
Pacientes con cualquier AADT que conduce a la interrupción permanente del tratamiento	0	0

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, AAG: Acontecimiento adverso grave.

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

Tabla 55 - Número (%) de pacientes con AADT por acontecimientos por SOC primario, HLG, HLT y PT durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio de seguridad

CLASIFICACIÓN PRIMARIA DE GRUPOS Y SISTEMAS

HLGT: Término agrupado del nivel alto HLT: Término del nivel alto Término preferente n(%)	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=56)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=54)
Cualquier clase	15 (26,8%)	15 (27,8%)
INFECCIONES E INFESTACIONES	7 (12,5%)	4 (7,4%)
HLGT: Trastornos infecciosos bacterianos	2 (3,6%)	0
HLT: Infecciones bacterianas NEC	1 (1,8%)	0
Conjuntivitis bacteriana	1 (1,8%)	0
HLT: Infecciones estafilocócicas	1 (1,8%)	0
Infección estafilocócica	1 (1,8%)	0
HLGT: Infecciones - patógeno no especificado	6 (10,7%)	3 (5,6%)
HLT: Infecciones abdominales y gastrointestinales	0	1 (1,9%)
Gastroenteritis	0	1 (1,9%)
HLT: Infecciones óseas y articulares	1 (1,8%)	0
Osteomielitis	1 (1,8%)	0
HLT: Infecciones NEC	2 (3,6%)	0
Infección localizada	1 (1,8%)	0
Infección de herida postoperatoria	1 (1,8%)	0
HLT: Infecciones pulmonares y del aparato respiratorio inferior	1 (1,8%)	0
Bronquitis	1 (1,8%)	0
HLT: Infecciones del aparato respiratorio superior	2 (3,6%)	2 (3,7%)
Nasofaringitis	2 (3,6%)	1 (1,9%)
Infección del aparato respiratorio superior	0	1 (1,9%)
HLGT: Trastornos víricos infecciosos	1 (1,8%)	1 (1,9%)
HLT: Infecciones por virus gripe	1 (1,8%)	0
Gripe	1 (1,8%)	0
HLT: Infecciones víricas NEC	0	1 (1,9%)
Gastroenteritis vírica	0	1 (1,9%)

ES 2 709 339 T3

NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y NO ESPECIFICADAS (INCL. QUISTES Y PÓLIPOS)	0		1	(1,9%)
HLGT: Neoplasias benignas del sistema reproductor femenino	0		1	(1,9%)
HLT: Neoplasia benigna uterina	0		1	(1,9%)
Leiomioma uterino	0		1	(1,9%)
HLGT: Neoplasias del sistema reproductor femenino malignas y no especificadas	0		1	(1,9%)
HLT: Neoplasias endometriales malignas	0		1	(1,9%)
Cáncer de endometrio	0		1	(1,9%)
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICIÓN	1	(1,8%)	0	
HLGT: Trastornos del metabolismo de la glucosa (incl. diabetes mellitus)	1	(1,8%)	0	
HLT: Afecciones hiperglucémicas NEC	1	(1,8%)	0	
Hiperglucemia	1	(1,8%)	0	
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	1	(1,8%)	1	(1,9%)
HLGT: Cefaleas	1	(1,8%)	0	
HLT: Cefaleas NEC	1	(1,8%)	0	
Cefalea	1	(1,8%)	0	
HLGT: Trastornos neurológicos NEC	1	(1,8%)	1	(1,9%)
HLT: Trastornos del sistema nervioso NEC	1	(1,8%)	0	
Trastornos del sistema nervioso	1	(1,8%)	0	
HLT: Signos y síntomas neurológicos NEC	1	(1,8%)	1	(1,9%)
Mareo	1	(1,8%)	1	(1,9%)
TRASTORNOS OCULARES	0		1	(1,9%)
HLGT: Infecciones, irritaciones e inflamaciones oculares	0		1	(1,9%)
HLT: Infecciones, irritaciones e inflamaciones de párpados, pestañas y lacrimal	0		1	(1,9%)
Quiste en el párpado	0		1	(1,9%)
TRASTORNOS CARDÍACOS	2	(3,6%)	0	
HLGT: Signos y síntomas de trastorno cardíaco	1	(1,8%)	0	
HLT: Signos y síntomas cardíacos NEC	1	(1,8%)	0	
Palpitaciones	1	(1,8%)	0	
HLGT: Trastornos arteriales coronarios	2	(3,6%)	0	
HLT: Trastornos arteriales coronarios NEC	1	(1,8%)	0	
Enfermedad arterial coronaria	1	(1,8%)	0	

ES 2 709 339 T3

HLT: Trastornos arteriales coronarios isquémicos	1	(1,8%)	0	
Angina de pecho	1	(1,8%)	0	
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	3	(5,4%)	2	(3,7%)
HLGT: Trastornos bronquiales (excl. neoplasias)	0		1	(1,9%)
HLT: Broncoespasmo y obstrucción	0		1	(1,9%)
Asma	0		1	(1,9%)
HLGT: Trastornos respiratorios NEC	3	(5,4%)	0	
HLT: Anomalías de la respiración	1	(1,8%)	0	
Síndrome de apnea del sueño	1	(1,8%)	0	
HLT: Tos y síntomas asociados	2	(3,6%)	0	
Tos	2	(3,6%)	0	
HLT: Signos y síntomas del aparato respiratorio superior	1	(1,8%)	0	
Dolor orofaríngeo	1	(1,8%)	0	
HLGT: Trastornos del aparato respiratorio superior (excl. Infecciones)	0		1	(1,9%)
HLT: Congestión nasal e inflamaciones	0		1	(1,9%)
Congestión nasal	0		1	(1,9%)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	3	(5,4%)	3	(5,6%)
HLGT: Neoplasias benignas gastrointestinales	1	(1,8%)	0	
HLT: Neoplasias benignas gastrointestinales (excl. cavidad oral)	1	(1,8%)	0	
Pólipo del intestino grueso	1	(1,8%)	0	
HLGT: Afecciones de la motilidad gastrointestinal y defecación	0		3	(5,6%)
HLT: Diarrea (excl. infecciosa)	0		3	(5,6%)
Diarrea	0		3	(5,6%)
HLGT: Signos y síntomas gastrointestinales	2	(3,6%)	0	
HLT: Síntomas de náuseas y vómitos	2	(3,6%)	0	
Náuseas	1	(1,8%)	0	
Vómitos	1	(1,8%)	0	
TRASTORNOS HEPATOBILIARES	0		1	(1,9%)
HLGT: Trastornos de conductos biliares	0		1	(1,9%)
HLT: Trastornos obstructivos de conductos biliares (excl. neoplasias)	0		1	(1,9%)
Piedra en el conducto biliar	0		1	(1,9%)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	4	(7,1%)	3	(5,6%)

ES 2 709 339 T3

HLGT: Trastornos de las articulaciones	2	(3,6%)	1	(1,9%)
HLT: Osteoartropatías	2	(3,6%)	0	
Osteoartritis	1	(1,8%)	0	
Osteoartritis espinal	1	(1,8%)	0	
HLT: Espondiloartropatías	0		1	(1,9%)
Espondilitis	0		1	(1,9%)
HLGT: Deformidades musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo (incl. trastornos de discos intervertebrales)	0		1	(1,9%)
HLT: Trastornos de discos intervertebrales NEC	0		1	(1,9%)
Protrusión de disco intervertebral	0		1	(1,9%)
HLGT: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo NEC	2	(3,6%)	0	
HLT: Dolor y malestar musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2	(3,6%)	0	
Dolor musculoesquelético	1	(1,8%)	0	
Dolor en la extremidad	1	(1,8%)	0	
HLGT: Trastornos sinoviales y de la bursa	0		1	(1,9%)
HLT: Trastornos sinoviales	0		1	(1,9%)
Quiste sinovial	0		1	(1,9%)
TRASTORNOS DE MAMA Y DEL SISTEMA REPRODUCTOR	0		1	(1,9%)
HLGT: Menopausia y afecciones relacionadas	0		1	(1,9%)
HLT: Efectos de la menopausia en el aparato genitourinario	0		1	(1,9%)
Hemorragia postmenopáusica	0		1	(1,9%)
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE LA ADMINISTRACIÓN	1	(1,8%)	0	
HLGT: Trastornos del sistema general NEC	1	(1,8%)	0	
HLT: Edema NEC	1	(1,8%)	0	
Edema periférico	1	(1,8%)	0	
INVESTIGACIONES	0		1	(1,9%)
HLGT: Análisis de orina e investigaciones renales y del aparato urinario	0		1	(1,9%)
HLT: Análisis de la función renal	0		1	(1,9%)
Creatinina aumentada en sangre	0		1	(1,9%)
LESIONES TRAUMÁTICAS, ENVENENAMIENTOS Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS	3	(5,4%)	3	(5,6%)
HLGT: Lesiones óseas y articulares	0		1	(1,9%)
HLT: Fracturas y dislocaciones de miembros superiores	0		1	(1,9%)

Fractura de húmero	0	1	(1,9%)
HLGT: Exposiciones, lesiones por sustancias químicas y envenenamiento	0	1	(1,9%)
HLT: Envenenamiento y toxicidad	0	1	(1,9%)
Toxicidad a diferentes agentes	0	1	(1,9%)
HLGT: Lesiones NEC	1	0	(1,8%)
HLT: Lesiones de músculos tendones y ligamentos	1	0	(1,8%)
Esguince del ligamento	1	0	(1,8%)
HLGT: Lesiones y complicaciones relacionadas con el procedimiento NEC	2	1	(3,6%) (1,9%)
HLT: Complicaciones gastrointestinales y hepatobiliares del procedimiento	0	1	(1,9%)
Dehiscencia de la herida abdominal	0	1	(1,9%)
HLT: Complicaciones del procedimiento no específicas de sitio	2	0	(3,6%)
Dolor durante el procedimiento	2	0	(3,6%)

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, SOC: Clasificación de grupos y sistemas, HLGT: Término agrupado del nivel alto, HLT: Término del nivel alto, PT: Término preferente. MedDRA 16.0

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

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

2.3.4 Acontecimientos adversos graves emergentes durante el tratamiento

Tabla 56 - Número (%) de pacientes con AAG emergentes durante el tratamiento por SOC primario, HLGT, HLT y PT, durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio de seguridad

CLASIFICACIÓN PRIMARIA DE GRUPOS Y SISTEMAS

HLGT: Término agrupado del nivel alto HLT: Término del nivel alto Término preferente n(%)	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=56)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=54)
Cualquier clase	4 (7,1%)	5 (9,3%)
INFECCIONES E INFESTACIONES	2 (3,6%)	0
HLGT: Infecciones - patógeno no especificado	2 (3,6%)	0
HLT: Infecciones óseas y articulares	1 (1,8%)	0
Osteomielitis	1 (1,8%)	0
HLT: Infecciones NEC	1 (1,8%)	0
Infección de herida posoperatoria	1 (1,8%)	0
NEOPLASIAS BENIGNAS, MALIGNAS Y NO ESPECIFICADAS (INCL. QUISTES Y PÓLIPOS)	0	1 (1,9%)
HLGT: Neoplasias benignas del sistema reproductor femenino	0	1 (1,9%)

ES 2 709 339 T3

HLT: Neoplasia benigna uterina	0	1	(1,9%)
Leiomoma uterino	0	1	(1,9%)
HLGT: Neoplasias del sistema reproductor femenino malignas y no especificadas	0	1	(1,9%)
HLT: Neoplasias endometriales malignas	0	1	(1,9%)
Cáncer de endometrio	0	1	(1,9%)
 TRASTORNOS CARDÍACOS	1	(1,8%)	0
HLGT: Trastornos arteriales coronarios	1	(1,8%)	0
HLT: Trastornos arteriales coronarios NEC	1	(1,8%)	0
Enfermedad arterial coronaria	1	(1,8%)	0
 TRASTORNOS RESPIRATORIOS. TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	0	1	(1,9%)
HLGT: Trastornos bronquiales (excl. neoplasias)	0	1	(1,9%)
HLT: Broncoespasmo y obstrucción	0	1	(1,9%)
Asma	0	1	(1,9%)
 TRASTORNOS HEPATOBILIARES	0	1	(1,9%)
HLGT: Trastornos de conductos biliares	0	1	(1,9%)
HLT: Trastornos obstructivos de conductos biliares (excl. neoplasias)	0	1	(1,9%)
Piedra en conducto biliar	0	1	(1,9%)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	0	2	(3,7%)
HLGT: Trastornos de las articulaciones	0	1	(1,9%)
HLT: Espondiloartropatías	0	1	(1,9%)
Espondilitis	0	1	(1,9%)
HLGT: Trastornos sinoviales y de la bursa	0	1	(1,9%)
HLT: Trastornos sinoviales	0	1	(1,9%)
Quiste sinovial	0	1	(1,9%)
 TRASTORNOS DE MAMA Y DEL SISTEMA REPRODUCTOR	0	1	(1,9%)
HLGT: Menopausia y afecciones relacionadas	0	1	(1,9%)
HLT: Efectos de la menopausia en el aparato genitourinario	0	1	(1,9%)
Hemorragia postmenopáusica	0	1	(1,9%)

LESIONES TRAUMÁTICAS, ENVENENAMIENTOS Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS	1	(1,8%)	2	(3,7%)
---	---	--------	---	--------

HLGT: Lesiones óseas y articulares	0		1	(1,9%)
------------------------------------	---	--	---	--------

HLT: Fracturas y dislocaciones de miembros superiores	0		1	(1,9%)
---	---	--	---	--------

Fractura de húmero	0		1	(1,9%)
--------------------	---	--	---	--------

HLGT: Lesiones y complicaciones relacionadas con el procedimiento NEC	1	(1,8%)	1	(1,9%)
---	---	--------	---	--------

HLT: Complicaciones gastrointestinales y hepatobiliares del procedimiento	0		1	(1,9%)
---	---	--	---	--------

Dehiscencia de herida abdominal	0		1	(1,9%)
---------------------------------	---	--	---	--------

HLT: Complicaciones del procedimiento no específicas del sitio	1	(1,8%)	0	
--	---	--------	---	--

Dolor durante el procedimiento	1	(1,8%)	0	
--------------------------------	---	--------	---	--

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, SOC: Clasificación de grupos y sistemas, HLGT: Término agrupado del nivel alto, HLT: Término del nivel alto, PT: Término preferente. MedDRA 16.0.

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un AAG emergente durante el tratamiento.

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

2.3.5 Acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento que conducen a la retirada

Tabla 57 - Número (%) de pacientes con AADT que conducen a la interrupción permanente del tratamiento por SOC primario, HLGT, HLT y PT durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio de seguridad

Sin datos

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, SOC: Clasificación de grupos y sistemas, HLGT: Término agrupado del nivel alto, HLT: Término del nivel alto, PT: Término preferente.

MedDRA 16.0.

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

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

2.3.6 Otros acontecimientos adversos significativos emergentes durante el tratamiento

2.3.6.1 Reacciones en el sitio de inyección

Tabla 58 - Número (%) de pacientes que sufren al menos un AADT por Consultas Estandarizadas MedDRA relevantes y Término Preferente - Reacciones en el sitio de inyección durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio de seguridad

Sin datos

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, PT: Término preferente.

MedDRA16.0

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un AADT de reacción en el sitio de inyección.

Nota: Tabla clasificada por frecuencia decreciente de PT en pauta de intervalos de administración adaptables de

HOE901-U300.

2.3.6.2 Reacciones de hipersensibilidad

Tabla 59 - Número (%) de pacientes que sufren al menos un AADT por Consultas Estandarizadas MedDRA relevantes y Término Preferente - Reacciones de hipersensibilidad durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio de seguridad

	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos
Término preferente	(N=56)	(N=54)
Cualquier reacción de hipersensibilidad	0	1 (1,9%)
Asma	0	1 (1,9%)

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, PT: Término preferente.

MedDRA 16.0

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un AADT de reacción de hipersensibilidad.

Nota: Tabla clasificada por frecuencia decreciente de PT en pauta de intervalos de administración adaptables de HOE901-U300.

Ejemplo 4: Estudio controlado, de 16 semanas, aleatorizado, de etiqueta abierta, que compara la eficacia y seguridad de una nueva formulación de insulina glargina frente a Lantus en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1

Fase del desarrollo: 2

Objetivos:

Objetivo primario: Comparar el control de glucosa durante el tratamiento con una nueva formulación de insulina glargina (HOE901-U300) y Lantus en pacientes adultos con diabetes mellitus de tipo 1.

Objetivos secundarios:

- Comparar HOE901-U300 y Lantus administrados por la mañana o por la tarde, en relación a los datos de control continuo de glucosa (CCG): exposición de glucosa diurna; estabilidad de glucosa diurna medida por la tasa de cambio en la mediana de la curva; variabilidad de la glucosa diurna medida por amplitud intercuartílica (IQR); media y variación en los perfiles de glucosa
- Comparar HOE901-U300 y Lantus en relación con la glucohemoglobina A1c (HbA1c), glucosa plasmática automedida (glucosa plasmática en ayunas, antes de la inyección del fármaco del estudio, perfiles de 7 puntos)
- Comparar la incidencia y frecuencia de episodios hipoglucémicos clasificados como se define por los criterios de ADA, tanto sintomáticos, confirmados por la glucosa plasmática de ≥ 70 mg/dl y detectados por el CCG
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de HOE901-U300

Metodología: Estudio en fase 2 multicéntrico, de etiqueta abierta, aleatorizado, de grupos paralelos de 4 brazos, comparativo, que compara HOE901-U300 y Lantus en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1. Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir insulina basal una vez al día (HOE901-U300 o Lantus) y a la secuencia del momento de inyección durante el periodo de estudio A y el periodo de estudio B (por la mañana y después por la tarde, o por la tarde y después por la mañana) con una relación 1:1:1:1. Para este estudio exploratorio no se llevó a cabo cálculo formal del tamaño de la muestra.

Número de pacientes: planeados 56, aleatorizados 59, tratados 59, Evaluados: eficacia 59, seguridad 59

Diagnóstico y criterios para la inclusión: Criterios de inclusión: Pacientes con diabetes mellitus de tipo 1; autorización por escrito firmada. Criterios clave de exclusión: Edad <18 años y >70 años; HbA1c $>9\%$ en el cribado; menos de 1 año tratado con insulina basal más en las comidas; Pacientes que reciben $>0,5$ U/kg de peso corporal de insulina basal y pacientes sin una dosis estable de insulina ($\pm 20\%$ de la dosis de insulina basal total) en los últimos 30 días

antes de la visita de cribado; Hospitalización por cetoacidosis diabética o historial de hipoglucemia grave (que requiere la ayuda de una 3ª parte) en los últimos 6 meses antes de la asignación aleatoria.

Tratamientos del estudio

Medicamentos en investigación: Fármaco ensayado: HOE901-U300; Fármaco de control: Lantus

- 5 Formulaciones: HOE901-U300 se suministró como disolución de insulina glargina 300 U/ml para inyección subcutánea (SC) en cartuchos de 3 ml. Lantus se suministró como disolución de insulina glargina para inyección SC de 100 U/ml en viales de 10 ml.

Vía de administración: inyección SC

- 10 La inyección de HOE901-U300 fue mediante la jeringa de insulina de aguja corta con escala de medias unidades BD Ultra-Fine™ disponible en el comercio. La inyección de Lantus debía hacerse con jeringas de insulina BD disponibles en el comercio:

- para dosis de insulina glargina de 1-30 U: jeringa de insulina de aguja corta con escala de medias unidades BD Ultra-Fine™ [8 mm (5/16") x 31 G];
 - para dosis de insulina glargina >30 U: jeringa de insulina de aguja corta con escala de unidades enteras BD Ultra-Fine™ [8 mm (5/16") x 31 G].
- 15

Pauta posológica: Inyección una vez al día por la mañana o por la tarde durante 8 semanas durante el Período A, después por la tarde o por la mañana respectivamente durante otras 8 semanas durante el Período B, de acuerdo con la asignación aleatoria.

- 20 Dosis inicial: Pacientes tratados con Lantus o NPH una vez al día o insulina detemir una vez al día antes de la visita inicial: la dosis diaria (U) de HOE901-U300 o Lantus era igual a la dosis de insulina basal diaria del día previo a la visita inicial. Pacientes tratados más de una vez al día con NPH o insulina detemir antes de la visita inicial: 80% de la dosis de NPH o insulina detemir diaria total (= dosis diaria total reducida en 20%) el día previo a la visita inicial.

- 25 Dosis durante el estudio: La administración de insulina glargina dada como HOE901-U300 o Lantus se hizo basándose en los niveles de glucosa plasmática en ayunas, antes del desayuno, automedida (intervalo diana 80-130 mg/dl; 4,4-7,2 mmol/l), y teniendo en cuenta también la presencia de hipoglucemia. Los incrementos de dosis mínimos para la insulina basal tenían que ser de 1,5 U.

Número de lote: HOE901 - U300: C1011129; Lantus: suministrado por farmacias locales.

Medicamentos que no están en investigación: Análogo de insulina (glulisina, aspart o lispro) en las comidas de acción corta (bolo).

- 30 Los pacientes en ambos grupos de tratamiento continuaban con su análogo de insulina en las comidas durante el estudio.

- 35 Las dosis de insulina en las comidas debían ajustarse basándose en los datos de SMPG, incluyendo los resultados de glucosa plasmática postprandial 2 horas y el contenido de hidratos de carbono de la comida para optimizar el control glucémico. El intervalo diana para la glucosa plasmática postprandial 2 horas era <160 mg/dl (8,3 mmol/l). La dosis de insulina de bolo se podía reducir al aumentar la dosis de insulina basal.

Duración del tratamiento: Hasta 16 semanas (8 semanas durante el Período A y 8 semanas durante el Período B)

Duración de la observación:

- Cribado de hasta 4 semanas (incluyendo un período de entrenamiento de CCG de 2 semanas);
 - Período de tratamiento comparativo de eficacia y seguridad de 2x8 semanas;
 - Período de seguimiento de seguridad después de tratamiento de 4 semanas después de completarse el estudio o interrupción permanente del tratamiento del estudio.
- 40

En total, la duración máxima del estudio era hasta 24 semanas por paciente

Criterios para la evaluación:

Eficacia

- 45 Criterio de valoración de eficacia principal: Porcentaje (%) de tiempo en el intervalo glucémico de 80-140 mg/dl (4,4-7,8 mmol/l) durante la semana 7 y 8 dentro del período de tratamiento A y durante la semana 15 y 16 en el período de tratamiento B basado en el CCG.

Criterios de valoración de eficacia secundarios: Porcentaje de tiempo por encima del límite superior/por debajo del límite inferior del intervalo glucémico (% de tiempo en hiperglucemia/hipoglucemia).

- 5 No se presentan los siguientes criterios de valoración de eficacia secundarios en este KRM: exposición de glucosa diurna; estabilidad de glucosa diurna; variabilidad de glucosa diurna; media y variación en perfiles de glucosa; tiempo promedio dentro del intervalo glucémico en las últimas cuatro horas de cada intervalo de administración durante 14 días de uso del CCG en las últimas 2 semanas del período de tratamiento de 8 semanas; AUC hiperglucémica (área por debajo del perfil de CCG y por encima del límite superior del intervalo glucémico dividido entre el período de tiempo total); y AUC hipoglucémica (área por encima del perfil de CCG y por debajo del límite inferior del intervalo glucémico dividido entre el período de tiempo total).
- 10 Otros criterios de valoración de eficacia secundarios: dosis de insulina; no se presentan en este KRM: HbA_{1c}, glucosa plasmática en ayunas (FPG), SMPG preinyección, SMPG de 7 puntos.

Seguridad

- 15 Hipoglucemia, aparición de acontecimientos adversos en particular acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento (AADT) y acontecimientos adversos graves (AAG), reacciones en el sitio de inyección y reacciones de hipersensibilidad. La siguiente información no se presentó en KRM: examen físico, otra información de seguridad incluyendo datos de laboratorio clínico, signos vitales, ECG de 12 derivaciones.

Métodos estadísticos:

- 20 El criterio de valoración principal se analizó usando un modelo lineal mixto con tratamiento (HOE901-U300 o Lantus) y período (período de tratamiento A o B) como efectos fijos, y paciente como efecto aleatorio. Se proporcionarán las estimaciones de media ajustada para cada tratamiento con errores estándar, la estimación ajustada de la diferencia media de tratamiento con error estándar y un intervalo de confianza del 95% para la diferencia media de tratamiento. La prueba estadística era prueba de dos lados a un nivel de significancia nominal de 5%. Se usó el mismo modelo para los criterios de valoración de eficacia secundarios: % de tiempo en hiperglucemia/hipoglucemia, exposición de glucosa diurna, estabilidad de glucosa diurna y variabilidad de glucosa diurna. Otros criterios de valoración de
- 25 eficacia eran descriptivos. Los parámetros relacionados con el CCG se analizaron basándose en la población del CCG, los parámetros que no son del CCG se basaron en la población mITT.

Los análisis de seguridad eran descriptivos, basados en la población de seguridad.

Sumario:

Características de la población:

- 30 Se asignó aleatoriamente un total de 59 pacientes con diabetes de tipo 1 a 1 de 4 grupos: inyección de HOE901-U300 por la mañana en el Período A seguido de inyección por la tarde en el Período B (n = 15), inyección de HOE901-U300 por la tarde y después por la mañana (n = 15), inyección de Lantus por la mañana y después por la tarde (n = 15), o inyección de Lantus por la tarde y después por la mañana (n = 14). Se expuso un total de 59
- 35 pacientes al MI (población de seguridad) y se incluyeron en las poblaciones mITT y CCG (poblaciones de eficacia). Un paciente (3,3%) en el grupo de HOE901-U300 y 3 pacientes (10,3%) en el grupo de Lantus interrumpieron prematuramente el tratamiento del estudio. Las características demográficas e iniciales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. La edad media de la población del estudio era 44,2 años, 2 pacientes tenían 65 años o más. Todos los pacientes eran caucásicos. El IMC medio al inicio era 27,3 kg/m². La duración media de la diabetes antes de iniciar el estudio era 22,1 años. La mediana de la dosis de la insulina total diaria era 0,565 U/kg de peso corporal. La HbA_{1c} media en el inicio era 7,46%.
- 40

Resultados de eficacia:

- 45 Criterio de valoración de eficacia principal: Durante las últimas 2 semanas de cada período de tratamiento de 8 semanas, cuando la dosis de insulina basal debía mantenerse tan estable como fuera posible, la glucosa plasmática medida por CCG se observó dentro del intervalo glucémico en 31,75% (media de MC) del tiempo en el grupo de HOE901-U300 y en 30,99% (media de MC) del tiempo en el grupo de Lantus. La diferencia media de MC era 0,75% [CI del 95%: -3,614 a 5,124].

- 50 Criterios de valoración de eficacia secundarios: Durante las últimas 2 semanas de cada período de tratamiento de 8 semanas, el porcentaje de tiempo por encima del límite superior del intervalo glucémico de 140 mg/dl (7,8 mmol/l) era comparable entre los grupos de tratamiento (58,24% en el grupo de HOE901-U300 y 57,38% en el grupo de Lantus en la media de MC), y también lo era el porcentaje de tiempo por debajo del límite inferior de 80 mg/dl (4,4 mmol/l) con 10,01% en el grupo de HOE901-U300 y 11,64% en el grupo de Lantus en la media de MC.

La presentación gráfica de la glucosa promedio basada en el CCG por hora del día durante el período de tratamiento entero (Figura 11) sugiere menos fluctuaciones en el grupo de HOE901-U300 que en el grupo de Lantus. El perfil

aparece más plano con HOE901-U300 que con Lantus, incluso más durante el período de inyección por la mañana (Figura 12) que durante el período de inyección por la tarde (Figura 13).

En general, en los grupos de tratamiento de HOE901-U300 y de Lantus, la insulina basal aumentó de forma similar principalmente en las primeras 6 semanas del estudio, y permaneció relativamente estable en lo sucesivo (inicialmente, la dosis media de insulina basal diaria era similar en ambos grupos de tratamiento: HOE901-U300: 24,9 unidades; Lantus: 25,0 unidades; en la semana 16, HOE901-U300: 30,11 unidades; Lantus: 28,22 unidades).

La dosis media diaria de insulina en las comidas era mayor al inicio en el grupo de HOE901-U300 (29,92 unidades) que en el grupo de Lantus (23,69 unidades), pero era comparable en la semana 16 (HOE901-U300: 27,34 unidades; Lantus: 26,31 unidades).

Resultados de seguridad:

Durante el período de tratamiento, los porcentajes de pacientes que sufrían hipoglucemia en general eran comparables para el conjunto y para cada categoría de acontecimiento de hipoglucemia (todas las hipoglucemias) en el grupo de HOE901-U300 y el grupo de Lantus. Sistemáticamente, se observó similitud en el informe de hipoglucemia entre los siguientes subgrupos:

- los grupos de inyección por la mañana y por la tarde dentro del grupo de HOE901-U300;
- los grupos de inyección por la mañana y por la tarde dentro del grupo de Lantus;
- los grupos de inyección por la mañana de HOE901-U300 y los grupos de inyección por la mañana de Lantus;
- los grupos de inyección por la tarde de HOE901-U300 y los grupos de inyección por la tarde de Lantus;

Los porcentajes de pacientes que sufrían hipoglucemia nocturna eran sistemáticamente menores en el grupo de HOE901-U300 que en el grupo de Lantus, independientemente del momento de la inyección por la mañana o por la tarde. La tendencia numérica favorable en el grupo de HOE901-U300 debe interpretarse con precaución debido al pequeño número de pacientes.

El porcentaje de pacientes con cualquier AADT era mayor en el grupo de HOE901-U300 (24/30 [80,0%]) que en el grupo de Lantus (19/29 [65,5%]). En el grupo de HOE901-U300, un paciente sufrió obstrucción intestinal grave (no relacionada con el MI) y otro paciente interrumpió el tratamiento debido a embarazo. No se informó de muertes durante el estudio. Se observaron AADT asociados con reacciones en el sitio de inyección en 2/30 [6,7%] pacientes del grupo de HOE901-U300, y en 1/29 [3,4%] paciente del grupo de Lantus. No hay problemas en relación con los AADT asociados con la reacción de hipersensibilidad que se produjeron en 4/40 pacientes del grupo de HOE901-U300 y en 1/30 paciente del grupo de Lantus.

Conclusiones:

La glucosa plasmática medida por el CCG se observó dentro del intervalo glucémico diana (80-140 mg/dl o 4,4-7,8 mmol/l) para un porcentaje similar de tiempo durante las 2 últimas semanas de cada uno de los períodos de tratamiento de 8 semanas en el grupo de HOE901-U300 y en el grupo de Lantus. Es de destacar que este intervalo diana era más estrecho comparado con la recomendación de ADA de 70-180 mg/dl (3,9-10,0 mmol/l).

En ambos grupos de tratamiento, el porcentaje de tiempo por encima del límite superior del intervalo glucémico era mayor (57%-58%) que el porcentaje de tiempo por debajo del límite inferior del intervalo diana (10-11%).

En general, el porcentaje de pacientes con al menos un acontecimiento independientemente de la categoría de hipoglucemia, durante el estudio, era comparable en ambos grupos de tratamiento (HOE901-U300, Lantus) y para ambas horas de inyección (por la mañana o por la tarde). La tendencia numérica en favor del grupo de HOE901-U300 para hipoglucemia nocturna debe interpretarse con precaución debido al pequeño número de pacientes.

HOE901-U300 y Lantus, administradas por la mañana o por la tarde, eran bien toleradas durante el período de estudio, y no se observaron problemas de seguridad específicos.

Ejemplo 5: Una nueva insulina U300 en investigación: control de glucosa e hipoglucemia en diabetes de tipo 2 con insulina basal (EDITION II)

Objetivos: Está en desarrollo clínico una nueva insulina U300 en investigación con un perfil PK/PD incluso más plano y más prolongado que la insulina glargina 100 U/ml (U100). El estudio de EDITION II de fase 3 comparaba la eficacia y seguridad de U300 frente a U100 en personas con T2DM usando una pauta de insulina basal en combinación con OAD.

Métodos: En este estudio multicéntrico, de etiqueta abierta, de 6 meses, los participantes se asignaron aleatoriamente (1:1) a U300 o U100 una vez al día por la tarde. La dosis de insulina se ajustó a una glucosa plasmática en ayunas (FPG) diana de 80-100 mg/dl. El criterio de valoración principal era el cambio en la HbA_{1c}.

desde el valor inicial a 6 meses, y el 1^{er} criterio de valoración de eficacia secundario principal en un análisis jerárquico era el porcentaje de participantes con ≥ 1 acontecimiento de hipoglucemia grave o confirmada (≤ 70 mg/dl) nocturna (2400-0559 h) desde la semana 9 al mes 6.

Resultados: Se asignaron aleatoriamente 811 participantes [edad media 58,2 (SD 9,2) años, duración de la diabetes 12,6 (7,0) años, IMC 34,8 (6,4) kg/m², dosis de insulina basal 0,67 (0,24) U/kg]. El valor inicial de HbA_{1c} era comparable entre grupos; U300: 8,26 (0,86) % frente a U100: 8,22 (0,77) %. U300 era no inferior a U100 para el cambio en la HbA_{1c} [cambio medio de MC -0,57 (SE: 0,09) % y -0,56 (SE: 0,09) %, respectivamente a los 6 meses; diferencia -0,01 (CI del 95%: -0,14 a +0,12) %]. No se vieron diferencias relevantes para FPG, perfiles de glucosa plasmática autocontrolada de 8 puntos y glucosa plasmática preinyección. El porcentaje de participantes con hipoglucemia nocturna grave o confirmada era significativamente menor con U300 frente a U100 desde la semana 9 al mes 6 [21,6% frente a 27,9%; riesgo relativo (RR) 0,77 (CI del 95%: 0,61 a 0,99); p = 0,038]. A lo largo del período de tratamiento de 6 meses, la incidencia de cualquier hipoglucemia nocturna (% de participantes con ≥ 1 acontecimiento) era menor con U300 frente a U100 [30,5% frente a 41,6%; RR 0,73 (CI del 95%: 0,60 a 0,89)], así como lo era la incidencia de cualquier hipoglucemia en cualquier momento del día (24 h) [U300 71,5%; U100 79,3%; RR 0,90 (CI del 95%: 0,84 a 0,97)]. Se informó de hipoglucemia grave en cualquier momento del día para 1,0% de los participantes en U300 y 1,5% en U100. No se vieron diferencias entre tratamientos en los acontecimientos adversos graves.

Conclusión: En personas con T2DM que usan una pauta de insulina basal con OAD, U300 era bien tolerado y tan eficaz como U100 en el control de la glucosa en sangre. U300 se asoció con 23% de reducción en la hipoglucemia nocturna grave o confirmada desde la semana 9 al mes 6 comparado con U100, y con una menor incidencia de cualquier acontecimiento de hipoglucemia nocturna e hipoglucemia en cualquier momento del día (24 h) a lo largo de la duración entera del estudio de 6 meses.

Ejemplo 6: Estudio de 6 meses, multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, de grupos paralelos, que compara la eficacia y seguridad de una nueva formulación de insulina glargina y Lantus ambas en combinación con fármaco(s) antihiper glucémico(s) oral(es) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 con un período de extensión de seguridad de 6 meses - Subestudio de administración que compara intervalos de administración adaptables con intervalos de administración fijos

1. SINOPSIS

Fase del desarrollo: Subestudio del estudio principal de fase 3

Objetivos:

Objetivo principal: Comparar la eficacia de HOE901-U300 inyectada una vez al día cada 24 horas y HOE901-U300 inyectada una vez al día en intervalos de 24 ± 3 horas en términos de cambio de la HbA_{1c} desde el mes 6 del estudio principal (= valor inicial del subestudio) al mes 9 del estudio principal (= final del subestudio) en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

Objetivos secundarios principales: Comparar la seguridad de las dos pautas de inyección para HOE901-U300 en términos de aparición de hipoglucemia.

Metodología:

Los pacientes asignados aleatoriamente a HOE901-U300 y que han recibido HOE901-U300 en el período del estudio principal de 6 meses se asignan aleatoriamente 1:1 para administrar HOE901-U300 una vez al día cada 24 horas (intervalos de administración fijos) o cada 24 ± 3 horas (intervalos de administración adaptables).

Los pacientes tratados con HOE901-U300 que completaban el período del estudio principal de 6 meses y que cumplían los criterios de idoneidad para el subestudio eran idóneos para el subestudio. No se requería un tamaño de muestra específico para el análisis principal que es descriptivo.

Número de pacientes:	Planeados:	hasta 300 (grupo de pretratamiento 150)	
	Aleatorizados:	89	
	Tratados:	87	
	Evaluidos:	Eficacia: 86	Seguridad: 87

Diagnóstico y criterios para la inclusión:

Criterios de inclusión: Completar el período del estudio de 6 meses en el estudio principal (Visita 10), asignados aleatoriamente y tratados con HOE901-U300 durante el período de tratamiento de 6 meses (Valor inicial - mes 6), con autorización por escrito firmada obtenida para el subestudio.

- 5 Criterios clave de exclusión: Pacientes que no quieran usar los intervalos de inyección adaptables de 24 ± 3 horas al menos dos días por semana; De acuerdo con la opinión del investigador, que no sean capaces de cumplir con una pauta posológica adaptable; Estado de salud que excluye otra participación del paciente en el estudio.

Tratamientos del estudio

Medicamento en investigación: Fármaco ensayado: HOE901-U300

- 10 Formulación: HOE901-U300 (disolución de insulina glargina 300 U/ml) es una disolución estéril, no pirógena, transparente, incolora, en un cartucho de vidrio que se ha montado en un lápiz inyector (precargado, lápiz desechable).

Vía de administración: inyección subcutánea

Pauta posológica ensayada:

Intervalos de administración adaptables: HOE901-U300 administrada una vez al día cada 24 ± 3 horas.

- 15 La hora de la inyección se puede haber adaptado de acuerdo con las necesidades individuales en hasta 3 horas antes o después de la hora de la inyección diaria de referencia por la tarde fijada al inicio del estudio principal. Los intervalos máximos, es decir, 3 horas antes o 3 horas después de la hora de la inyección diaria fijada de referencia se debían usar en al menos 2 días de la semana a elección del paciente. La hora de la inyección fijada al inicio del estudio principal debía mantenerse como hora de referencia para la variación.

- 20 Pauta posológica de control:

Intervalos de administración fijos: HOE901-U300, inyección una vez al día cada 24 horas.

Los pacientes continuaron inyectándose HOE901-U300 una vez al día cada 24 horas a la hora de la inyección fijada al inicio del estudio principal.

Dosis:

- 25 La dosis de HOE901-U300 debía ajustarse según la necesidad para alcanzar o mantener la glucosa plasmática en ayunas en el intervalo diana de 80 a 100 mg/dl (4,4 mmol/l a 5,6 mmol/l) sin hipoglucemia. Los cambios en la dosis de insulina se basaban en las medidas de glucosa plasmática mediante capilar autocontrolada (SMPG) en ayunas.

Medicamentos que no están en investigación:

- 30 Los pacientes en ambas pautas posológicas continuaban con su terapia de apoyo antihiper glucémico durante la participación en el subestudio. Las dosis debían mantenerse estables a lo largo del estudio, salvo que hubiera un problema de seguridad específico relacionado con estos tratamientos. No debían usarse otros tratamientos antidiabéticos simultáneos en este estudio.

- 35 El uso a corto plazo (es decir, 10 días como máximo) de terapia de insulina de acción corta (por ejemplo, debido a enfermedad aguda o cirugía) no se consideró una terapia de rescate. La medicación de rescate se consideró como que no era medicamento en investigación.

Duración del tratamiento: El subestudio consistía en un período de tratamiento comparativo de eficacia y seguridad de 3 meses que empezaba al completarse el período del estudio principal de 6 meses y terminaba al completarse el mes 9 del estudio principal.

- 40 Tras completarlo, los pacientes en el grupo de dosis adaptable pueden haber continuado con esta pauta hasta el final del estudio principal (mes 12). Los pacientes que se inyectaban HOE901-U300 cada 24 horas continuaron con su pauta de tratamiento hasta el final del estudio principal.

Duración de la observación: El período de análisis para la eficacia y seguridad es el período del estudio de 3 meses que empieza el mes 6 del estudio principal y termina el mes 9 del estudio principal. Los resultados presentados en el presente KRM se refieren a este período.

- 45 Criterios para la evaluación:

Criterio de valoración de eficacia principal: cambio en la HbA_{1c} desde el valor inicial (mes 6) al valor final (mes 9).

Criterios de valoración de eficacia secundarios: cambio de la FPG (laboratorio central) y cambio en la dosis diaria de insulina basal, desde el valor inicial (mes 6) al valor final (mes 9).

Seguridad: Hipoglucemia (incluyendo nocturna), aparición de acontecimientos adversos en particular acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento (AADT) y acontecimientos adversos graves (AAG), AADT que conducen a la retirada, reacciones en el sitio de inyección y reacciones de hipersensibilidad. La siguiente información no se presentó en KRM: otra información de seguridad, incluyendo signos vitales y sobredosis.

5 Métodos estadísticos:

Para este subestudio de 3 meses, el valor inicial se define como el mes 6 del estudio principal; el valor final es el mes 9 del estudio principal usando el procedimiento de la última observación considerada (LOCF).

10 El criterio de valoración de eficacia principal (cambio en la HbA_{1c} desde el valor inicial [mes 6] al valor final [mes 9]) se analizó usando un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con pauta posológica y país como efectos fijos, y usando el valor inicial de HbA_{1c} como una covariable. Las diferencias entre la pauta de administración adaptable de HOE901-U300 y la pauta de administración fija de HOE901-U300 y los intervalos de confianza del 95% de dos lados se calcularon dentro del marco de ANCOVA.

Todas las variables de eficacia secundarias continuas se analizaron usando un modelo de ANCOVA con la pauta posológica y el país como efectos fijos, y usando el correspondiente valor inicial como una covariable.

15 Los análisis de seguridad eran descriptivos, basados en la población de seguridad.

Sumario

Características de la población:

20 Un total de 89 pacientes con diabetes de tipo 2 se asignaron aleatoriamente al subestudio: 45 pacientes a la pauta de intervalo de administración adaptable de HOE901-U300 y 44 pacientes a la pauta de intervalo de administración fijo de HOE901-U300; 87 pacientes se expusieron al MI (población de seguridad). La población del subestudio mITT (población de eficacia) incluía 86 pacientes.

25 Un total de 40 (88,9%) pacientes asignados aleatoriamente a intervalos de administración adaptables de HOE901-U300 y 38 (86,4%) asignados aleatoriamente a intervalos de administración fijos de HOE901-U300 completaron el período comparativo de pautas de 3 meses. Un paciente (2,2%) asignado aleatoriamente a intervalos de administración adaptables de HOE901-U300 y 2 pacientes (4,5%) asignados aleatoriamente a intervalos de administración fijos de HOE901-U300 interrumpieron el subestudio prematuramente, y también interrumpieron el período de extensión del estudio principal.

30 Las características demográficas y de pacientes al inicio (mes 6) estaban bien equilibradas entre ambos grupos de pautas posológicas. La edad media de la población del subestudio era 57,8 años; 16 de 89 (18,0%) pacientes tenían ≥65 años. 3 pacientes en la pauta de intervalo de administración adaptable y 2 pacientes en la pauta de intervalo de administración fijo estaban en tratamiento con insulina o secretagogo de insulina que empezó como terapia de rescate durante el período de estudio principal. Ningún paciente en ninguno de los grupos de las pautas empezó terapia de rescate durante el período comparativo de pautas de 3 meses.

Cumplimiento de las pautas de intervalo de administración:

35 El cumplimiento de la pauta de intervalo de administración se evaluó teniendo en cuenta el intervalo de tiempo entre 2 inyecciones consecutivas y el intervalo de tiempo entre una inyección y la hora de la inyección de referencia programada al inicio del estudio principal.

40 Durante el subestudio, una media de 28,04% de las inyecciones por paciente en el grupo de intervalo de administración adaptable se tomaron en los intervalos extremos de <21,5 horas o >26,5 horas entre 2 inyecciones consecutivas frente a 2,41% de las inyecciones en pacientes en el grupo de intervalo de administración fijo, mientras que 88,77% de las inyecciones por paciente en el grupo de intervalo de administración fijo frente al 53,09% de las inyecciones por paciente en el grupo de intervalo de administración adaptable se tomaron en el intervalo de 23-25 horas entre 2 inyecciones consecutivas.

45 La evaluación de los intervalos de tiempo entre la hora de inyección real y de la inyección de referencia mostraba un porcentaje mayor de inyecciones por paciente en el intervalo de 23-25 horas en el grupo de intervalo de administración fijo (media 65,07%) comparado con el grupo de intervalo de administración adaptable (56,38%). En el grupo de intervalo de administración adaptable, 21,69% de las inyecciones por paciente se tomaron en intervalos de 21,5-23 horas o en intervalos de 25-26,5 horas (25,51% en el grupo de intervalo de administración fijo). Estos datos sugieren que la mayoría de las inyecciones se tomaron hasta 3 horas antes o después de la hora de inyección de referencia, que debía fijarse por el protocolo por la tarde.

Basado en las horas de inyección comprobadas durante la semana que precedía a las visitas del mes 7,5 y el mes 9, un total de 47,5% de los pacientes en el grupo de administración adaptable tenían 4 o más de sus intervalos de inyección fuera del intervalo de 21,5-26,5 horas después de la inyección previa, y por lo tanto se consideraba que cumplían la pauta de intervalo de administración adaptable, frente a 2,6% de los pacientes en la pauta de intervalo

de administración fijo. En el grupo de intervalo de administración fijo, en 61,5% de los pacientes todos los intervalos de inyección consecutivos estaban dentro de las 23-25 horas, y por lo tanto se consideraba que los pacientes cumplían la pauta de intervalo de administración fijo.

Eficacia:

- 5 Criterio de valoración de eficacia principal (Mes 9): El cambio medio de MC en la HbA_{1c} desde el valor inicial (mes 6) al valor final (mes 9) era similar en los grupos de intervalos de administración adaptables (-0,12% [CI del 95%: -0,422 a 0,183]) y de intervalos de administración fijos (-0,25% [CI del 95%: -0,574 a 0,072]) con la diferencia media de MC de 0,13% [CI del 95%: -0,152 a 0,415].

- 10 Criterios de valoración de eficacia secundarios (Mes 9): El cambio medio de MC en la FPG desde el valor inicial (mes 6) al valor final (mes 9) era similar en los grupos de intervalos de administración adaptables (-0,46 mmol/l [CI del 95%: -1,521 a 0,609]) y de intervalos de administración fijos (-0,25 mmol/l [CI del 95%: -1,378 a 0,881]) con la diferencia media de MC de -0,21 [CI del 95%: -1,200 a 0,784].

En ambas pautas de intervalo de administración, la dosis promedio de insulina basal diaria permanecía estable durante el período comparativo de pautas de 3 meses.

- 15 Seguridad:

- 20 Durante el período del subestudio comparativo de 3 meses, se informó de acontecimientos de hipoglucemia en 16/44 (36,4%) de los pacientes en la pauta de intervalo de administración adaptable, y 18/43 (41,9%) de los pacientes en la pauta de intervalo de administración fijo. Informaron de cada categoría de acontecimiento de hipoglucemia un porcentaje comparable de pacientes en ambas pautas. No se produjo en ninguna de las pautas un acontecimiento de hipoglucemia grave o hipoglucemia nocturna grave.

Los porcentajes de pacientes con cualquier AADT (intervalos de administración adaptables 9/44 [20,5%]; intervalos de administración fijos 11/43 [25,6%]) o con un AADT grave (intervalos de administración adaptables 2/44 [4,5%]; intervalos de administración fijos 0/43) eran comparables entre las pautas.

- 25 No se observaron AADT que condujeran a la interrupción del tratamiento, que condujeran a la muerte, o relacionados con reacciones en el sitio de inyección, o con reacción de hipersensibilidad, en ninguna de las pautas de intervalo de administración durante el período del subestudio de 3 meses.

Conclusiones:

- 30 La evaluación de la duración de los intervalos de inyección y el % de pacientes con intervalos de inyección más cortos o más largos que el período normal de 24 horas sugieren que la mayoría de los pacientes en ambos grupos de pautas de intervalo de administración siguieron el programa de inyecciones según la asignación aleatoria y usaron intervalos de administración adaptables (HOE901-U300 una vez al día cada 24 horas $\pm$ 3 horas al menos 2 días por semana) o intervalos de administración fijos (HOE901-U300 una vez al día cada 24 horas). Esto permite una comparación de las dos pautas de intervalos de administración para los análisis de eficacia y seguridad.

- 35 Los análisis de eficacia en términos de cambio de HbA_{1c} y FPG desde el valor inicial (mes 6) al valor final (mes 9) mostró resultados comparables para las dos pautas de intervalos de administración.

La incidencia global de la hipoglucemia (% de pacientes con al menos un acontecimiento) durante el período del subestudio de 3 meses era comparable en ambas pautas independientemente de la categoría de la hipoglucemia.

HOE901-U300 administrado en intervalos de administración adaptables o fijos era bien tolerada durante el período del subestudio comparativo de 3 meses; no se observaron problemas específicos de seguridad.

- 40 Tomados en conjunto, los resultados del subestudio sugieren que la adaptación ocasional de los intervalos de inyección en hasta 3 horas antes o después que la hora de referencia para la inyección una vez al día de HOE901-U300 no tenía efecto en los criterios de valoración de eficacia (HbA_{1c}) y seguridad principales, en particular en acontecimientos de hipoglucemia, comparado con inyecciones una vez al día en intervalos de 24 horas.

2 RESULTADOS

- 45 2.1 PACIENTES DEL ESTUDIO

2.1.1 Situación del estudio

Tabla 60 - Situación de los pacientes - Población del subestudio aleatorizada

	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables		HOE901-U300 Intervalos de administración fijos	
	(N=45)		(N=44)	
Aleatorizados y tratados	44	(97,8%)	43	(97,7%)
Periodo comparativo de pautas de 3 meses completado	40	(88,9%)	38	(86,4%)
Ingesta de rescate durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses ^a	3	(6,7%)	2	(4,5%)
Interrumpieron permanentemente el MI durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses	1	(2,2%)	2	(4,5%)
Petición de pacientes de suspensión del tratamiento	1	(2,2%)	1	(2,3%)
Razón para la interrupción del tratamiento durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses				
Acontecimiento adverso	0		0	
Falta de eficacia	0		0	
Poca observancia del protocolo	0		1	(2,3%)
Otras razones	1	(2,2%)	1	(2,3%)
Estado en el último contacto del estudio de pacientes que interrumpieron permanentemente el tratamiento durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses				
Vivos	1	(2,2%)	2	(4,5%)
Muertos	0		0	

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

^a Incluye pacientes que empezaron la terapia de rescate durante el periodo principal de 6 meses y continuaron durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses

Tabla 61 - Poblaciones de análisis del subestudio

	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos	Todos
Población del subestudio aleatorizada	45 (100%)	44 (100%)	89 (100%)
Poblaciones del subestudio de eficacia			
Intención de tratar modificada (mITT)	44 (97,8%)	42 (95,5%)	86

			(96,6%)
Completan el subestudio	40 (88,9%)	38 (86,4%)	78 (87,6%)
Población del subestudio de seguridad	44	43	87
Nota: los pacientes se tabulan de acuerdo con su tratamiento asignado aleatoriamente.			

2.1.2 Características demográficas e iniciales

Tabla 62 - Características demográficas y de pacientes al inicio - Población del subestudio aleatorizada

		HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables		HOE901-U300 Intervalos de administración fijos		Todos	
		(N=45)		(N=44)		(N=89)	
Edad (años)							
Número		45		44		89	
Media (SD)		58,4 (8,2)		57,2 (10,0)		57,8 (9,1)	
Mediana		59,0		57,0		58,0	
Min: Máx		27 : 72		33 : 84		27 : 84	
Grupo de edad (años)							
[n(%)]							
Número		45		44		89	
<65		36 (80,0%)		37 (84,1%)		73 (82,0%)	
[65-75[		9 (20,0%)		6 (13,6%)		15 (16,9%)	
≥75		0		1 (2,3%)		1 (1,1%)	
Género [n (%)]							
Número		45		44		89	
Hombre		22 (48,9%)		22 (50,0%)		44 (49,4%)	
Mujer		23 (51,1%)		22 (50,0%)		45 (50,6%)	
Raza [n (%)]							
Número		45		44		89	
Caucásica/Blanca		42 (93,3%)		40 (90,9%)		82 (92,1%)	
Negra		3 (6,7%)		3 (6,8%)		6 (6,7%)	
Asiática/Oriental		0		0		0	
Otra		0		1 (2,3%)		1 (1,1%)	
Etnicidad [n (%)]							

Número	45		44		89	
Hispana	5	(11,1%)	7	(15,9%)	12	(13,5%)
No Hispana	40	(88,9%)	37	(84,1%)	77	(86,5%)

Región del mundo [n (%)]						
Número	45		44		89	
América del Norte	22	(48,9%)	29	(65,9%)	51	(57,3%)
Europa Occidental	3	(6,7%)	1	(23%)	4	(4,5%)
Europa Oriental	20	(44,4%)	13	(29,5%)	33	(37,1%)
Resto del mundo	0		1	(2,3%)	1	(1,1%)

La edad se evalúa al inicio del estudio principal.

Tabla 63 - Datos de eficacia iniciales (mes 6) relacionados con el intervalo de administración - Población del subestudio aleatorizada

	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=45)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=44)	Todos (N=89)
--	---	--	-------------------------

Tiempo de inyección promedio entre 2 inyecciones consecutivas (horas)			
Número	41	40	81
Media (SD)	23,98 (0,13)	23,99 (0,12)	23,99 (0,13)
Mediana	24,00	24,00	24,00
Q1: Q3	24,00 : 24,00	24,00 : 24,02	24,00 : 24,01
Min : Máx	23,2 : 24,1	23,3 : 24,2	23,2 : 24,2

Tiempo de inyección promedio desde la inyección de referencia (horas)			
Número	42	41	83
Media (SD)	24,13 (0,58)	24,20 (1,32)	24,16 (1,01)
Mediana	24,00	24,00	24,00
Q1 : Q3	24,00 : 24,50	23,98 : 24,38	24,00 : 24,49
Min : Máx	22,6 : 25,6	20,2 : 28,7	20,2 : 28,7

Promedio: valor medio del intervalo a lo largo de al menos 3 intervalos de tiempo durante los últimos 7 días que preceden al mes 6.

5 2.1.3 Cumplimiento de la pauta de intervalo de administración

Tabla 64 - Cumplimiento - Cumplimiento de la pauta de intervalo de administración durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Porcentaje de inyecciones por paciente por categoría de intervalo de administración (tiempo entre 2 inyecciones consecutivas) - Población del subestudio de seguridad

% de inyecciones por paciente	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=44)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=43)
<21,5 horas o >26,5 horas		
Número	40	38
Media (SD)	28,04 (24,38)	2,41 (8,86)
Mediana	28,64	0,00
Q1 : Q3	0,00 : 52,27	0,00 : 0,00
Min : Máx	0,0 : 75,0	0,0 : 50,0
[23 - 25] horas		
Número	40	38
Media (SD)	53,09 (27,19)	88,77 (20,54)
Mediana	47,73	100,00
Q1 : Q3	33,33 : 75,00	83,33 : 100,00
Min : Máx	8,3 : 100,0	16,7 : 100,0
[21,5 - 23[horas o]25 - 26,5] horas		
Número	40	38
Media (SD)	18,86 (20,88)	8,81 (17,13)
Mediana	9,09	0,00
Q1 : Q3	0,00 : 33,33	0,00 : 8,33
Min : Máx	0,0 : 66,7	0,0 : 80,0

Nota: El porcentaje de inyecciones (tiempo entre 2 inyecciones consecutivas) en cada categoría de intervalo de administración se calcula para cada paciente usando todos los intervalos de inyección obtenidos durante los últimos 7 días antes de las visitas del mes 7,5 y mes 9.

Nota: Solo se consideran para esta tabla los pacientes con al menos 3 intervalos de tiempo durante los últimos 7 días antes de las visitas del mes 7,5 o mes 9.

Tabla 65 - Cumplimiento - Cumplimiento de la pauta de intervalo de administración durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Número (%) pacientes por intervalo de inyección entre 2 inyecciones consecutivas - Población del subestudio de seguridad

Número (%) de pacientes con	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=44)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=43)
≥ 12 intervalos de inyección en el intervalo de [23-25] horas	4/40 (10,0%)	17/39 (43,6%)
100% de los intervalos de inyección en el intervalo de [23-25] horas	6/40 (15,0%)	24/39 (61,5%)

≥ 4 intervalos de inyección > 25 horas o <23 horas	27/40 (67,5%)	5/39 (12,8%)
≥ 4 intervalos de inyección > 25 horas	18/40 (45,0%)	1/39 (2,6%)
≥ 4 intervalos de inyección <23 horas	13/40 (32,5%)	1/39 (2,6%)
≥ 4 intervalos de inyección > 26,5 horas o <21,5 horas	19/40 (47,5%)	1/39 (2,6%)
≥ 4 intervalos de inyección >26,5 horas	7/40 (17,5%)	0/39
≥ 4 intervalos de inyección <21,5 horas	3/40 (7,5%)	1/39 (2,6%)

Nota: El número de inyecciones (tiempo entre 2 inyecciones consecutivas) se calcula usando todos los intervalos de inyección (máximo 12) obtenidos durante los últimos 7 días antes de las visitas del mes 7,5 y mes 9.

Tabla 66 - Cumplimiento - Cumplimiento de la pauta de intervalo de administración durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Porcentaje de inyecciones (tiempo desde la inyección de referencia) por categoría de intervalo de administración - Población del subestudio de seguridad

% de inyecciones por paciente	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=44)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=43)
<21,5 horas o >26,5 horas		
Número	40	39
Media (SD)	21,93 (21,45)	9,42 (26,43)
Mediana	28,57	0,00
Q1 : Q3	0,00: 28,57	0,00 : 0,00
Min : Máx	0,0: 100,0	0,0 : 100,0
[23 - 25] horas		
Número	40	39
Media (SD)	56,38 (28,41)	65,07 (39,62)
Mediana	64,29	85,71
Q1 : Q3	40,66 : 71,43	28,57 : 100,00
Min : Máx	0,0: 100,0	0,0 : 100,0
[21,5 - 23[horas o]25 - 26,5] horas		
Número	40	39
Media (SD)	21,69 (23,29)	25,51 (34,30)
Mediana	14,84	7,14
Q1 : Q3	0,00 : 35,71	0,00 : 50,00
Min : Máx	0,0 : 100,0	0,0 : 100,0

Nota: El porcentaje de inyecciones (tiempo desde la inyección de referencia elegido al inicio del estudio principal) en cada categoría de intervalo de administración se calcula para cada paciente usando todos los intervalos de inyección

obtenidos durante los últimos 7 días antes de las visitas del mes 7,5 y mes 9.

Nota: Solo se consideran para esta tabla los pacientes con al menos 3 intervalos de tiempo durante los últimos 7 días antes de las visitas del mes 7,5 o mes 9.

2.2 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

2.2.1 Criterio de valoración de eficacia principal

5 Tabla 67 - Análisis de eficacia principal - Cambio medio en la HbA1c (%) desde el valor inicial (mes 6) al valor final del mes 9 usando el procedimiento de LOCF - población del subestudio mITT

HbA1c (%)	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=44)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=42)
Valor inicial (mes 6)		
Número	40	37
Media (SD)	7,41 (0,96)	7,47 (1,05)
Mediana	7,35	7,30
Min : Máx	5,8 : 9,1	5,9 : 10,3
Valor final al mes 9 (LOCF)		
Número	40	37
Media (SD)	7,47 (0,87)	7,49(1,11)
Mediana	7,35	7,30
Min : Máx	6,0 : 9,1	5,8 : 10,0
Cambio desde el valor inicial al final del mes 9 (LOCF)		
Número	40	37
Media (SD)	0,06 (0,64)	0,02 (0,63)
Mediana	0,00	-0,10
Min : Máx	-1,3 : 1,7	-1,3 : 1,5
Media de MC (SE) ^a	-0,12 (0,151)	-0,25 (0,162)
95% CI	(-0,422 a 0,183)	(-0,574 a 0,072)
Diferencia media de MC (SE) frente a HOE901-U300		
Intervalos de administración fijos ^a	0,13 (0,142)	
95% CI	(-0,152 a 0,415)	

LOCF = Última observación considerada.

^a Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con pauta posológica y país como efectos fijos, y valor inicial de HbA1c como una covariable.

Nota: Para todos los pacientes rescatados durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses, la última medida

después del valor inicial de HbA1c antes del rescate y durante el periodo de tratamiento de 3 meses del subestudio se usará como el valor final de HbA1c.

La Figura 14 describe la HbA1c media (%) por visita durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - población del subestudio mITT.

2.2.2 Criterios de valoración secundarios

5 2.2.2.1 Glucosa plasmática en ayunas

Tabla 68 - Cambio medio en la FPG (mmol/l) desde el valor inicial (mes 6) al valor final del mes 9 usando el procedimiento de LOCF - población del subestudio mITT

FPG (mmol/l)	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=44)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=42)
Valor inicial (mes 6)		
Número	39	38
Media (SD)	7,08 (1,83)	7,13 (2,71)
Mediana	7,00	6,45
Min : Máx	3,7 : 9,9	3,3 : 13,8
Valor final al mes 9 (LOCF)		
Número	39	38
Media (SD)	7,38 (2,30)	7,44 (2,16)
Mediana	7,10	7,25
Min : Máx	3,3:11,7	4,1:12,5
Cambio desde el valor inicial al final del mes 9 (LOCF)		
Número	39	38
Media (SD)	0,30 (2,44)	0,31 (2,62)
Mediana	0,10	0,30
Min : Máx	-3,7: 5,9	-6,7 : 5,5
Media de MC (SE) ^a	-0,46 (0,534)	-0,25 (0,566)
95% CI	(-1,521 a 0,609)	(-1,378 a 0,881)
Diferencia media de MC (SE) frente a HOE901-U300		
Intervalos de administración fijos ^a	-0,21 (0,497)	
95% CI	(-1,200 a 0,784)	

FPG = Glucosa plasmática en ayunas.

LOCF = Última observación considerada.

^aModelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con pauta posológica y país como efectos fijos, y valor inicial de FPG

como una covariable.

Nota: Para todos los pacientes rescatados durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses, la última medida después del valor inicial de la FPG antes del rescate y durante el periodo de tratamiento de 3 meses del subestudio se usará como el valor final de la FPG.

2.2.2.2 Dosis de insulina basal

La Figura 15 describe la dosis de insulina (glargina) basal diaria promedio (U) por visita durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - población del subestudio MITT.

5 2.3. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

2.3.1 Extensión de la exposición

Tabla 69 - Exposición al producto en investigación durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio de seguridad

	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=44)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=43)
Exposición acumulada al tratamiento del subestudio de 3 meses (años paciente)	10,98	10,40
Duración del tratamiento del subestudio de 3 meses (días)		
Número	44	42
Media (SD)	91,2 (4,8)	90,4 (10,7)
Mediana	92,0	92,0
Min : Máx	76 : 104	42 : 117
Duración del tratamiento del subestudio de 3 meses por categoría [n(%)]		
Duración faltante	0	1 (2,3%)
hasta 6 semanas	0	1 (2,3%)
>6 a 12 semanas	3 (6,8%)	3 (7,0%)
>12 semanas	41 (93,2%)	38 (88,4%)
Duración acumulada del tratamiento del subestudio de 3 meses por categoría [n(%)]		
Duración faltante	0	1 (2,3%)
≥ 1 día	44 (100%)	42 (97,7%)
>6 semanas	44 (100%)	41 (95,3%)
>12 semanas	41 (93,2%)	38 (88,4%)

10 2.3.2 Hipoglucemia

Tabla 70 - Número (%) de pacientes con al menos un acontecimiento de hipoglucemia durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio de seguridad

Tipo de acontecimiento de hipoglucemia n(%)	Todas las hipoglucemias				Hipoglucemia nocturna (00:00-05:59)			
	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=44)		HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=43)		HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=44)		HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=43)	
Cualquier acontecimiento de hipoglucemia	16	(36,4%)	18	(41,9%)	7	(15,9%)	10	(23,3%)
Hipoglucemia grave	0		0		0		0	
Hipoglucemia sintomática comprobada								
≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)	10	(22,7%)	14	(32,6%)	5	(11,4%)	7	(16,3%)
< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)	4	(9,1%)	5	(11,6%)	4	(9,1%)	2	(4,7%)
Hipoglucemia asintomática								
≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)	11	(25,0%)	9	(20,9%)	3	(6,8%)	4	(9,3%)
< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)	1	(23%)	0		0		0	
Hipoglucemia sintomática probable	1	(2,3%)	2	(4,7%)	0		0	
Hipoglucemia relativa								
> 3,9 mmol/l (70 mg/dl)	0		2	(4,7%)	0		0	
Hipoglucemia grave y/o confirmada ^a								
≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl)	16	(36,4%)	18	(41,9%)	7	(15,9%)	10	(23,3%)
< 3,0 mmol/l (54 mg/dl)	4	(9,1%)	5	(11,6%)	4	(9,1%)	2	(4,7%)

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

^a Hipoglucemia grave y/o confirmada = grave y/o confirmada por glucosa plasmática ≤ 3,9 mmol/l (70 mg/dl) (resp. <3,0 mmol/l (54 mg/dl)).

Nota: Todos acontecimiento de hipoglucemias en los que falta el tiempo se cuentan en la columna de "Todas las hipoglucemias", pero no se clasifican como "nocturna" o "diurna".

2.3.3 Acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento

Tabla 71 - Acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio de seguridad

	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables		HOE901-U300 Intervalos de administración fijos	
n (%)	(N=44)		(N=43)	
Pacientes con cualquier AADT	9	(20,5%)	11	(25,6%)
Pacientes con cualquier AAG emergente durante el tratamiento	2	(4,5%)	0	
Pacientes con cualquier AADT que conduce a la muerte	0		0	
Pacientes con cualquier AADT que conduce a la interrupción permanente del tratamiento	0		0	

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, AAG: Acontecimiento adverso grave.

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

5

Tabla 72 - Número (%) de pacientes con AADT por acontecimientos por SOC primario, HLGT, HLT y PT durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio de seguridad

CLASIFICACIÓN PRIMARIA DE GRUPOS Y SISTEMAS

HLGT: Término agrupado del nivel alto	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables		HOE901-U300 Intervalos de administración fijos	
HLT: Término del nivel alto				
Término preferente n(%)	(N=44)		(N=43)	
Cualquier clase	9	(20,5%)	11	(25,6%)
INFECCIONES E INFESTACIONES	3	(6,8%)	4	(9,3%)
HLGT: Infecciones - patógeno no especificado	2	(4,5%)	4	(9,3%)
HLT: Infecciones del aparato reproductor femenino	0		1	(2,3%)
Infección vaginal	0		1	(2,3%)
Vulvovaginitis	0		1	(2,3%)
HLT: Infecciones pulmonares y del aparato respiratorio inferior	0		2	(4,7%)
Bronquitis	0		2	(4,7%)
HLT: Infecciones del aparato respiratorio superior	1	(2,3%)	1	(2,3%)
Nasofaringitis	1	(2,3%)	1	(2,3%)
HLT: Infecciones del aparato urinario	1	(2,3%)	0	
Infección del aparato urinario	1	(2,3%)	0	
HLGT: Trastornos infecciosos víricos	1	(2,3%)	0	
HLT: Infecciones por virus gripe	1	(2,3%)	0	
Gripe	1	(2,3%)	0	

TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y NUTRICIÓN	0	1	(2,3%)
HLGT: Afecciones del equilibrio de electrolitos y fluidos	0	1	(2,3%)
HLT: Volumen de líquidos total disminuido	0	1	(2,3%)
Deshidratación	0	1	(2,3%)
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	0	3	(7,0%)
HLGT: Cefaleas	0	2	(4,7%)
HLT: Cefaleas NEC	0	2	(4,7%)
Cefalea	0	2	(4,7%)
Cefalea sinusal	0	1	(23%)
HLGT: Trastornos cerebrales estructurales	0	1	(2,3%)
HLT: Trastornos cerebrales estructurales NEC	0	1	(2,3%)
Atrofia cerebral	0	1	(2,3%)
TRASTORNOS DEL OIDO Y DEL LABERINTO	0	2	(4,7%)
HLGT: Trastornos del oído interno y del VIII par craneal	0	2	(4,7%)
HLT: Signos y síntomas del oído interno	0	2	(4,7%)
Vértigo	0	2	(4,7%)
TRASTORNOS CARDÍACOS	0	1	(2,3%)
HLGT: Neoplasias cardíacas	0	1	(23%)
HLT: Neoplasias cardíacas NEC	0	1	(23%)
Quiste pericárdico	0	1	(2,3%)
HLGT: Trastornos arteriales coronarios	0	1	(2,3%)
HLT: Trastornos arteriales coronarios NEC	0	1	(23%)
Enfermedad arterial coronaria	0	1	(2,3%)
HLGT: Insuficiencias cardíacas	0	1	(2,3%)
HLT: Insuficiencias cardíacas NEC	0	1	(23%)
Insuficiencia cardíaca congestiva	0	1	(2,3%)
HLGT: Trastornos miocárdicos	0	1	(2,3%)
HLT: Cardiomiopatías	0	1	(2,3%)
Cardiomiopatía congestiva	0	1	(2,3%)
TRASTORNOS VASCULARES	0	2	(4,7%)

ES 2 709 339 T3

HLGT: Arteriosclerosis, estenosis, insuficiencia vascular y necrosis	0	1	(2,3%)
HLT: Insuficiencia vascular y necrosis no específica de sitio NEC	0	1	(2,3%)
Estenosis venosa	0	1	(2,3%)
HLGT: Trastornos hipertensivos vasculares	0	1	(2,3%)
HLT: Trastornos hipertensivos vasculares NEC	0	1	(2,3%)
Hipertensión	0	1	(2,3%)
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS	0	3	(7,0%)
HLGT: Trastornos respiratorios NEC	0	1	(23%)
HLT: Anomalías de la respiración	0	1	(2,3%)
Disnea	0	1	(2,3%)
HLGT: Trastornos del aparato respiratorio superior (excl. Infecciones)	0	2	(4,7%)
HLT: Congestión e inflamación nasales	0	1	(23%)
Congestión nasal	0	1	(2,3%)
HLT: Trastornos del seno paranasal (excl. infecciones y neoplasias)	0	1	(2,3%)
Congestión sinusal	0	1	(2,3%)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	0	1	(2,3%)
HLGT: Signos y síntomas gastrointestinales	0	1	(2,3%)
HLT: Síntomas de náuseas y vómitos	0	1	(2,3%)
Náuseas	0	1	(2,3%)
TRASTORNOS CUTÁNEOS Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	1	1	(2,3%)
HLGT: Afecciones epidérmica y dérmicas	0	1	(2,3%)
HLT: Afecciones papuloescamosas	0	1	(2,3%)
Liquen escleroso	0	1	(2,3%)
HLGT: Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo NEC	1	0	(2,3%)
HLT: Ulceraciones cutáneas y del tejido subcutáneo	1	0	(2,3%)
Úlcera cutánea	1	0	(2,3%)
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	3	1	(6,8%)

ES 2 709 339 T3

HLGT: Trastornos de las articulaciones	1	(2,3%)	0	
HLT: Osteoartropatías	1	(2,3%)	0	
Osteoartritis espinal	1	(2,3%)	0	
HLGT: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo NEC	1	(2,3%)	0	
HLT: Dolor y malestar musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1	(2,3%)	0	
Dolor en la extremidad	1	(2,3%)	0	
HLGT: Trastornos de tendones, ligamentos y cartílago	1	(2,3%)	1	(2,3%)
HLT: Trastornos de cartílago	1	(2,3%)	1	(2,3%)
Osteocondrosis	1	(2,3%)	1	(2,3%)
 TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	1	(2,3%)	0	
HLGT: Urolitiasis	1	(2,3%)	0	
HLT: Litiasis renal	1	(2,3%)	0	
Nefrolitiasis	1	(2,3%)	0	
 TRASTORNOS DE MAMA Y DEL SISTEMA REPRODUCTOR	1	(2,3%)	0	
HLGT: Trastornos vulvovaginales (excl. infecciones e inflamaciones)	1	(2,3%)	0	
HLT: Trastornos vulvovaginales NEC	1	(2,3%)	0	
Hemorragia vaginal	1	(2,3%)	0	
TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE LA ADMINISTRACIÓN	2	(4,5%)	1	(2,3%)
HLGT: Trastornos generales del sistema NEC	2	(4,5%)	1	(2,3%)
HLT: Afecciones asténicas	0		1	(2,3%)
Fatiga	0		1	(2,3%)
HLT: Edema NEC	1	(2,3%)	0	
Edema periférico	1	(2,3%)	0	
HLT: Dolor y malestar NEC	2	(4,5%)	0	
Dolor en el pecho	1	(2,3%)	0	
Dolor en el pecho no cardíaco	1	(2,3%)	0	
 INVESTIGACIONES	0		2	(4,7%)
HLGT: Investigaciones cardíacas y vasculares (excl. pruebas enzimáticas)	0		1	(2,3%)
HLT: Pruebas vasculares NEC (incl. tensión arterial)	0		1	(2,3%)

Tensión arterial aumentada	0	1	(2,3%)
HLGT: Exploración física y temas del estado del sistema y órganos	0	1	(2,3%)
HLT: Procedimientos de exploración física y estado del sistema y órganos	0	1	(2,3%)
Peso aumentado	0	1	(2,3%)
LESIONES TRAUMÁTICAS, ENVENENAMIENTOS Y COMPLICACIONES DE PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS	1	(2,3%)	0
HLGT: Errores de medicación	1	(2,3%)	0
HLT: Sobredosis	1	(2,3%)	0
Sobredosis accidental	1	(2,3%)	0
PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS Y MÉDICOS	0	1	(2,3%)
HLGT: Procedimientos terapéuticos de cabeza y cuello	0	1	(2,3%)
HLT: Procedimientos terapéuticos paranasales	0	1	(2,3%)
Operación sinusal	0	1	(2,3%)

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, SOC: Clasificación de grupos y sistemas, HLGT: Término agrupado del nivel alto, HLT: Término del nivel alto, PT: Término preferente.

MedDRA 16.0.

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

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

2.3.4 Acontecimientos adversos graves emergentes durante el tratamiento

Tabla 73 - Número (%) de pacientes con AAG emergentes durante el tratamiento por SOC primario, HLGT, HLT y PT durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio de seguridad

CLASIFICACIÓN PRIMARIA DE GRUPOS Y SISTEMAS

HLGT: Término agrupado del nivel alto HLT: Término del nivel alto Término preferente n(%)	HOE901-U300 Intervalos de administración adaptables (N=44)	HOE901-U300 Intervalos de administración fijos (N=43)
Cualquier clase	2 (4,5%)	0
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	1 (2,3%)	0
HLGT: Trastornos de las articulaciones	1 (2,3%)	0
HLT: Osteoartropatías	1 (2,3%)	0
Osteoartritis espinal	1 (2,3%)	0

TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE LA ADMINISTRACIÓN	1	(2,3%)	0
HLGT: Trastornos del sistema generales NEC	1	(2,3%)	0
HLT: Dolor y malestar NEC	1	(2,3%)	0
Dolor en el pecho	1	(2,3%)	0

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, SOC: Clasificación de grupos y sistemas, HLGT: Término agrupado del nivel alto, HLT: Término del nivel alto, PT: Término preferente.

MedDRA 16.0.

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un AAG emergente durante el tratamiento.

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

2.3.5 Acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento que conducen a la retirada

Tabla 74 - Número (%) de pacientes con AADT que conducen a la interrupción permanente del tratamiento por SOC primario, HLGT, HLT y PT, durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio de seguridad

Sin datos

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, SOC: Clasificación de grupos y sistemas, HLGT: Término agrupado del nivel alto, HLT: Término del nivel alto, PT: Término preferente.

MedDRA 16.0.

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

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

2.3.6 Otros acontecimiento adversos significativos emergentes durante el tratamiento

2.3.6.1 Reacciones en el sitio de inyección

Tabla 75 - Número (%) de pacientes que sufren al menos un AADT por Consultas Estandarizadas MedDRA relevantes y Término Preferente - Reacciones en el sitio de inyección durante el periodo comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio de seguridad

Sin datos

AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, PT: Término preferente.

MedDRA 16.0

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un AADT de reacción en el sitio de inyección.

Nota: Tabla clasificada por frecuencia decreciente de PT en la pauta de intervalos de administración adaptables de HOE901-U300.

2.3.6.2 Reacciones de hipersensibilidad

Tabla 76 - Número (%) de pacientes que sufren al menos un AADT por consultas estandarizadas MedDRA relevantes y término preferente - Reacciones de hipersensibilidad durante el período comparativo de pautas de 3 meses - Población del subestudio de seguridad

Sin datos
AADT: Acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento, PT: Término preferente.
MedDRA 16.0
n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un AADT de reacción de hipersensibilidad.
Nota: Tabla clasificada por frecuencia decreciente de PT en la pauta de intervalos de administración adaptables de HOE901-U300.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica acuosa para uso en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I o tipo II, en la que la formulación se administra una vez al día a un paciente, y en la que el intervalo de tiempo desde la administración previa está en el intervalo de 24,5 h a 28 h o en el intervalo de 20 h a 23,5 h, al menos dos días por semana, y en la que el intervalo de tiempo promedio desde la administración previa es aproximadamente 24 h, comprendiendo dicha formulación 300 U/ml [equimolar a 300 UI de insulina humana] de insulina glargina.
2. Una formulación para uso según la reivindicación 1, administrada al menos tres días por semana con el intervalo de tiempo especificado en la reivindicación 1.
3. Una formulación para uso según la reivindicación 1, administrada al menos cuatro días por semana con el intervalo de tiempo especificado en la reivindicación 1.
4. Una formulación para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el intervalo de tiempo desde la administración previa está en el intervalo de 25 h a 28 h o en el intervalo de 20 h a 23 h.
5. Una formulación para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el intervalo de tiempo desde la administración previa está en el intervalo de 25 h a 27 h o en el intervalo de 21 h a 23 h.
6. Una formulación para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el intervalo de tiempo desde la administración previa está en el intervalo de 25 h a 26,5 h o en el intervalo de 21,5 h a 23 h.
7. Una formulación para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicha composición farmacéutica comprende además 0,1 µg a 10 µg de lixisenatida por U de insulina glargina.
8. Una formulación para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende 90 µg/ml de cinc, 2,7 mg/ml de m-cresol y 20 mg/ml de glicerol al 85%.
9. Una formulación para uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el pH está entre 3,4 y 4,6.
10. Una formulación para uso según la reivindicación 9, en la que el pH es 4,5.
11. Una formulación para uso según la reivindicación 9, en la que el pH es 4.

Figura 1 - Análisis de eficacia principal - HbA1c media (%) por visita durante el período de tratamiento principal de 6 meses - población mITT

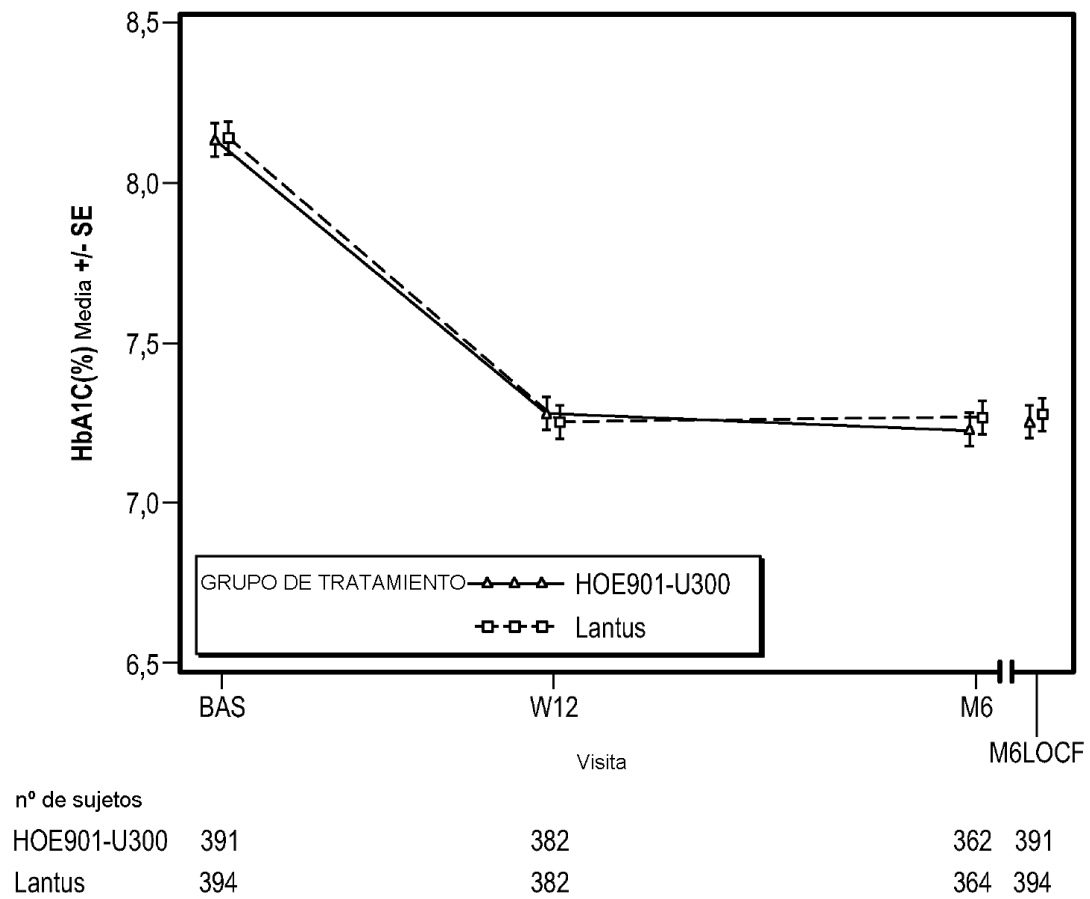
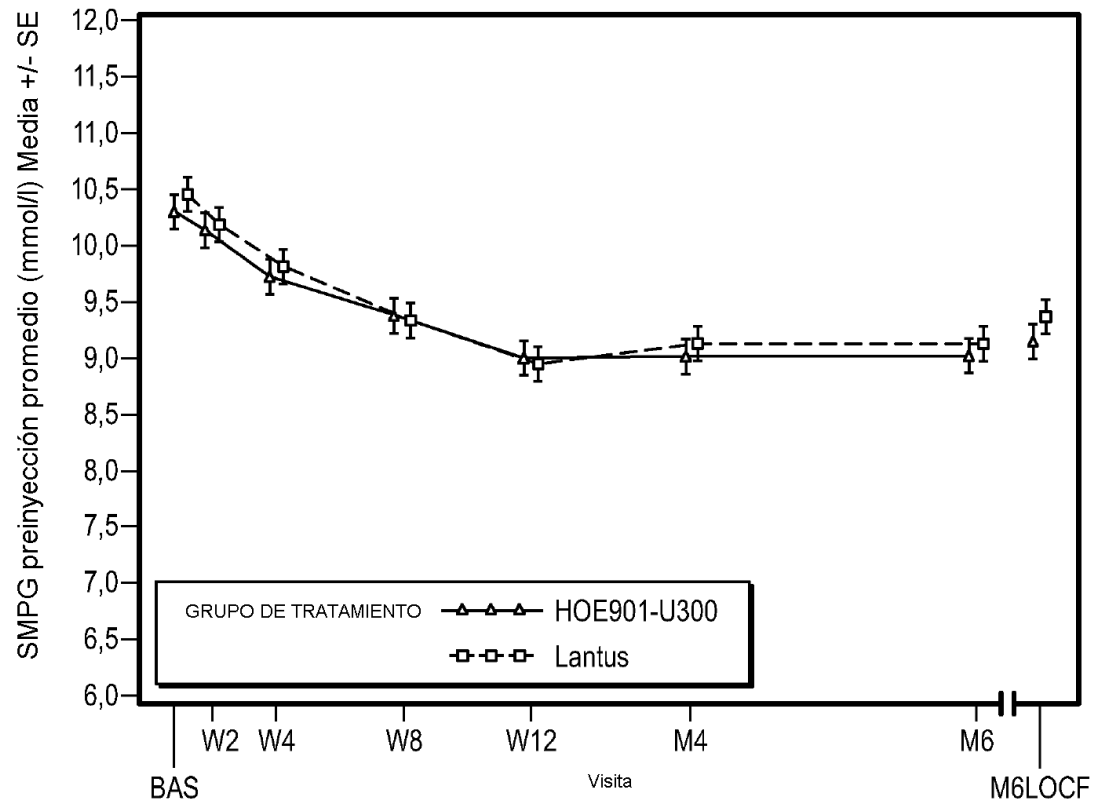


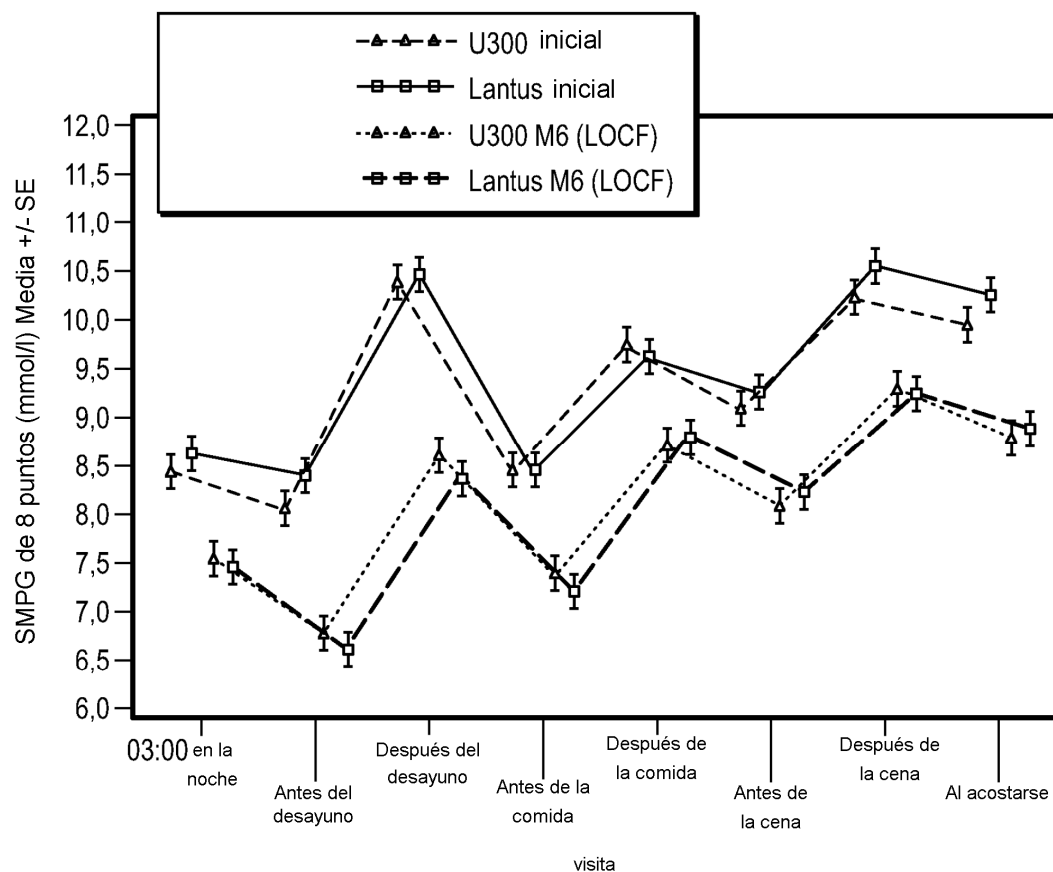
Figura 2 - Otros criterios de valoración de eficacia secundarios - SMPG preinyección promedio media (mmol/l) por visita durante el período de tratamiento principal de 6 meses - población mITT



n° de sujetos

HOE901-U300	366	381	379	374	370	359	349	401
Lantus	361	366	370	366	357	337	336	398

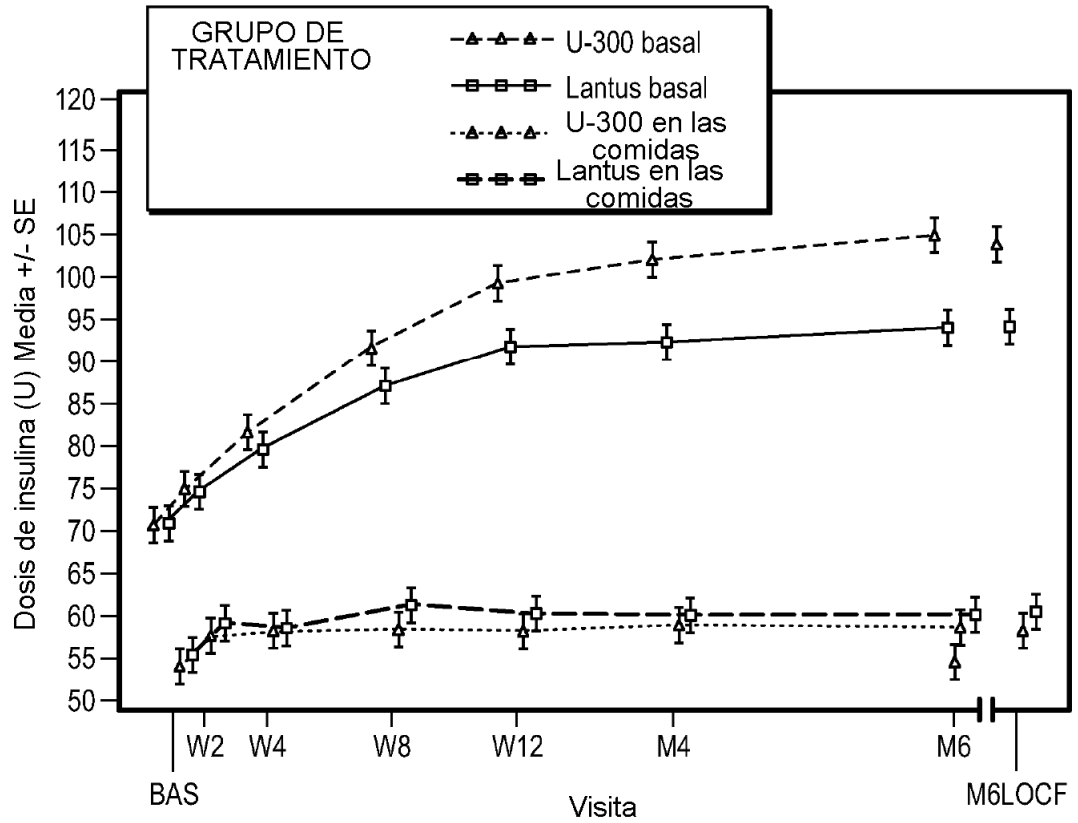
Figura 3 - Otros criterios de valoración de eficacia secundarios - Perfil de SMPG (mmol/l) medio de 8 puntos al inicio y al final del mes 6 - población mITT



nº de sujetos

U300 inicial	333	343	335	337	336	338	331	324
Lantus inicial	323	333	326	331	325	333	327	325
U300 M6(LOCF)	333	343	335	337	336	338	331	324
Lantus M6(LOCF)	323	333	326	331	325	333	327	325

Figura 4 - Otros criterios de valoración de eficacia secundarios - Dosis promedio de insulina basal diaria y de insulina en las comidas (U) por visita durante el período de tratamiento principal de 6 meses - población mITT



n° de sujetos

U-300 basal	404	400	396	392	382	378	371	404
Lantus basal	400	392	390	386	381	374	366	400
U-300 en las comidas	384	400	396	389	380	371	365	404
Lantus en las comidas	381	389	389	381	378	366	362	400

Figura 5 - Análisis de eficacia principal - HbA1c media (%) por visita durante el período de tratamiento principal de 6 meses - población mITT

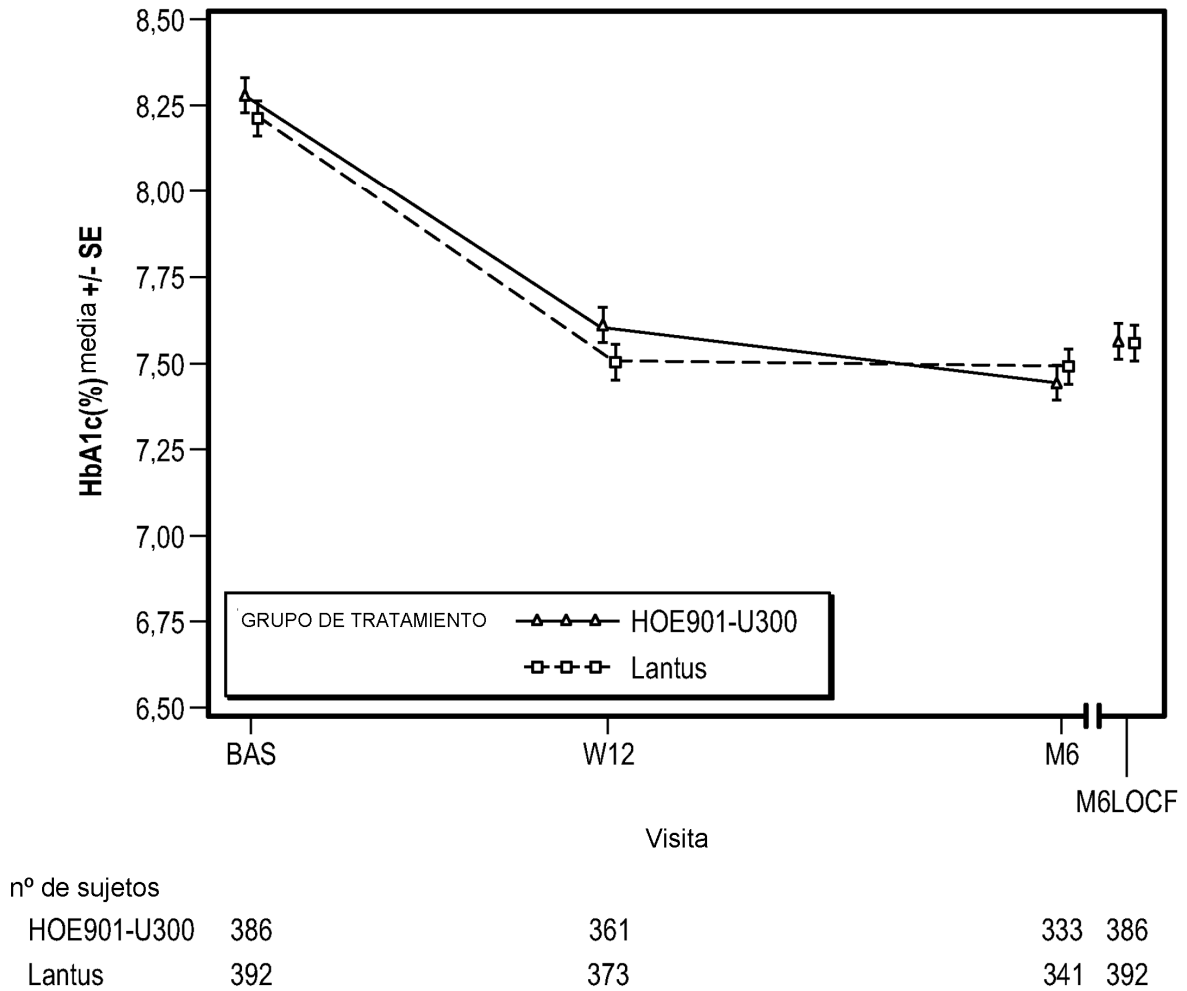
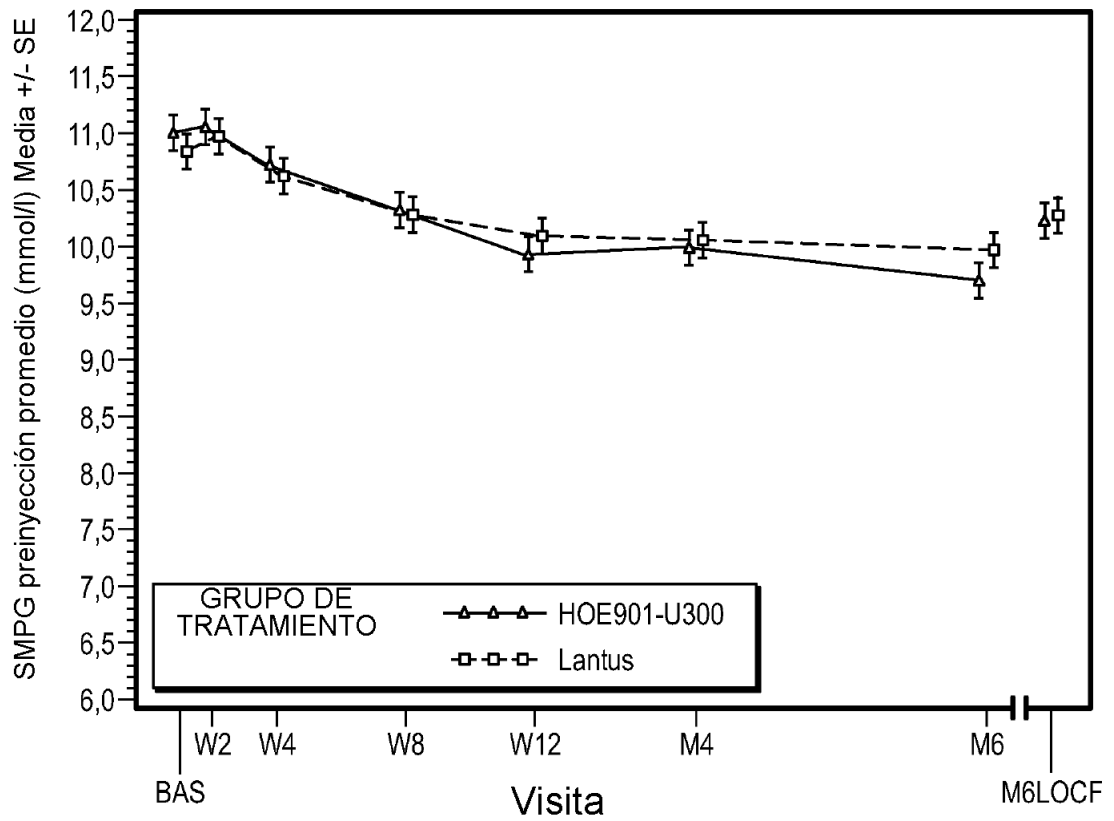


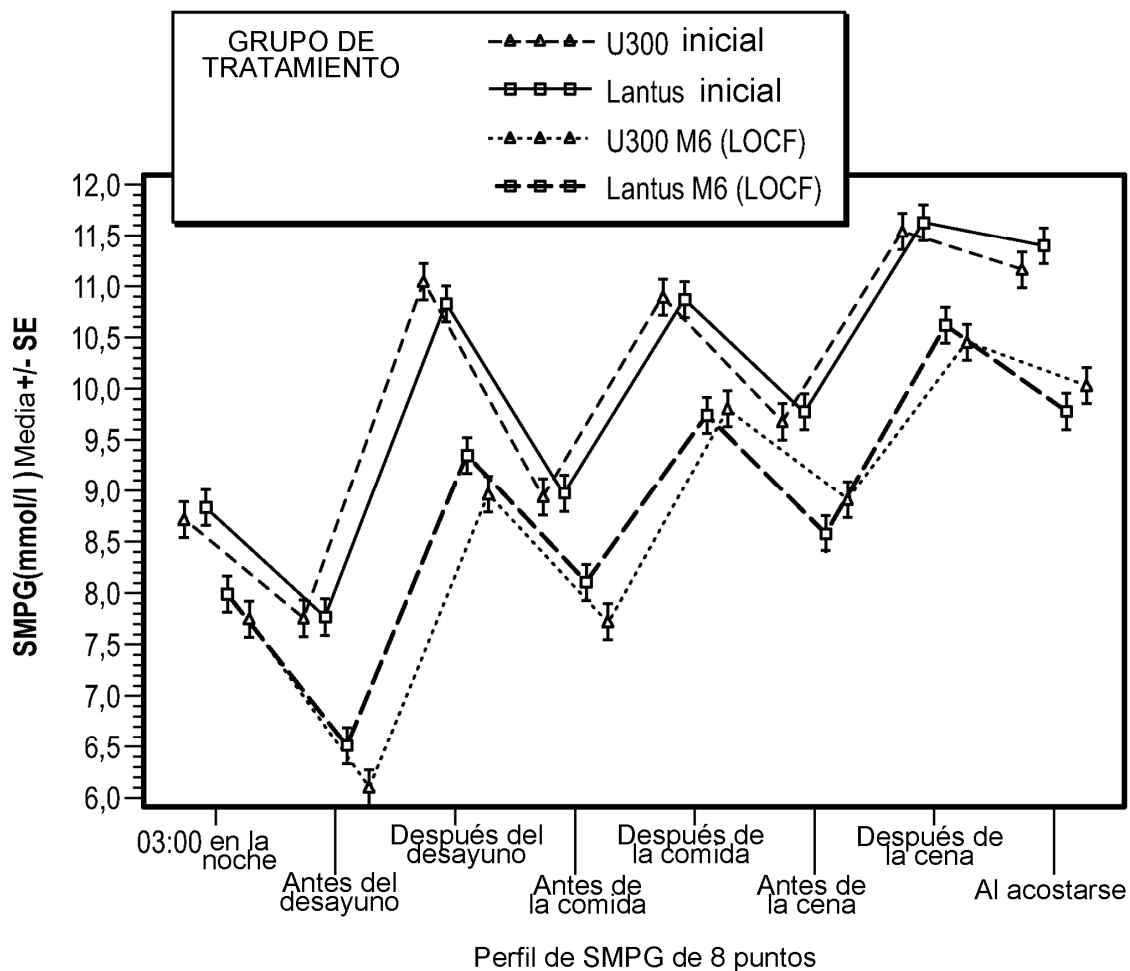
Figura 6 - Otros criterios de valoración de eficacia secundarios - SMPG preinyección promedio media (mmol/l) por visita durante el período de tratamiento principal de 6 meses - población mITT



nº de sujetos

HOE901-U300	353	343	338	319	310	301	280	353
Lantus	350	340	340	327	321	292	285	350

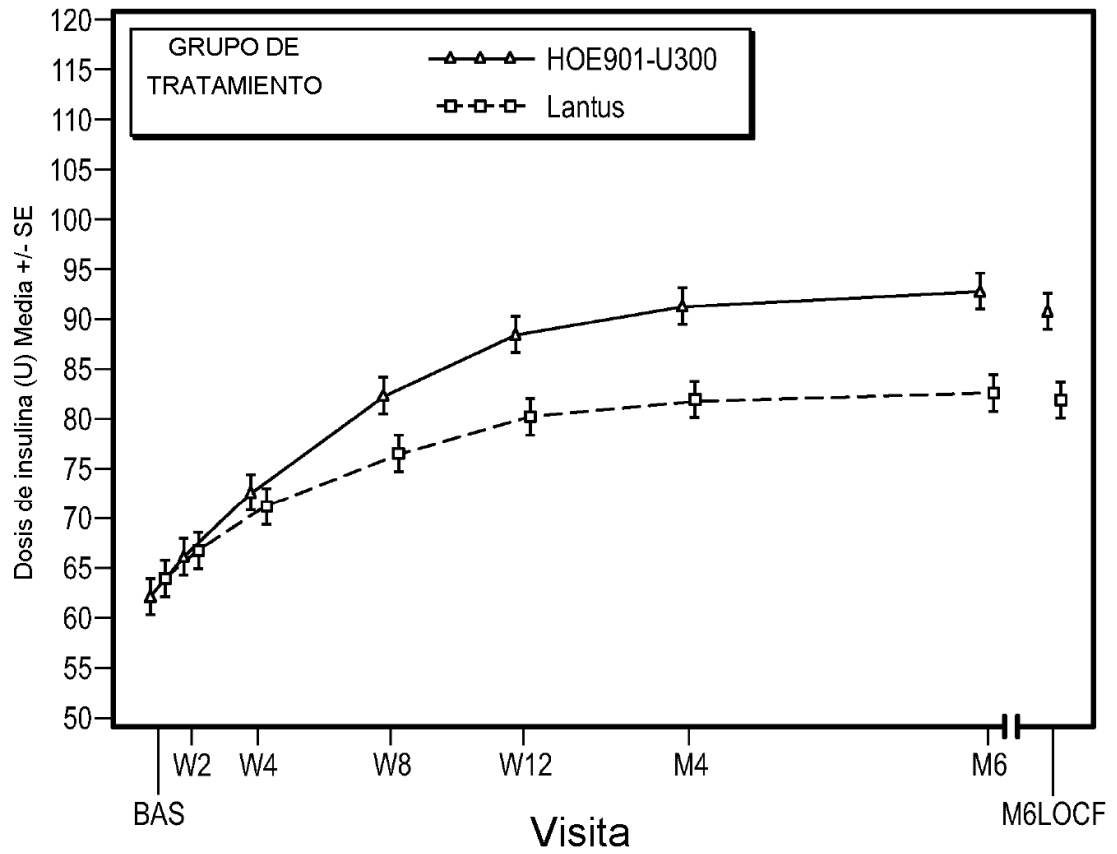
Figura 7 - Otros criterios de valoración de eficacia secundarios - Perfil de SMPG media (mmol/l) de 8 puntos inicial y al final del mes 6 - población mITT



nº de sujeto

U300 inicial	338	347	341	344	339	347	338	325
Lantus inicial	328	338	328	332	328	336	327	303
U300M6(LOCF)	338	347	341	344	339	347	338	325
LantusM6(LOCF)	328	338	328	332	328	336	327	303

Figura 8 - Otros criterios de valoración de eficacia secundarios - Dosis de insulina basal diaria promedio (U) por visita durante el período de tratamiento principal de 6 meses - población mITT



n° de sujetos

HOE901-U300	402	396	387	374	363	353	339	402
Lantus	403	399	392	382	375	355	349	403

Figura 9 - Análisis de eficacia principal - HbA1c media (%) por visita durante el período comparativo de pautas de 3 meses - población de subestudio mITT

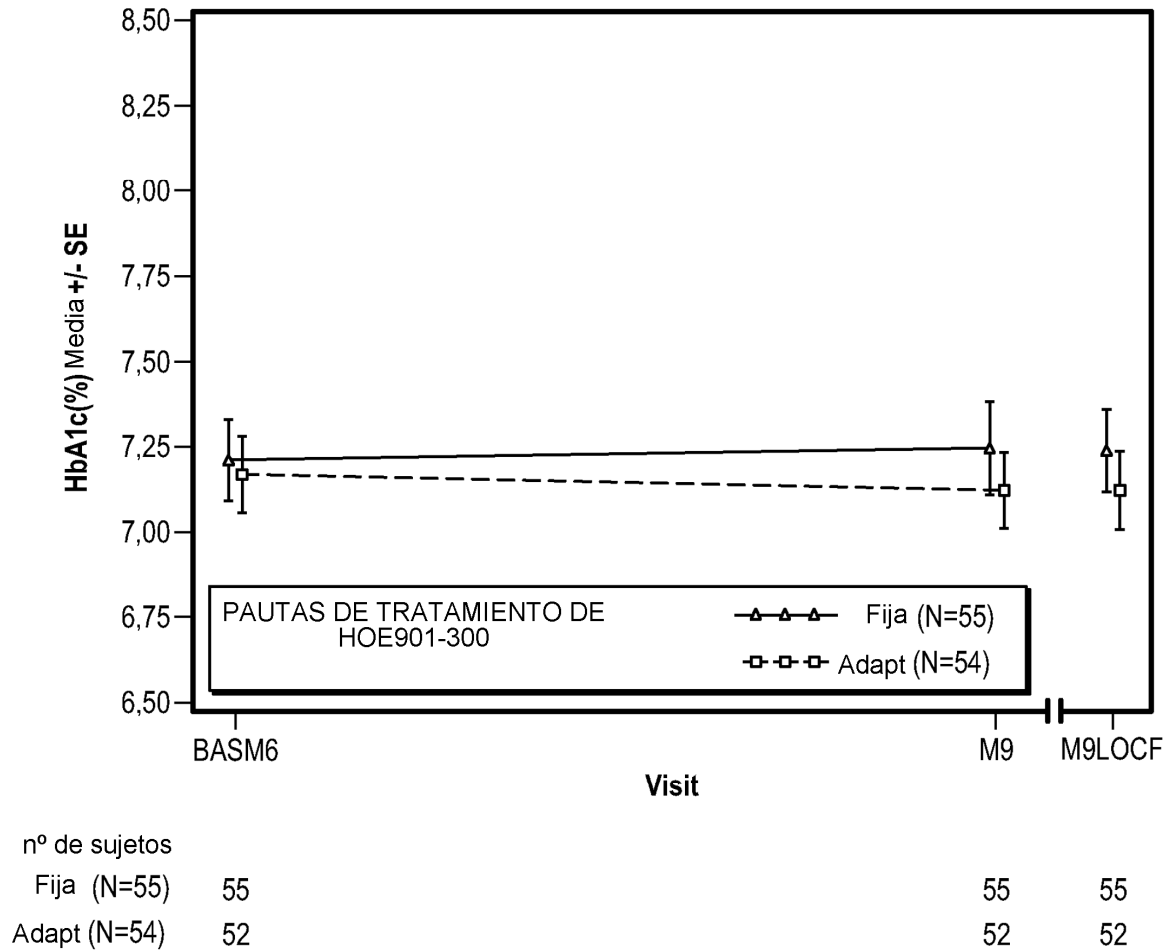
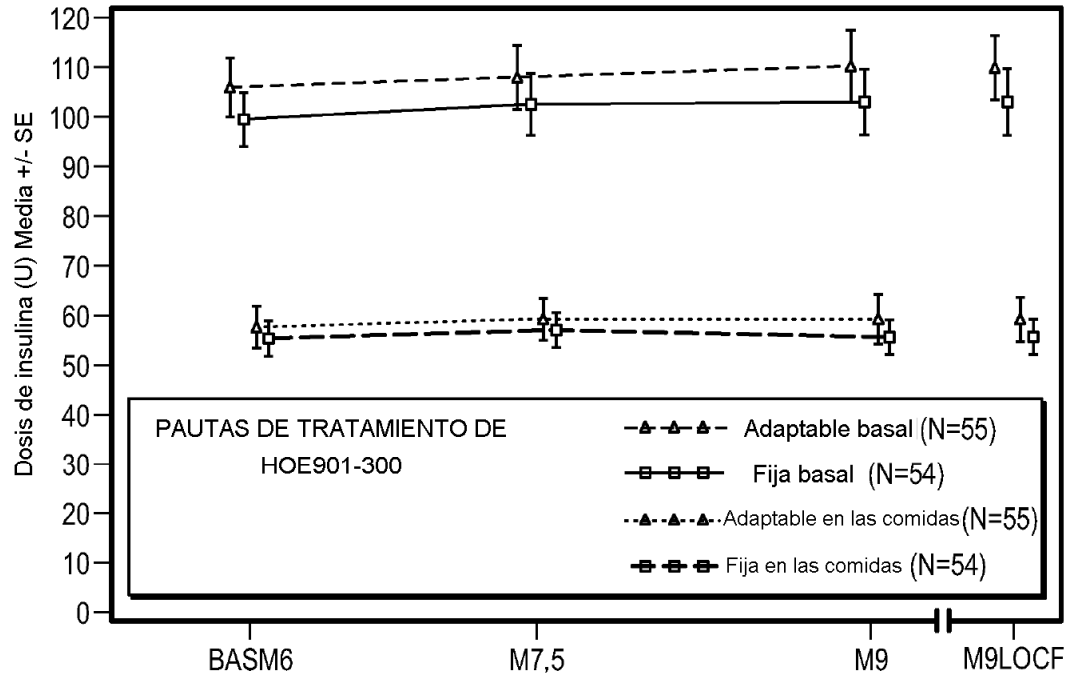


Figura 10 - Dosis promedio de insulina basal diaria (glargina) y en las comidas (U) por visita durante el período comparativo de pautas de 3 meses - población de subestudio mITT



nº de sujetos

Adaptable basal (N=55)	55	54	55	55
Fija basal (N=54)	53	52	53	53
Adaptable en las comidas (N=55)	54	52	54	54
Fija en las comidas (N=54)	52	48	52	52

Figura 11 - Gráfica de la glucosa promedio (mg/dl) por hora del día durante el período entero de tratamiento - Población CGM

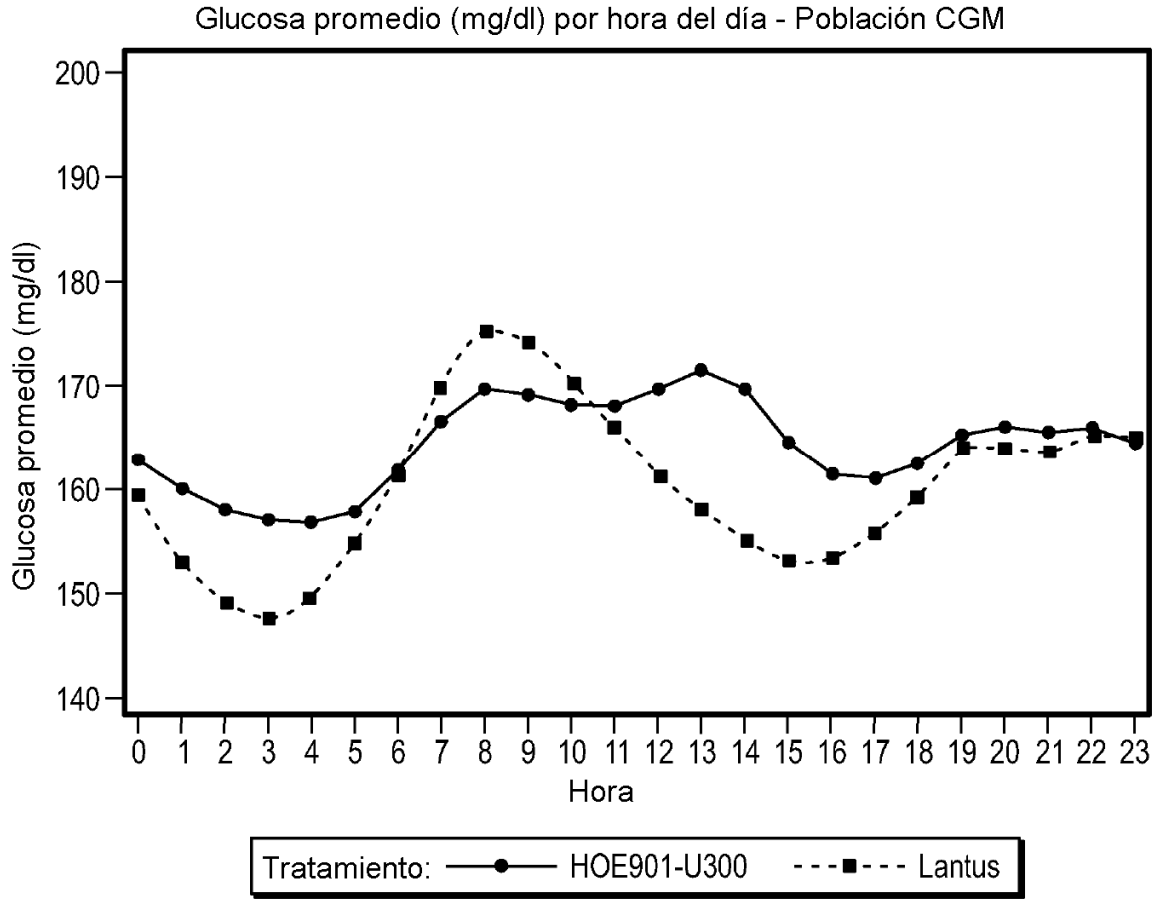


Figura 12 - Gráfica de la glucosa promedio (mg/dl) por hora del día durante el período entero de inyección por la mañana - Población CGM

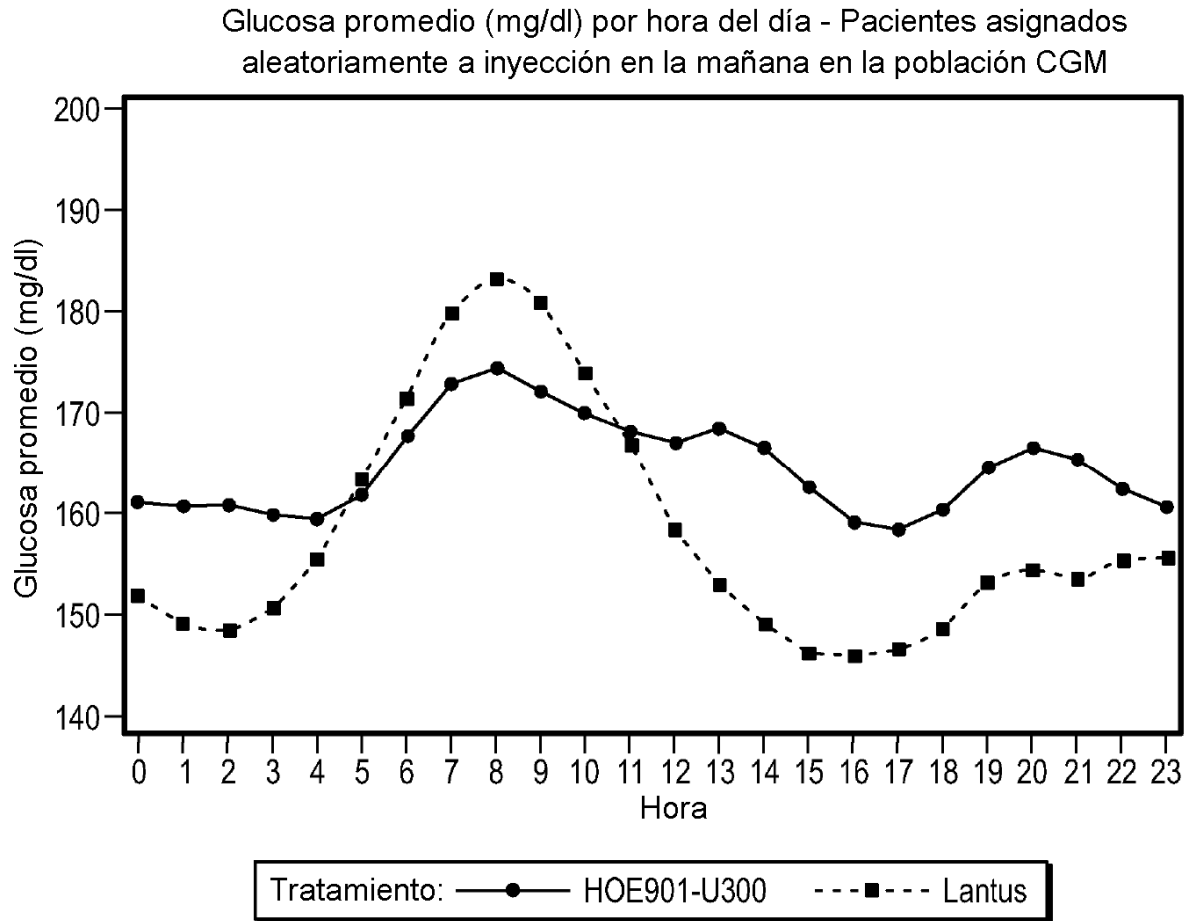


Figura 13 - Gráfica de la glucosa promedio (mg/dl) por hora del día durante el período entero de inyección por la tarde - Población CGM

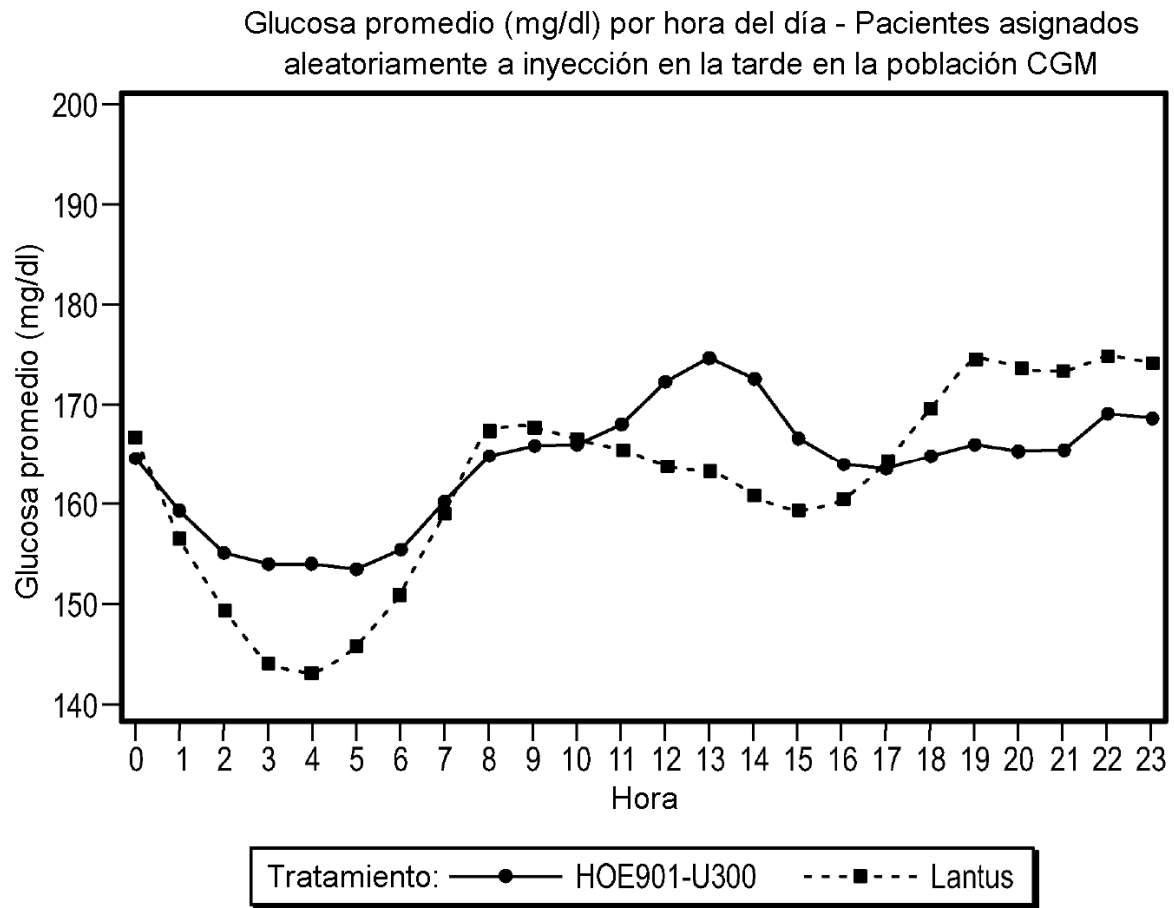
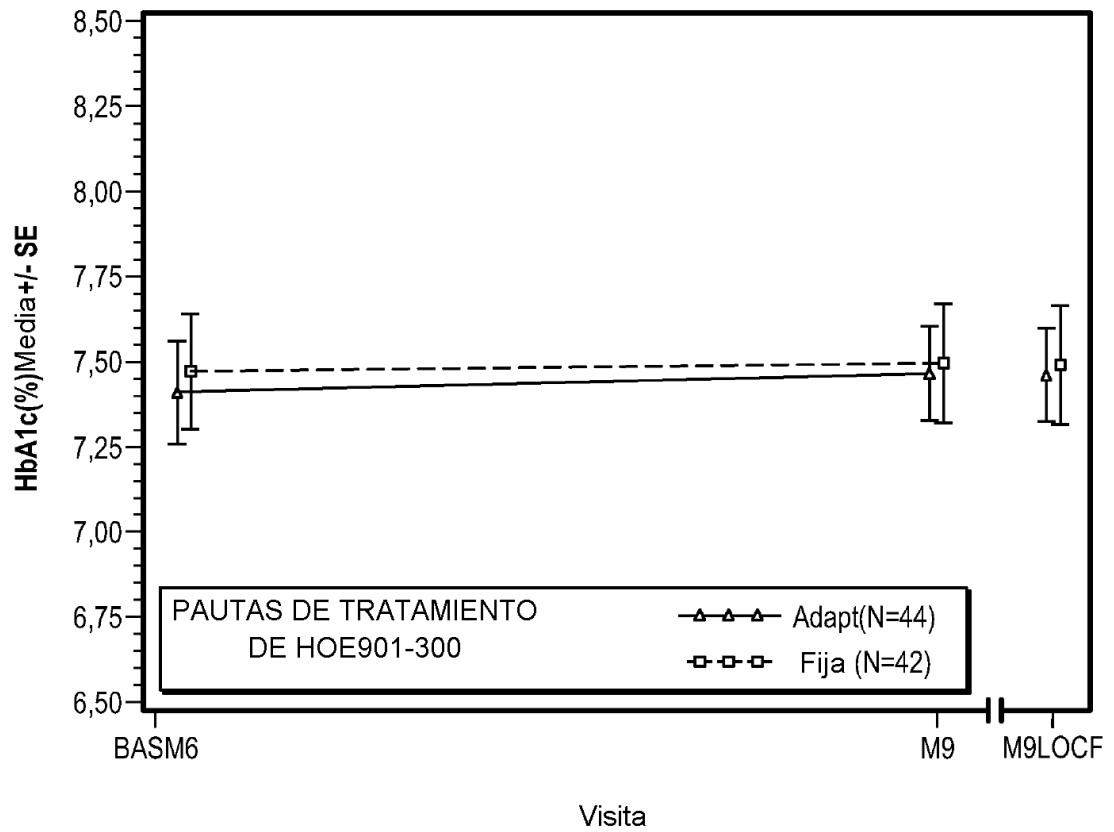


Figura 14 - Análisis de eficacia principal - HbA1c media (%) por visita durante el período comparativo de pautas de 3 meses - población de subestudio mITT



nº de sujetos

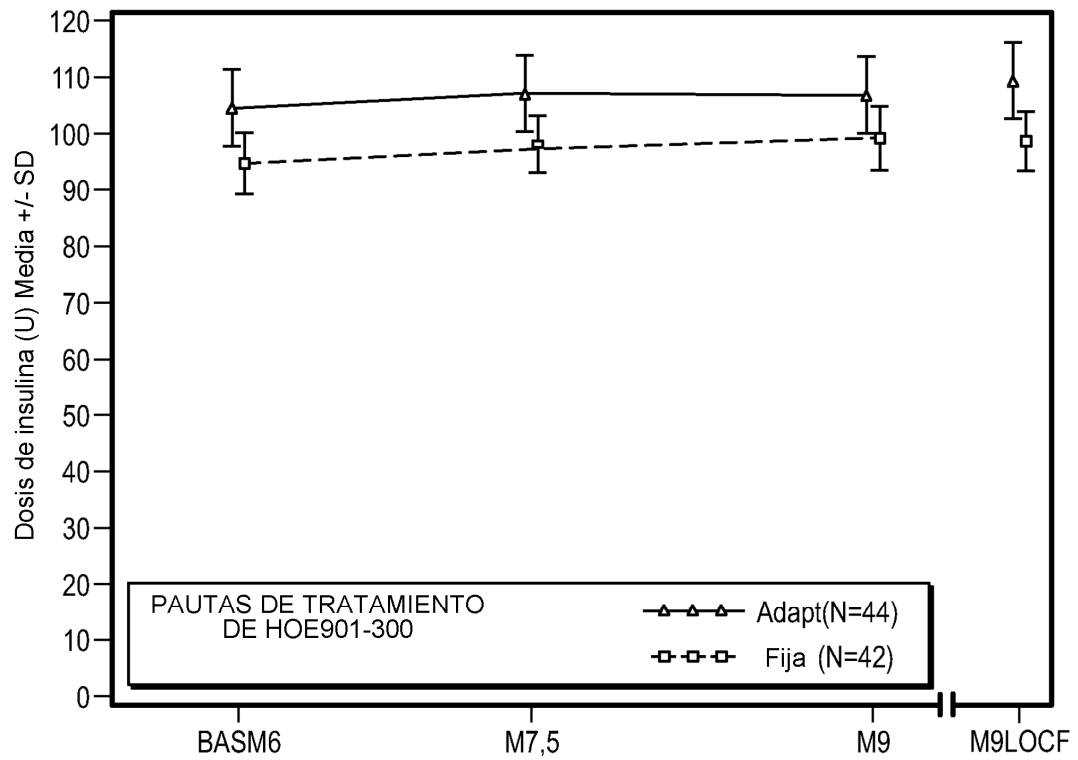
Adapt(N=44) 40

Fija (N=42) 37

40 40

37 37

Figura 15 - Dosis promedio de insulina (glargina) basal diaria (U) por visita durante el período comparativo de pautas de 3 meses - población de subestudio MITT



nº de sujetos				
Adaptable (N=44)	39	39	37	39
Fija (N=42)	40	35	38	40