

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 887**

51 Int. Cl.:

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2014 PCT/EP2014/062418**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14202483**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2014 E 14729687 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3010530**

54 Título: **Formulación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida**

30 Prioridad:

17.06.2013 EP 13172341

12.11.2013 EP 13192556

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

03.09.2019

73 Titular/es:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

(100.0%)

Brünigstraße 50

65929 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es:

SOUHAMI, ELISABETH y

SILVESTRE, LOUISE

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 2 723 887 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

Formulación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida

5 El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende (a) lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) insulina glargina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que el compuesto (b) está presente en una concentración de 100 U/ml y el compuesto (a) está presente en una concentración de 50 µg/ml, para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, administrándose la composición farmacéutica como complemento del tratamiento con metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 En una persona sana, la liberación de insulina por el páncreas está estrictamente asociada a la concentración de glucosa en sangre. Un aumento en el nivel de glucosa en sangre, tal como ocurre después de las comidas, se contrarresta rápidamente mediante un aumento correspondiente en la secreción de insulina. En condiciones de ayuno, el nivel de insulina en plasma desciende a un valor basal que es suficiente para garantizar el suministro continuo de glucosa a los órganos y tejidos sensibles a la insulina y para mantener la producción de glucosa hepática en un nivel bajo durante la noche.

15 A diferencia de la diabetes tipo 1, en general no se produce una falta de insulina en la diabetes tipo 2, pero en muchos casos, particularmente en casos progresivos, el tratamiento con insulina se considera el tratamiento más adecuado, si es necesario en combinación con fármacos antidiabéticos administrados por vía oral.

20 Un aumento del nivel de glucosa en sangre a lo largo de varios años sin síntomas iniciales representa un riesgo significativo para la salud. Se ha podido observar claramente en el estudio DCCT a gran escala en Estados Unidos (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) N. Engl. J. Med. 329, 977-986) que un aumento crónico de los niveles de glucosa en sangre son una de las razones principales para el desarrollo de complicaciones de diabetes. Ejemplos de complicaciones de diabetes son daños microvasculares y macrovasculares que posiblemente se manifiesten en retinopatías, nefropatías o neuropatías y conduzcan a ceguera, insuficiencia renal y pérdida de extremidades y vienen acompañadas de un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, se puede concluir que un mejor tratamiento de la diabetes tiene principalmente como objetivo mantener la glucosa en sangre lo más cerca posible del intervalo fisiológico.

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

30 La metformina es un agente hipoglucemiante de biguanida utilizado en el tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de insulina (diabetes mellitus 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 se administra habitualmente por vía oral. Sin embargo, el control de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes obesos con metformina puede ser insuficiente. Por lo tanto, en estos pacientes, pueden ser necesarias medidas adicionales para controlar la diabetes mellitus tipo 2.

35 El compuesto desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, lixisenatida) es un derivado de exendina-4. La lixisenatida se describe como SEQ ID NO: 93 en el documento WO 01/04156:

40 **SEQ ID NO: 1: Lixisenatida (44 aminoácidos)**

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

45 **SEQ ID NO: 2: Exendina-4 (39 aminoácidos)**

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

60 Las exendinas son un grupo de péptidos que pueden reducir la concentración de glucosa en sangre. El análogo de exendina lixisenatida se caracteriza por un truncamiento C-terminal de la secuencia nativa de exendina-4. La lixisenatida comprende seis residuos de lisina C-terminal no presentes en la exendina-4.

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

La insulina glargina es 31^B-32^B-Di-Arg-insulina humana, un análogo de la insulina humana, con una sustitución adicional de asparagina en la posición A21 por glicina. La insulina glargina también se denomina Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana. En la presente invención, la insulina glargina incluye sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

5 La insulina glargina se describe en el documento US 5 656 722.

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

10 Una dosis de 100 U de insulina glargina requiere una inyección de 1 ml de Lantus® U100, cada ml de Lantus® U100 contiene 100 U de insulina glargina. 100 U de insulina glargina corresponden a 3,6378 mg de insulina glargina.

15 El documento WO 2011/147980 divulga una mezcla *in situ* que comprende una concentración fija de insulina glargina y una concentración variable de lixisenatida. Este documento también divulga una preparación mixta *in situ* ejemplar que contiene 100 U/ml de insulina glargina y 66,67 µg/ml (u 800/300*25 µg/ml) de lixisenatida, 60,6 µg/ml (u 800/330*25 µg/ml) lixisenatida, 55,56 µg/ml (u 800/360*25 µg/ml) de lixisenatida, 51,28 µg/ml de lixisenatida (u 800/390*25 µg/ml de lixisenatida), 47,62 µg/ml (u 800/420*25) de lixisenatida, 44,44 µg/ml (u 800/450*25 µg/ml) de lixisenatida, 41,67 µg/ml (u 800/480*25 µg/ml) de lixisenatida o 39,22 µg/ml (u 800/510*25 µg/ml) de lixisenatida.

20 El documento DE 102008053048 divulga una combinación de una insulina y un agonista de GLP-1.

25 En el Ejemplo 1 de la presente invención, la eficacia de una formulación que comprende 100 U/ml de insulina glargina y 50 µg/ml de lixisenatida se evaluó en comparación con una formulación que comprende 100 U/ml de insulina glargina en pacientes con diabetes tipo 2.

30 Se ha demostrado que en el grupo de combinación (tratado con la formulación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida) la dosis final diaria al final del período de tratamiento se redujo en comparación con el grupo que recibió la formulación para alcanzar una concentración de glucosa en plasma autocontrolada en ayunas de entre ≥ 80 y ≤ 100 mg/dl. En el grupo de combinación, el 0% recibió una dosis de > 60 U/30 µg, y el 42,2% recibió una dosis de > 40 U/20 µg y ≤ 60 U/30 µg. En el grupo de control, el 28,4% de los pacientes recibió una dosis de > 40 U/20 µg y ≤ 60 U/30 µg, y el 16,7% de los pacientes recibió una dosis de > 60 U/30 µg. En el grupo de combinación, el 14,3% de los pacientes recibió una dosis < 20 U/10 µg, mientras que solo el 9,9% de los pacientes de control recibió esta dosis (Tabla 6).

35 Además, el tratamiento con la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida mejoró significativamente el control glucémico posprandial en comparación con la insulina glargina, como muestran los resultados para la evaluación de PPG de 2 horas y para la excursión de glucosa de 2 horas. Además, los pacientes tratados con la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida tuvieron una reducción mayor estadísticamente significativa en el perfil promedio de glucosa en plasma autocontrolada (SMPG) de 7 puntos en comparación con los pacientes tratados con insulina glargina.

40 Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el cambio de peso corporal desde el inicio hasta la semana 24 entre los 2 grupos de tratamiento: el peso corporal disminuyó en el grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida y aumentó en el grupo de insulina glargina.

45 Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de combinación alcanzó el objetivo HbA1c $\leq 6,5\%$ (71,9% frente a 64,6%) o $< 7\%$ (84,4% frente a 78,3%) en comparación con el grupo de insulina glargina (Tabla 8).

50 En resumen, la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida da como resultado una mejora del control glucémico y el peso corporal mediante una dosis reducida de insulina glargina, en comparación con la insulina glargina sola. Esto demuestra la superioridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida frente a la insulina glargina.

55 El ejemplo 2 describe un estudio multicéntrico con grupos paralelos, aleatorizado, de 30 semanas, con control activo, sin enmascaramiento, de 3 ramas de tratamiento, que compara la eficacia y la seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida de la presente invención con insulina glargina sola y lixisenatida sola además de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (T2DM).

60 Un aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende (a) lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) insulina glargina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que el compuesto (b) está presente en una concentración de 100 U/ml y el compuesto (a) está presente en una concentración de 50 µg/ml, para su uso en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, en el que la composición farmacéutica se administra como complemento del tratamiento con metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

65

La relación de concentración del compuesto (b) con respecto al compuesto (a) en la composición farmacéutica de la presente invención es una relación fija.

5 En la presente invención, el compuesto (a) y el compuesto (b) se proporcionan en una única composición en una relación fija predeterminada. También se divulgan en el presente documento dos composiciones separadas, comprendiendo la primera composición el compuesto (a) y la segunda composición el compuesto (b), para su administración a un paciente con necesidad de ello tal como se define en el presente documento, en una relación fija tal como se define en el presente documento.

10 La composición farmacéutica preferentemente no es una composición o formulación mezclada *in situ*. La composición o formulación mezclada *in situ* se prepara "*in situ*", por ejemplo, poco antes de su administración. En este contexto, una composición o formulación mezclada *in situ* puede ser una composición o formulación preparada a partir de al menos dos composiciones separadas, que comprende cada una al menos una de lixisenatida e insulina glargina. En particular, una formulación o composición mezclada *in situ* es una composición preparada a partir de
15 dos composiciones separadas, en la que la primera composición comprende lixisenatida e insulina glargina y la segunda composición comprende insulina glargina. Más particularmente, la composición o formulación mezclada *in situ* puede comprender un volumen fijo de la primera composición y un volumen variable de la segunda composición.

20 La composición de la presente invención se puede utilizar para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o/y 2, o/y para el tratamiento de afecciones asociadas con diabetes tipo diabetes mellitus tipo 1 o/y 2.

En particular, la composición de la presente invención se puede utilizar para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o/y para el tratamiento de afecciones asociadas con diabetes tipo diabetes mellitus tipo 2. Dichas afecciones incluyen una disminución de la tolerancia a la glucosa, un aumento de la concentración de
25 glucosa en plasma posprandial, un aumento en la concentración de glucosa en plasma en ayunas o/y un aumento del valor de HbA_{1c}, en comparación, por ejemplo, con personas que no padecen diabetes tipo 2.

30 La composición de la presente invención se puede utilizar en el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2. Como se demuestra mediante el Ejemplo 1 de la presente invención, la composición tal como se describe en el presente documento se puede utilizar para mejorar el control glucémico. En la presente invención, "mejora del control glucémico" o "control glucémico" se refieren en particular a la mejora de la tolerancia a la glucosa, la mejora de la concentración de glucosa en plasma posprandial, la mejora de la concentración de glucosa en plasma en ayunas o/y la mejora del valor de HbA_{1c}.

35 En particular, la mejora de la tolerancia a la glucosa incluye la mejora de la concentración de glucosa en plasma posprandial, la mejora de la excursión de glucosa en plasma posprandial o/y la mejora de la concentración de glucosa en plasma en ayunas. Más particularmente, la mejora de la tolerancia a la glucosa incluye la mejora de la concentración de glucosa en plasma posprandial.

40 En particular, la mejora de la concentración de glucosa en plasma posprandial es la reducción de la concentración de glucosa en plasma posprandial. Reducción significa, en particular, que la concentración de glucosa en plasma alcanza valores normoglucémicos o al menos se aproxima a estos valores.

45 En particular, la mejora de la excursión de glucosa en plasma posprandial es la reducción de la excursión de glucosa en plasma posprandial. Reducción significa, en particular, que la excursión de la glucosa en plasma alcanza valores normoglucémicos o al menos se aproxima a estos valores.

50 En particular, la mejora de la concentración de glucosa en plasma en ayunas es la reducción de la concentración de glucosa en plasma en ayunas. Reducción significa, en particular, que la concentración de glucosa en plasma alcanza valores normoglucémicos o al menos se aproxima a estos valores.

55 En particular, la mejora del valor de HbA_{1c} es la reducción del valor de HbA_{1c}. Reducción del valor de HbA_{1c} significa, en particular, que el valor de HbA_{1c} se reduce por debajo del 6,5% o el 7%, por ejemplo, después de un tratamiento durante al menos un mes, al menos dos meses, al menos tres meses, al menos cuatro meses, al menos cinco meses, al menos seis meses o al menos un año.

60 La composición farmacéutica de la presente invención se administra como complemento del tratamiento con metformina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La metformina es la denominación internacional no propietaria de 1,1-dimetilbiguanida (Número CAS 657-24-9). En la presente invención, el término "metformina" incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

65 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 tipo 2 mediante administración oral. La metformina se puede administrar a un paciente con necesidad de ello 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 puede formularse en una forma de dosificación sólida, tal como un

comprimido o una píldora. La metformina puede formularse con vehículos, adyuvantes o/y sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables adecuados.

5 En la presente invención, el término "complemento" y las expresiones "tratamiento complementario", "terapia complementaria" y "además de" se refieren al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con metformina y la composición de la presente invención, tal como se describe en el presente documento. La composición de la presente invención y la metformina pueden administrarse por diferentes vías de administración. La metformina se puede administrar por vía oral y la composición de la presente invención se puede administrar por vía parenteral.

10 El paciente que se va a tratar mediante la composición de la presente invención puede ser un paciente que padece diabetes tipo 2.

15 El paciente que se va a tratar por la composición de la presente invención que padece diabetes tipo 2 puede ser un paciente que padece diabetes tipo 2 en el que la diabetes tipo 2 no se controla adecuadamente mediante tratamiento con metformina sola, por ejemplo mediante tratamiento con metformina 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. En particular, la diabetes tipo 2 no se controla adecuadamente mediante tratamiento con metformina sola al inicio del tratamiento con la composición de la presente invención.

20 El paciente que se va a tratar por la composición de la presente invención que padece diabetes tipo 2 puede ser un paciente que padece diabetes tipo 2 en el que la diabetes tipo 2 no se controla adecuadamente mediante tratamiento con insulina glargina sola, por ejemplo mediante tratamiento con insulina glargina durante al menos 2 o al menos 3 meses. En particular, la diabetes tipo 2 no se controla adecuadamente mediante tratamiento con insulina glargina sola al inicio del tratamiento con la composición de la presente invención.

25 El paciente que se va a tratar por la composición de la presente invención que padece diabetes tipo 2 puede ser un paciente que padece diabetes tipo 2 en el que la diabetes tipo 2 no se controla adecuadamente mediante tratamiento con lixisenatida sola, por ejemplo, mediante tratamiento con lixisenatida durante al menos 2 o al menos 3 meses. En particular, la diabetes tipo 2 no se controla adecuadamente mediante tratamiento con lixisenatida sola al inicio del tratamiento con la composición de la presente invención.

30 El paciente que se va a tratar por la composición de la presente invención que padece diabetes tipo 2 puede ser un paciente que padece diabetes tipo 2 en el que la diabetes tipo 2 no se controla adecuadamente mediante tratamiento con metformina e insulina glargina solas, o con metformina y lixisenatida solas, por ejemplo, mediante tratamiento durante al menos 2 o al menos 3 meses. En particular, la diabetes tipo 2 no se controla adecuadamente mediante tratamiento con metformina e insulina glargina solas, o con metformina y lixisenatida solas, al inicio del tratamiento con la composición de la presente invención.

35 En la presente invención, la diabetes tipo 2 de un paciente no se controla adecuadamente si al menos un parámetro fisiológico que describe la concentración de glucosa en sangre (es decir, el valor de HbA1c, la concentración de glucosa en plasma posprandial, la excursión de glucosa en plasma posprandial o la concentración de glucosa en plasma en ayuno) excede los valores normoglucémicos, tal como se describen en el presente documento. En particular, un paciente cuya diabetes tipo 2 no se controla adecuadamente puede tener

- 45 (i) un valor de HbA1c en el intervalo de 7% a 10% o incluso superior,
- (ii) una excursión de glucosa posprandial, en particular una excursión de glucosa posprandial de 2 horas, de al menos 2 mmol/l,
- 50 (iii) una concentración de glucosa en plasma posprandial, en particular una concentración de glucosa posprandial de 2 horas, de al menos 10 mmol/l, o/y
- (iv) una glucosa en plasma en ayunas de al menos 7,0 mmol/l u 8,0 mmol/l.

55 El paciente que se va a tratar con la composición de la presente invención que padece diabetes tipo 2 puede ser un paciente obeso. En la presente invención, un paciente obeso puede tener un índice de masa corporal de al menos 30 kg/m², al menos 31 kg/m², al menos 32 kg/m² o al menos 33 kg/m².

60 El paciente que se va a tratar con la composición de la presente invención que padece diabetes tipo 2 puede tener un peso corporal normal. En la presente invención, un paciente que tiene un peso corporal normal puede tener un índice de masa corporal en el intervalo de 17 kg/m² a 25 kg/m², 17 kg/m² a < 30 kg/m² o < 30 kg/m².

65 El paciente que se va a tratar con la composición de la presente invención puede ser un paciente adulto. El paciente puede tener una edad de al menos 18 años o una edad de 18 a 80 años, de 18 a 50 años, o de 40 a 80 años, o de 50 a 60 años. El paciente puede tener al menos 50 años de edad. El paciente puede ser menor de 50 años.

El paciente que se va a tratar con la composición de la presente invención puede ser un paciente que no recibe un agonista del receptor de GLP-1 y/o una insulina.

5 El paciente que se va a tratar con la composición de la presente invención puede padecer diabetes mellitus tipo 2 durante al menos 1 año o al menos 2 años. En particular, en el paciente con diabetes tipo 2, la diabetes mellitus tipo 2 ha sido diagnosticada al menos 1 año o al menos 2 años antes del inicio del tratamiento con la composición de la presente invención.

10 El paciente con diabetes tipo 2 puede tener un valor de HbA_{1c} de al menos aproximadamente el 9%, al menos el 8%, al menos aproximadamente el 7,5%, o al menos el 7,0% al inicio del tratamiento con la composición. El paciente también puede tener un valor de HbA_{1c} de aproximadamente el 7% a aproximadamente el 10% al inicio del tratamiento con la composición. El ejemplo 1 de la presente invención demuestra que el tratamiento con lixisenatida da como resultado una reducción del valor de HbA_{1c} en pacientes con diabetes tipo 2.

15 En otro aspecto más de la presente invención, la composición tal como se describe en el presente documento se puede utilizar para mejorar el valor de HbA_{1c} en un paciente que padece diabetes tipo 2, tal como se describe en el presente documento.

20 En otro aspecto más de la presente invención, la composición tal como se describe en el presente documento se puede utilizar para mejorar la tolerancia a la glucosa en un paciente que padece diabetes tipo 2, tal como se describe en el presente documento. El ejemplo 1 de la presente invención muestra una excursión de glucosa de 2 horas mejorada.

25 En otro aspecto más de la presente invención, la composición tal como se describe en el presente documento se puede utilizar para mejorar la concentración de glucosa en plasma posprandial en un paciente que padece diabetes tipo 2, tal como se describe en el presente documento. El ejemplo 1 de la presente invención muestra una concentración posprandial de glucosa de 2 horas mejorada.

30 En otro aspecto más de la presente invención, la composición tal como se describe en el presente documento puede utilizarse para mejorar la excursión de glucosa en plasma posprandial, en particular la excursión de glucosa posprandial de 2 horas, en un paciente que padece diabetes tipo 2, tal como se describe en el presente documento.

35 En otro aspecto más de la presente invención, la composición tal como se describe en el presente documento se puede utilizar para mejorar la concentración de glucosa en plasma en ayunas en un paciente que padece diabetes tipo 2, tal como se describe en el presente documento.

40 En otro aspecto más de la presente invención, la composición tal como se describe en el presente documento se puede utilizar para mejorar el perfil promedio de SMPG de 7 puntos. El ejemplo 1 de la presente invención muestra un perfil promedio de SMPG de 7 puntos mejorado mediante la administración de la composición de la presente invención a pacientes con diabetes tipo 2. La "glucosa en plasma autocontrolada (SMPG)", tal como se usa en el presente documento, es en particular la "glucosa en plasma autocontrolada de 7 puntos". La "glucosa en plasma autocontrolada de 7 puntos" se refiere en particular a la medición de la glucosa en plasma siete veces al día y el cálculo de la concentración de glucosa en plasma promedio. El valor de la "glucosa en plasma autocontrolada de 7 puntos" es, en particular, una concentración de glucosa en plasma promedio, incluidas las condiciones de ayuno y posprandial. En particular, las mediciones de la concentración de glucosa en plasma se realizan antes del desayuno, después del desayuno (por ejemplo, 2 horas después del desayuno), antes del almuerzo, después del almuerzo (por ejemplo, 2 horas después del almuerzo), antes de la cena, después de la cena (por ejemplo, 2 horas después de la cena) y antes de acostarse (véase también la Figura 3). El tratamiento con la combinación de la presente invención, tal como se describe en el presente documento, puede mejorar la glucosa en plasma autocontrolada.

50 En otro aspecto más de la presente invención, la composición tal como se describe en el presente documento se puede utilizar para mejorar el peso corporal en un paciente que padece diabetes tipo 2, tal como se describe en el presente documento. El ejemplo 1 de la presente invención muestra la mejora del peso corporal mediante la administración de la composición de la presente invención.

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

60 El paciente con diabetes tipo 2 puede tener una concentración de glucosa en plasma posprandial de 2 horas de al menos 10 mmol/l, al menos 12 mmol/l, al menos 13 mmol/l, al menos 14 mmol/l, al menos 15 mmol/l, al menos 16 mmol/l o al menos 17 mmol/l al inicio del tratamiento con la composición de la presente invención. Estas concentraciones de glucosa en plasma superan las concentraciones normoglucémicas.

65 El paciente con diabetes tipo 2 puede tener una excursión de glucosa (en particular una excursión de glucosa posprandial de 2 horas de al menos 2 mmol/l, al menos 3 mmol/l, al menos 4 mmol/l, al menos 5 mmol/l, al menos

5,5 mmol/l, al menos 6 mmol/l, al menos 6,5 mmol/l o al menos 7 mmol/l al inicio del tratamiento con la composición de la presente invención. En la presente invención, la excursión de glucosa es, en particular, la diferencia de la concentración de glucosa en plasma posprandial de 2 horas y la concentración de glucosa en plasma 30 minutos antes de un ensayo de comida.

5 "Posprandial" es un término que es bien conocido por un experto en la técnica de la diabetología. El término "posprandial" describe, en particular, la fase posterior a una comida o/y la exposición a glucosa en condiciones experimentales. En una persona sana, esta fase se caracteriza por un aumento y una disminución subsiguiente de la concentración de glucosa en sangre. El término "posprandial" o la expresión "fase posprandial" generalmente tiene una duración de hasta 2 h después de una comida y/o exposición a la glucosa.

15 El paciente con diabetes tipo 2 tal como se describe en el presente documento puede tener una concentración de glucosa en plasma en ayunas de al menos 7 mmol/l, al menos 8 mmol/l, al menos 9 mmol/l, al menos 10 mmol/l o al menos 11 mmol/l al inicio del tratamiento con la composición de la presente invención. Estas concentraciones de glucosa en plasma exceden las concentraciones normoglucémicas al inicio del tratamiento con la composición de la presente invención.

20 El paciente con diabetes tipo 2 tal como se describe en el presente documento puede tener una concentración de glucosa en plasma autocontrolada de al menos 8 mmol/l, al menos 9 mmol/l, al menos 10 mmol/l o al menos 11 mmol/l al inicio del tratamiento con la composición de la presente invención.

En la presente invención, la composición tal como se describe en el presente documento puede administrarse a un paciente con necesidad de ello, en una cantidad suficiente para inducir un efecto terapéutico.

25 En la presente invención, la composición tal como se describe en el presente documento puede comprender al menos uno de vehículos, adyuvantes y/o sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables adecuados.

30 La composición tal como se describe en el presente documento puede administrarse por vía parenteral, por ejemplo mediante inyección (tal como mediante inyección intramuscular o subcutánea). Se conocen dispositivos de inyección adecuados, por ejemplo los denominados "plumas" que comprenden un cartucho que comprende el ingrediente activo y una aguja de inyección.

35 La composición farmacéutica de la presente invención se puede proporcionar dentro de un recipiente, por ejemplo, una ampolla, un vial o una "pluma", tal como se describe en el presente documento, para su utilización por parte del paciente. Por ejemplo, la composición farmacéutica que es una formulación líquida se puede proporcionar dentro de un vial. A partir de dicho vial, el paciente puede extraer la dosis requerida con una jeringa (en particular una jeringa de un único uso).

40 La composición tal como se describe en el presente documento puede administrarse en una cantidad adecuada.

45 La dosificación de la composición de la presente invención puede determinarse por medio de uno de los agentes activos de la composición que se va a administrar, es decir, por medio de la cantidad de insulina glargina o por medio de la cantidad de lixisenatida. Se contempla que, en este caso, el segundo agente activo de la composición se administre en una cantidad definida por la relación de dosis fija de la composición.

La dosis de la composición de la presente invención se puede determinar por medio de la cantidad de lixisenatida que se va a administrar.

50 En la presente invención, la composición tal como se describe en el presente documento puede administrarse en una cantidad en el intervalo de 10 a 15 µg de lixisenatida por dosis o de 15 a 20 µg de lixisenatida por dosis.

55 En la presente invención, la composición tal como se describe en el presente documento puede administrarse en una dosis diaria en el intervalo de 10 a 20 µg de lixisenatida, en el intervalo de 10 a 15 µg de lixisenatida o en el intervalo de 15 a 20 µg de lixisenatida.

La composición tal como se describe en el presente documento puede administrarse mediante una inyección al día.

60 La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar en una dosis de 0,05 a 0,5 µg de lixisenatida/kg de peso corporal.

65 La dosis de la composición de la presente invención también puede determinarse por medio de la cantidad de insulina glargina requerida. Por ejemplo, la dosis de insulina glargina que se va a inyectar puede ser de 40 U o inferior, o encontrarse en un intervalo de 10 a 40 U de insulina glargina o de 20 U a 40 U de insulina glargina. La dosis de insulina glargina que se va a inyectar también puede ser de 60 U o inferior, o encontrarse en un intervalo de 10 U a 60 U de insulina glargina o de 30 U a 60 U de insulina glargina. La dosis diaria de insulina glargina que se va a inyectar puede ser de 40 U o inferior, o encontrarse en un intervalo de 10 a 40 U de insulina glargina o de 20 U a

40 U de insulina glargina. La dosis diaria de insulina glargina que se va a inyectar también puede ser de 60 U o inferior, o encontrarse en un intervalo de 10 U a 60 U de insulina glargina o de 30 U a 60 U de insulina glargina.

5 La composición de la presente invención se puede administrar en una dosis de 0,25 a 1,5 U/kg de peso corporal de insulina glargina.

10 En la presente invención, la composición tal como se describe en el presente documento puede ser una composición líquida. El experto en la técnica conoce composiciones líquidas de lixisenatida adecuadas para administración parenteral. El experto en la técnica también conoce composiciones líquidas de insulina glargina adecuadas para administración parenteral. Una composición líquida de la presente invención puede tener un pH ácido o fisiológico. Un pH ácido se encuentra preferentemente en el intervalo de pH de 1 – 6,8, pH de 3,5 – 6,8 o pH de 3,5 - 5. Un pH fisiológico se encuentra preferentemente en el intervalo de pH de 2,5 – 8,5, pH de 4,0 – 8,5 o pH de 6,0 – 8,5. El pH puede ajustarse mediante un ácido diluido farmacéuticamente aceptable (típicamente HCl) o una base diluida farmacéuticamente aceptable (típicamente NaOH).

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

20 La composición líquida de la presente invención puede comprender un agente de tonicidad. Un agente de tonicidad adecuado puede seleccionarse de entre glicerol, lactosa, sorbitol, manitol, glucosa, NaCl, compuestos que contienen calcio o magnesio, tales como CaCl₂. La concentración de glicerol, lactosa, sorbitol, manitol y glucosa puede encontrarse en el intervalo de 100 a 250 mM. La concentración de NaCl puede ser de hasta 150 mM. Un agente de tonicidad preferido es el glicerol.

25 La composición líquida de la presente invención puede comprender metionina desde 0,5 µg/ml hasta 20 µg/ml, preferentemente desde 1 µg/ml hasta 5 µg/ml. Preferentemente, la composición líquida comprende L-metionina.

30 En el presente documento se divulga un procedimiento de tratamiento de una indicación médica, enfermedad o afección, tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender la administración de la composición tal como se describe en el presente documento. El procedimiento puede ser un procedimiento de tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 y/o de tratamiento de afecciones asociadas con diabetes tipo 2, tal como se describe en el presente documento. El paciente puede ser un paciente tal como se define en el presente documento.

35 En el presente documento también se divulga un procedimiento para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, comprendiendo dicho procedimiento administrar la composición de la presente invención a un paciente con necesidad de ello. En el procedimiento, el paciente puede ser el paciente definido en el presente documento.

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

Leyendas de las figuras

45 **Figura 1** - Curva de incidencia acumulada de Kaplan-Meier durante el tiempo hasta la interrupción del tratamiento por cualquier motivo - Población aleatorizada. INS/LIXI = Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, INS = insulina glargina.

50 **Figura 2** - Gráfica del HbA1c medio (%) por visita - población mITT. LOCF = Última observación llevada a cabo. Nota: La gráfica incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta 14 días después de la última inyección del producto medicinal en investigación. INS/LIXI = Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, INS = Insulina glargina.

55 **Figura 3** - Gráfica de la media de perfiles de glucosa en plasma autocontrolada (SMPG) de 7 puntos (mmol/l) en el inicio y en la semana 24 (LOCF) - población mITT. LOCF = Última observación llevada a cabo. El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta la fecha de la última inyección del producto medicinal en investigación. INS/LIXI = Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, INS = Insulina glargina.

60 **Figura 4** - Gráfica del cambio medio en el peso corporal (kg) desde el inicio por visita - población mITT. LOCF = Última observación llevada a cabo. El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta 3 días después de la última inyección del producto medicinal en investigación. INS/LIXI = Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, INS = Insulina glargina.

65 **Figura 5** - Gráfica de la dosis media diaria de insulina glargina (U) por visita - población mITT. LOCF = Última observación llevada a cabo. El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de

rescate y hasta la fecha de la última inyección del producto medicinal en investigación. INS/LIXI = Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, INS = Insulina glargina.

Ejemplo 1

5 Un estudio aleatorizado, de 24 semanas, sin enmascaramiento, de 2 ramas, con grupos paralelos, multicéntrico, que compara la eficacia y la seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida frente a insulina glargina además de metformina en pacientes diabéticos tipo 2.

10 **1 Abreviaturas**

15	AE:	Evento adverso
	ANCOVA:	Análisis de la covarianza
	IMC:	Índice de masa corporal
	IC:	Intervalo de confianza
20	CMH:	Cochran-Mantel-Haenszel
	ECG:	Electrocardiograma
	FPG:	Glucosa en plasma en ayunas
25	GFR:	Tasa de filtración glomerular
	GLP-1:	Péptido-1 similar a glucagón
30	HLGT:	Término de grupo de alto nivel
	HLT:	Término de alto nivel
	IMP:	Producto medicinal en investigación
35	LOCF:	Última observación llevada a cabo
	MC:	Mínimos cuadrados
40	MDRD:	Modificación de la dieta en la enfermedad renal
	mITT:	Intención de tratar modificada
	PG:	Glucosa en plasma
45	PPG:	Glucosa en plasma posprandial
	PT:	Término preferido
50	SAE:	Evento adverso grave
	SMPG:	Glucosa en plasma autocontrolada
	SOC:	Clase de órganos y sistemas
55	TEAE:	Evento adverso surgido durante el tratamiento

60 **2 SINOPSIS**

<p>Título del estudio: Un estudio aleatorizado, de 24 semanas, sin enmascaramiento, de 2 ramas, con grupos paralelos, multicéntrico, que compara la eficacia y la seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida frente a insulina glargina además de metformina en pacientes diabéticos tipo 2</p>
--

Centro(s) de estudio: multicéntrico (67 centros)	
Publicaciones (referencia): N/A	
Fase de desarrollo: Fase 2	
Objetivos:	
Objetivo principal: Demostrar la no inferioridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida frente a insulina glargina en el control glucémico a lo largo de 24 semanas, evaluada mediante la reducción de HbA1c en pacientes diabéticos tipo 2 que no se controlan adecuadamente con metformina	
Objetivos secundarios:	
<ul style="list-style-type: none"> • Demostrar la superioridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida frente a insulina glargina en el control glucémico con respecto a una comida a lo largo de 24 semanas, evaluada mediante la glucemia posprandial (PPG) de 2 horas durante una prueba de comida normalizada. • Evaluar la eficacia de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida en: <ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje de pacientes que alcanzaron un HbA1c < 7% o ≤ 6,5% en la semana 24 - Perfil de glucosa en plasma autocontrolada (SMPG) de 7 puntos (cada punto temporal y valor diario promedio) en la semana 24 - Peso corporal en la semana 24 - Dosis de insulina glargina en la semana 24 - Glucosa en plasma en ayunas (FPG) en la semana 24 - Porcentaje de pacientes que requieren tratamiento de rescate durante el período de tratamiento sin enmascaramiento de 24 semanas - PPG y excursión de glucosa en plasma de 30 minutos y 1 hora durante el ensayo de comida normalizado en la semana 24 - Porcentaje de pacientes que alcanzaron un HbA1c < 7% en la semana 24 sin hipoglucemia sintomática documentada durante el período de tratamiento sin enmascaramiento de 24 semanas - Porcentaje de pacientes que alcanzaron un HbA1c < 7% sin aumento de peso en la semana 24 • Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida. • Evaluar la concentración en plasma de lixisenatida (en el grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida) después de la inyección en el día 1 y en la semana 24. • Evaluar el desarrollo de anticuerpos anti-lixisenatida (para la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida) y anti-insulina (para ambos grupos de tratamiento). 	
Metodología: Este fue un estudio con grupos paralelos sin enmascaramiento, aleatorizado 1:1, con control activo, de 2 ramas, de 24 semanas de duración, que comparó:	
<ul style="list-style-type: none"> • Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (2 U de insulina glargina por 1 µg de lixisenatida) • Insulina glargina sola 	
Los pacientes se estratificaron por valores de cribado de HbA _{1c} (< 8, ≥ 8%) e índice de masa corporal (IMC) (< 30, ≥ 30 kg/m ²). El estudio comprendió 3 períodos: un período de cribado de hasta 2 semanas; un período de tratamiento aleatorizado de 24 semanas; un período de seguimiento de seguridad de 3 días.	
Número de pacientes:	Planificados: 310 Aleatorizados: 323 Tratados: 323
Evalúadas	Eficacia: 323 Seguridad: 323
Diagnóstico y criterios de inclusión: Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticados durante al menos 1 año, tratados con metformina a una dosis estable de al menos 1,5 g/día durante al menos 3 meses antes de la visita de cribado y con HbA _{1c} ≥ 7% y ≤ 10% en el cribado.	

Tratamientos de estudio

Productos medicinales en investigación (IMP): Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida e insulina glargina

Formulación:

- Fármaco analizado: la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (100 U/ml de insulina glargina/50 µg/ml de lixisenatida [proporción 2 U/1 µg]) se suministró como una solución acuosa estéril en cartuchos de 3 ml que se deben utilizar en una pluma reutilizable de dosis flexible (TactiPen®).
- Fármaco de control: se suministró insulina glargina como una solución acuosa estéril en el dispositivo de autoinyección desechable Lantus® SoloSTAR® (3 ml de 100 U/ml).

Vía de administración: Inyección subcutánea

Régimen de dosificación: En ambos grupos, la dosis diaria inicial de insulina glargina que se administró durante la primera semana de tratamiento fue de 10 U. Posteriormente, la dosis se ajustó para lograr una SMPG en ayunas objetivo en el intervalo de 80 a 100 mg/dl (4,4 a 5,6 mmol/l). La dosis se valoró semanalmente hasta que el paciente alcanzó la SMPG en ayunas objetivo. Posteriormente, hasta el final del estudio, la dosis se ajustó según fuera necesario para mantener una SMPG en ayunas de entre 80 y 100 mg/dl (4,4 y 5,6 mmol/l), ambos inclusive. Las dosis podían reducirse o modificarse en cualquier momento por hipoglucemia.

En el grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, la dosis de lixisenatida se aumentó o redujo automáticamente después de un aumento o una disminución de la dosis de insulina glargina según la relación fija de 2 U/1 µg utilizada en la politerapia, y la dosis máxima permitida de insulina glargina fue de 60 U (correspondiente a una dosis de lixisenatida de 30 µg). Si una dosis de 60 U/30 µg no era suficiente para mantener FPG/HbA1c por debajo de los valores umbrales predefinidos, la dosis se mantendría en 60 U y se introduciría un tratamiento de rescate.

Número(s) de lote: No aplicable al KRM.

Producto(s) medicinal(es) no en investigación (tratamiento de base): metformina

Formulación: Metformina ≥ 1,5 g/día.

Vía de administración: Oral

Régimen de dosificación: La metformina se mantuvo a una dosis estable a lo largo de todo el estudio, a menos que hubiera un problema de seguridad específico relacionado con este tratamiento.

Número(s) de lote: No aplicable al KRM

Duración del tratamiento: 24 semanas

Duración de la observación: Duración máxima de aproximadamente 27 semanas.

Criterios de evaluación:**Eficacia:****Criterio de valoración principal:**

- Cambio en HbA1c desde el inicio hasta la semana 24

Criterios de valoración secundarios:

- Cambio en el PPG de 2 horas durante el ensayo de comida desde el inicio hasta la Semana 24
- Cambio en la excursión de glucosa en plasma de 2 horas durante el ensayo de comida desde el inicio hasta la Semana 24
- Porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA1c ≤ 6,5% o < 7% en la Semana 24
- Cambio en los perfiles de SMPG de 7 puntos desde el inicio hasta la Semana 24 (cada punto temporal y valor diario medio)
- Cambio en el peso corporal desde el inicio hasta la Semana 24
- Dosis media diaria de insulina glargina en la Semana 24
- Cambio en FPG desde el inicio hasta la Semana 24
- Porcentaje de pacientes que requieren tratamiento de rescate durante el período de tratamiento sin enmascaramiento de 24 semanas
- Cambio en la PPG y la excursión de glucosa en plasma de 30 minutos y 1 hora durante el ensayo de comida desde el inicio hasta la semana 24

<ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA1c < 7% en la semana 24 sin hipoglucemia sintomática documentada durante el período de tratamiento sin enmascaramiento de 24 semanas • Porcentaje de pacientes que alcanzaron HbA1c < 7% sin aumento de peso en la semana 24 <p>Seguridad: Eventos adversos, eventos adversos graves, hipoglucemia sintomática, signos vitales, electrocardiograma (ECG), valores de laboratorio de seguridad.</p> <p>Evaluaciones de anticuerpos: No disponible en el KRM</p>
<p>Farmacocinética: No disponible en el KRM</p>
<p>Procedimientos estadísticos:</p> <p>Eficacia: La población de eficacia principal fue la población de análisis por intención de tratar modificada (mITT), que incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio, y tenían tanto una evaluación inicial como al menos una evaluación posterior al inicio de cualesquiera variables de eficacia principal o secundaria, independientemente del cumplimiento del protocolo y los procedimientos de estudio.</p> <p>El criterio de valoración principal (cambio en HbA1c desde el inicio hasta la semana 24) se analizó utilizando un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con tratamiento (combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, insulina glargina sola), estratos de aleatorización de cribado por HbA1c (< 8%, ≥ 8%), estratos de aleatorización de cribado por IMC (< 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²) y país como efectos fijos y utilizando el valor de HbA1c inicial como covariable.</p> <p>La no inferioridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con respecto a la insulina glargina sola se evaluó utilizando un ensayo estadístico unilateral con un nivel de alfa de 0,025 y un margen de no inferioridad del 0,4% de HbA1c. La no inferioridad se demostraría si el límite superior del intervalo de confianza (IC) del 95% bilateral de la diferencia entre la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida e insulina glargina sola en la población de mITT es ≤ 0,4%.</p> <p>Si se establece la no inferioridad, entonces se realizará la comprobación correspondiente de la superioridad estadística de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida sobre la insulina glargina sola para el criterio de valoración principal.</p> <p>Todos los criterios de valoración de eficacia secundarios continuos se analizaron utilizando un modelo de ANCOVA similar con tratamiento, estratos de aleatorización de cribado por HbA1c (< 8%, ≥ 8%), estratos de aleatorización de cribado por IMC (< 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²) y país como efectos fijos y utilizando el valor inicial del parámetro correspondiente como covariable. La dosis de insulina glargina no se incluyó en el modelo de ANCOVA como covariable ya que los pacientes inscritos no recibieron insulina.</p> <p>Todos los criterios de valoración de eficacia secundarios categóricos se analizaron utilizando el procedimiento de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por estratos de aleatorización de cribado por HbA1c (< 8%, ≥ 8%) e IMC (< 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²).</p> <p>Seguridad: El análisis de seguridad se realizó sobre la población de seguridad, definida como todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de IMP (independientemente de la cantidad de tratamiento administrada). La evaluación de los datos de los EA, laboratorio, signos vitales y ECG fue descriptiva.</p>
<p>Resumen:</p> <p>Características de la población: Un total de 323 pacientes se aleatorizaron a uno de los dos grupos de tratamiento (161 en el grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida y 162 en el grupo de insulina glargina). Todos los pacientes aleatorizados se expusieron al tratamiento del estudio y se incluyeron en la población mITT. Las características demográficas e iniciales fueron en general similares en todos los grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 58 años. La población estudiada era principalmente de raza blanca (98,5%).</p> <p>Resultados de eficacia:</p> <p>Los cambios en las medias de mínimos cuadrados (MC) desde el inicio hasta la Semana 24 en HbA1c fueron del -1,82% para el grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida y del -1,64% para el grupo de insulina glargina (diferencia de las medias de MC frente a grupo de glargina = -0,17 %; IC del 95% = del -0,312% al -0,037%). Sobre la base del análisis principal preespecificado, se demostró la no inferioridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida en comparación con insulina glargina en HbA1c desde el inicio hasta la semana 24, dado que el límite superior de IC del 95% bilateral de la diferencia de medias de MC fue menor que el margen de no inferioridad predefinido de 0,4%. La superioridad estadística de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida sobre la insulina glargina también se demostró para estos criterios de valoración principales (diferencia de medias de MC frente al grupo de glargina = -0,17%; valor de p = 0,0130).</p>

El tratamiento con la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida mejoró significativamente el control glucémico posprandial en comparación con insulina glargina, como se muestra mediante los resultados de la evaluación de PPG de 2 horas (diferencia de medias de MC de -3,17 mmol/l; valor de $p < 0,0001$) y para la excursión de glucosa de 2 horas (diferencia de medias de MC de -3,24 mmol/L; valor de $p < 0,0001$). Además, los pacientes tratados con la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida tuvieron una disminución mayor estadísticamente significativa en comparación con los pacientes tratados con insulina glargina en un perfil promedio de SMPG de 7 puntos (diferencia de medias de MC de -0,30 mmol/l; valor de $p = 0,0154$).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el cambio de peso corporal desde el inicio hasta la semana 24 entre los 2 grupos de tratamiento: el peso corporal disminuyó en el grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida y aumentó en el grupo de insulina glargina (cambio de peso corporal de medias de MC desde el inicio hasta la semana 24 de -0,97 kg y +0,48 kg, respectivamente; la diferencia de medias de MC para la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida frente a insulina glargina fue de -1,44 kg; IC del 95%: -2,110 kg, -0,773 kg; $p < 0,0001$).

Para la dosis diaria promedio de insulina glargina en la semana 24, la diferencia entre los grupos de tratamiento de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida y de insulina glargina fue significativa con respecto al límite (diferencia de medias de MC de -3,24 U; IC del 95%: [-6,592 U a 0,114 U]; $p = 0,0583$). Se observó una reducción similar en el cambio medio de FPG desde el inicio hasta la Semana 24 (medias de MC: -3,35 mmol/l en el grupo de combinación; -3,51 mmol/l en el grupo de insulina glargina). Solo 1 paciente (en el grupo de insulina glargina) requirió tratamiento de rescate.

Resultados de seguridad:

La combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida fue bien tolerada en general. Ligeramente más pacientes en el grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (86 [53,4%]) informaron de eventos adversos surgidos durante el tratamiento (TEAE) que en el grupo de insulina glargina (82 [50,6%]). El TEAE del que se informó con mayor frecuencia en el grupo de combinación fue náuseas (12 [7,5%] frente a 0 en el grupo de insulina glargina).

Quince pacientes (9 [5,6%] del grupo de combinación y 6 [3,7%] del grupo de insulina glargina) tuvieron eventos adversos graves surgidos durante el tratamiento (SAE) que se distribuyeron en una diversidad de clases de órganos y sistemas (SOC) sin un aumento notable en cualquier SOC específica, seis (3,7%) pacientes tratados con la combinación y ninguno de los que recibió insulina glargina tuvieron TEAE que condujeran a la interrupción del tratamiento: en 2 de estos pacientes, los TEAE que condujeron a la interrupción del tratamiento fueron por SOC de trastornos gastrointestinales (náuseas y/o vómitos).

No se informó de ninguna muerte en este estudio.

Un total de 2 pacientes (1 [0,6%] en cada grupo) informaron de 6 eventos reconocidos como reacciones alérgicas por el Comité de Evaluación de Reacciones Alérgicas (ARAC). Ninguno fue reconocido como posiblemente relacionado con el IMP. Un total de 5 (3,1%) pacientes en el grupo de combinación y 1 (0,6%) en el grupo de insulina glargina experimentaron reacciones en el sitio de inyección, ninguno de ellos se consideró grave o severa ni dio lugar a la interrupción del tratamiento.

En el estudio no se informó de ningún TEAE de pancreatitis ni aumento de la calcitonina ≥ 20 pg/ml.

Cuarenta (24,8%) pacientes tratados con la combinación tuvieron 81 eventos de hipoglucemia sintomática (incluyendo hipoglucemia sintomática documentada, grave y probable) en comparación con 40 (24,7%) pacientes con 84 eventos en el grupo de insulina glargina. El número de eventos por paciente-año en hipoglucemia sintomática fue de 1,11 en ambos grupos de tratamiento. No se informó de hipoglucemia sintomática grave.

Conclusiones preliminares:

En estos pacientes con DMT2 no controlada con metformina, se demostró la no inferioridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida en comparación con la insulina glargina en el cambio de HbA1c desde el inicio hasta la semana 24, dado que el límite superior del IC del 95% bilateral de la diferencia de medias de MC fue inferior al margen de no inferioridad predefinido de 0,4%. La superioridad estadística de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida sobre la insulina glargina también se demostró para este criterio de valoración principal.

En comparación con la insulina glargina, el tratamiento con la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida condujo a una mejora estadísticamente significativa en el control glucémico posprandial (como se muestra por medio de los resultados para la PPG y la excursión de glucosa de 2 horas después de un desayuno líquido estándar) y en el perfil promedio de SMPG de 7 puntos. Además, la combinación tuvo un mejor efecto estadísticamente sobre el peso corporal en comparación con la insulina glargina.

En general, la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida fue bien tolerada. El perfil de seguridad en el grupo de combinación fue generalmente coherente con el perfil de seguridad conocido de la clase de agonistas del receptor GLP-1 sin diferencias importantes en comparación con el grupo de insulina glargina. Las náuseas fue el evento adverso más frecuente del que se informó en el grupo de combinación. La incidencia de hipoglucemia sintomática (incluida la hipoglucemia sintomática documentada, grave y probable) fue similar en ambos grupos de tratamiento.

En conclusión, la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida añadida a metformina para pacientes que no se controlan bien con este tratamiento, mejoró significativamente el HbA_{1c} y redujo la PPG y el peso corporal en comparación con la insulina glargina. El perfil de seguridad fue coherente con los efectos conocidos de los agonistas del receptor de GLP-1, siendo el principal AE las náuseas.

3 RESULTADOS

3.1 PACIENTES DE ESTUDIO

3.1.1 Responsabilidad del paciente

De los 520 pacientes evaluados, 323 (62,1%) pacientes se aleatorizaron a uno de los dos grupos de tratamiento (161 en el grupo de combinación, 162 en el grupo de insulina glargina) en 67 centros distribuidos en 13 países (Chile, República Checa, Alemania, Dinamarca, Francia, Hungría, Lituania, México, Polonia, Rumania, Eslovaquia, Suecia y Estados Unidos de América). La razón principal del fracaso de cribado fue un valor de HbA_{1c} en la visita de cribado fuera del intervalo definido en el protocolo (133 [25,6%] de los 520 pacientes seleccionados). Los 323 pacientes aleatorizados se expusieron a un tratamiento sin enmascaramiento y se incluyeron en la población mITT para los análisis de eficacia (Tabla 1).

Tabla 1 - Poblaciones de análisis

	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida	Insulina glargina	Todos
Población aleatorizada	161 (100%)	162 (100%)	323 (100%)
Población de eficacia Intención de tratar modificada (mITT)	161 (100%)	162 (100%)	323 (100%)
Población de seguridad	161	162	323

Nota: Los pacientes de la población de seguridad se tabularon según el tratamiento recibido realmente (como tratados).

Para las otras poblaciones, los pacientes se tabulan según su tratamiento aleatorizado.

No hay pacientes aleatorizados en un grupo y que reciban otro tratamiento de estudio.

3.1.2 Disposición del estudio

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

Durante el período de tratamiento de 24 semanas del estudio, 11 (6,8%) pacientes tratados con combinación interrumpieron prematuramente el IMP, en comparación con 3 (1,9%) pacientes tratados con insulina glargina. Para los pacientes tratados con combinación, las razones más comunes para la interrupción del tratamiento fueron "eventos adversos" (6 pacientes [3,7%] frente a 0 pacientes en el grupo de insulina glargina), seguidos de "otras razones" (4 pacientes [2,5%] frente a 2 pacientes [1,2%] en el grupo de insulina glargina).

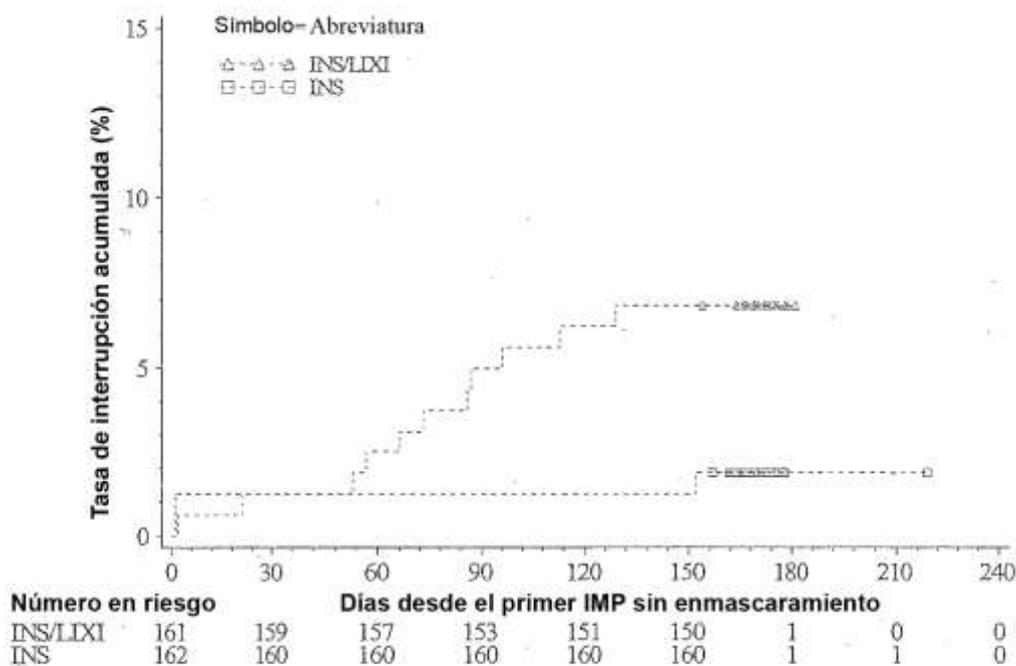
La interrupción del tiempo hasta el tratamiento por cualquier motivo se muestra en la Figura 1.

Tabla 2 - Disposición del paciente - Población aleatorizada

	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida	Insulina glargina
	(N = 161)	(N = 162)
Aleatorizados y tratados	161 (100%)	162 (100%)
Completa el periodo de tratamiento del estudio	150 (93,2%)	159 (98,1%)
No completó el período de tratamiento del estudio	11 (6,8%)	3 (1,9%)
Decisión del sujeto de interrumpir el tratamiento	10 (6,2%)	3 (1,9%)
Razón de la interrupción del tratamiento		
Evento adverso	6 (3,7%)	0
Falta de eficacia	0	0
Cumplimiento deficiente del protocolo	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Perdidos en el seguimiento	0	0
Otras razones	4 (2,5%)	2 (1,2%)

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

5 **Figura 1 - Curva de incidencia acumulada de Kaplan Meier para el tiempo hasta la interrupción del tratamiento por cualquier motivo - Población aleatorizada**



INS/LIXI = Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, INS = insulina glargina

10 **3.1.3 Demografía y características iniciales**

La Tabla 3 proporciona el resumen de la demografía y las características del paciente en el cribado o en el inicio. Las características demográficas y de los pacientes fueron generalmente similares entre los dos grupos de tratamiento para la población aleatorizada. La mediana de la edad fue de 58 años. La población estudiada fue principalmente de raza blanca (98,5%).

15

Tabla 3 - Demografía y características de los pacientes en el cribado o en el inicio - Población aleatorizada

	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (N = 161)	Insulina glargina (N = 162)	Todos (N = 323)
Edad (años)			
Número	161	162	323
Media (SD)	56,9 (9,5)	56,6 (9,4)	56,7 (9,4)
Mediana	58,0	57,0	58,0
Mínimo : máximo	24 : 80	30 : 78	24 : 80
Grupo de edad (años) [n (%)]			
Número	161	162	323
< 50	31 (19,3%)	39 (24,1%)	70 (21,7%)
≥ 50 a < 65	98 (60,9%)	91 (56,2%)	189 (58,5%)
≥ 65 a < 75	31 (19,3%)	30 (18,5%)	61 (18,9%)
≥ 75	1 (0,6%)	2 (1,2%)	3 (0,9%)
Sexo [n (%)]			
Número	161	162	323
Varones	80 (49,7%)	85 (52,5%)	165 (51,1%)
Mujeres	81 (50,3%)	77 (47,5%)	158 (48,9%)
Raza [n (%)]			
Número	161	162	323
Caucásica/blanca	158 (98,1%)	160 (98,8%)	318 (98,5%)
Negra	2 (1,2%)	1 (0,6%)	3 (0,9%)
Asiática/oriental	1 (0,6%)	1 (0,6%)	2 (0,6%)
Otros	0	0	0
Etnia [n (%)]			
Número	161	162	323
Hispana	35 (21,7%)	30 (18,5%)	65 (20,1%)
No hispana	126 (78,3%)	132 (81,5%)	258 (79,9%)
Cribado po HbA1c (%)			
Número	161	162	323
Media (SD)	8,12 (0,80)	8,08 (0,77)	8,10 (0,78)
Mediana	7,90	7,90	7,90
Mínimo : máximo	7,0: 10,0	7,0: 9,8	7,0 : 10,0
Estratos de aleatorización de cribado por HbA1c (%) [n (%)]			
Número	161	162	323
< 8%	81 (50,3%)	82 (50,6%)	163 (50,5%)

	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (N = 161)	Insulina glargina (N = 162)	Todos (N = 323)
≥ 8%	80 (49,7%)	80 (49,4%)	160 (49,5%)
Cribado por IMC (kg/m²)			
Número	161	162	323
Media (SD)	32,30 (4,78)	32,08 (4,27)	32,19 (4,53)
Mediana	32,45	31,92	32,10
Mínimo : máximo	20,5 : 39,9	23,2: 40,0	20,5 : 40,0
Estratos de aleatorización de cribado por IMC (kg/m²) [n (%)]			
Número	161	162	323
< 30	51 (31,7%)	51 (31,5%)	102 (31,6%)
≥ 30	110 (68,3%)	111 (68,5%)	221 (68,4%)
IMC inicial (kg/m²)			
Número	161	162	323
Media (SD)	32,24 (4,75)	32,02 (4,35)	32,13 (4,55)
Mediana	32,53	31,53	32,08
Mínimo : máximo	21,0: 40,3	23,1: 41,1	21,0: 41,1
Categorías de IMC inicial (kg/m²) [n(%)]			
Número	161	162	323
< 30	51 (31,7%)	51 (31,5%)	102 (31,6%)
≥ 30	110 (68,3%)	111 (68,5%)	221 (68,4%)

IMC = Índice de masa corporal.

El historial de diabetes y las características de la enfermedad fueron generalmente comparables entre los grupos de tratamiento, tal como se muestra en la Tabla 4. La duración del uso y la dosis diaria promedio de metformina fueron similares entre los dos grupos de tratamiento; en el inicio, la dosis media fue de 2084,75 mg para la población aleatorizada. Las variables de eficacia en el inicio fueron similares en los dos grupos de tratamiento y se muestran en la Sección 3.2 EFICACIA.

5

Tabla 4 - Características de la enfermedad en el cribado o en el inicio - Población aleatorizada

	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (N = 161)	Insulina glargina (N = 162)	Todos (N = 323)
Duración de la diabetes (años)			
Número	161	162	323
Media (SD)	6,29 (4,29)	7,10 (5,27)	6,69 (4,82)
Mediana	5,42	5,35	5,35
Mínimo : máximo	1,0 : 22,4	1,0 : 23,3	1,0 : 23,3

	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (N = 161)	Insulina glargina (N = 162)	Todos (N = 323)
Edad al inicio de la diabetes tipo 2 (años)			
Número	161	162	323
Media (SD)	50,6 (9,6)	49,4 (9,3)	50,0 (9,4)
Mediana	52,0	50,0	51,0
Mínimo : máximo	20 : 77	25 : 74	20 : 77
Historial de diabetes gestacional [n (%)]			
Número (mujer)	81	77	158
Sí (mujer)	9 (11,1%)	4 (5,2%)	13 (8,2%)
No (mujer)	72 (88,9%)	73 (94,8%)	145 (91,8%)
Duración del tratamiento con metformina (años)			
Número	161	162	323
Media (SD)	4,10 (3,63)	4,31 (3,93)	4,21 (3,78)
Mediana	3,27	3,08	3,16
Mínimo máximo	0,3 : 20,3	0,3 : 22,1	0,3 : 22,1
Dosis diaria de metformina en el inicio (mg)			
Número	161	162	323
Media (SD)	2075,78 (440,71)	2093,67 (415,51)	2084,75 (427,68)
Mediana	2000,00	2000,00	2000,00
Mínimo : máximo	1500,0 : 3000,0	1500,0 : 3000,0	1500,0 : 3000,0
Dosis diaria categorizada de metformina en el inicio (mg) [n (%)]			
Número	161	162	323
<1500	0	0	0
≥ 1500-< 2500	112 (69,6%)	117 (72,2%)	229 (70,9%)
≥ 2500-< 3000	37 (23,0%)	32 (19,8%)	69 (21,4%)
≥ 3000	12 (7,5%)	13 (8,0%)	25 (7,7%)
Uso previo del agonista del receptor de GLP-1 [n (%)]			
Número	161	162	323
Sí	5 (3,1%)	8 (4,9%)	13 (4,0%)
No	156 (96,9%)	154 (95,1%)	310 (96,0%)
Uso previo de insulina [n (%)]			
Número	161	162	323
Sí	2 (1,2%)	9 (5,6%)	11 (3,4%)
No	159 (98,8%)	153 (94,4%)	312 (96,6%)

	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (N = 161)	Insulina glargina (N = 162)	Todos (N = 323)
Retinopatía diabética [n (%)]			
Número	161	162	323
Sí	3 (1,9%)	7 (4,3%)	10 (3,1%)
No	153 (95,0%)	149 (92,0%)	302 (93,5%)
Desconocidos	5 (3,1%)	6 (3,7%)	11 (3,4%)
Neuropatía sensitiva o motora diabética [n (%)]			
Número	161	162	323
Sí	26 (16,1%)	25 (15,4%)	51 (15,8%)
No	127 (78,9%)	133 (82,1%)	260 (80,5%)
Desconocidos	8 (5,0%)	4 (2,5%)	12 (3,7%)
Neuropatía autonómica diabética [n (%)]			
Número	161	162	323
Sí	1 (0,6%)	2 (1,2%)	3 (0,9%)
No	146 (90,7%)	151 (93,2%)	297 (92,0%)
Desconocidos	14 (8,7%)	9 (5,6%)	23 (7,1%)
Nefropatía diabética [n (%)]			
Número	161	162	323
Sí	8 (5,0%)	8 (4,9%)	16 (5,0%)
No	141 (87,6%)	148 (91,4%)	289 (89,5%)
Desconocidos	12 (7,5%)	6 (3,7%)	18 (5,6%)

GLP-1 = Glucagón como péptido-1.

3.1.4 Dosificación y duración

5 La exposición al tratamiento y la dosis final de insulina se resumen en las Tablas 5 y 6. La duración media de la exposición al tratamiento fue de 169,0 días en cada grupo de tratamiento.

Tabla 5 - Exposición al producto en investigación - Población de seguridad

	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (N = 161)	Insulina glargina (N = 162)
Exposición acumulada al tratamiento (años del paciente)	71,8	74,3
Duración del tratamiento de estudio (días)		
Número	161	162
Media (SD)	162,9 (27,5)	167,5 (18,2)
Mediana	169,0	169,0
Mínimo : máximo	1 : 181	2 : 219

	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida	Insulina glargina
	(N = 161)	(N = 162)
Duración del tratamiento del estudio por categoría [n (%)]		
Duración que falta	0	0
1-14 días	2 (1,2%)	1 (0,6%)
15-28 días	0	1 (0,6%)
29-56 días	1 (0,6%)	0
57-84 días	3 (1,9%)	0
85-168 días	31 (19,3%)	42 (25,9%)
> 168 días	124 (77,0%)	118 (72,8%)
Duración que falta	0	0
≥ 1 día	161 (100%)	162 (100%)
≥ 15 días	159 (98,8%)	161 (99,4%)
≥ 29 días	159 (98,8%)	160 (98,8%)
≥ 57 días	158 (98,1%)	160 (98,8%)
≥ 85 días	155 (96,3%)	160 (98,8%)
≥ 169 días	124 (77,0%)	118 (72,8%)

Nota: Los pacientes se consideran en el grupo de tratamiento que realmente recibieron en la aleatorización. Duración de la exposición = (fecha de la última inyección de IMP sin enmascaramiento - fecha de la primera inyección de IMP sin enmascaramiento) + 1.

5 En el grupo de combinación, la dosis diaria final al final del período de tratamiento fue > 20 U/10 µg y ≤ 40 U/20 µg para 70 (43,5%) pacientes y > 40 U/20 µg y ≤ 60 U/30 µg para 68 (42,2%) pacientes. Más pacientes (23 [14,3%]) en el grupo de combinación que en el grupo de insulina glargina (16 [9,9%]) recibieron una dosis diaria final en la categoría de ≤ 20 U. Más pacientes en el grupo de insulina glargina (27 [16,7%]) recibieron una dosis diaria final > 60 U en comparación con el grupo de combinación (0 pacientes según se exige en el protocolo).

10 **Tabla 6 - Número (%) de pacientes por dosis final de insulina al final del tratamiento sin enmascaramiento - Población de seguridad**

Dosis final de insulina	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida	Insulina glargina
	(N = 161)	(N = 162)
≤ 20 U	23 (14,3%)	16 (9,9%)
> 20 U a ≤ 40 U	70 (43,5%)	73 (45,1%)
> 40 U a ≤ 60 U	68 (42,2%)	46 (28,4%)
> 60 U	0	27 (16,7%)

Nota: los porcentajes se calculan utilizando el número de pacientes de seguridad como denominador.

3.2 EFICACIA

3.2.1 Criterio de valoración de eficacia principal

Análisis principal

15 La Tabla 7 resume los resultados del criterio de valoración principal de eficacia, el cambio desde el inicio hasta la Semana 24 en HbA1c utilizando un análisis ANCOVA, imputando los datos que faltan utilizando el enfoque de la última observación llevada a cabo (LOCF). Los cambios de medias de mínimos cuadrados (MC) desde el inicio hasta la semana 24 en HbA1c fueron -1,82% para el grupo de combinación y -1,64% para el grupo de insulina glargina (diferencia de medias de MC frente a insulina glargina = -0,17%, IC del 95%: -0,312 % a -0,037%). Sobre la base del análisis principal preespecificado, se demostró la no inferioridad del grupo de combinación en comparación con el grupo de insulina glargina, dado que el límite superior del IC del 95% bilateral de la diferencia de medias de MC fue inferior al margen de no inferioridad predefinido del 0,4%. También se demostró la superioridad estadística

de la combinación sobre la insulina glargina (diferencia de medias de MC frente a la insulina glargina = -0,17%, valor de $p = 0,0130$).

5 La Figura 2 ilustra la media (\pm SE) en HbA1c a lo largo del tiempo durante el período de tratamiento de 24 semanas. En ambos grupos de tratamiento, la mayor disminución en la media de HbA1c se observó en la semana 24.

Tabla 7 - Cambio medio en HbA1c (%) desde el inicio hasta la semana 24 - población mITT

HbA1c (%)	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida		Insulina glargina
	(N = 161)	(N = 162)	
Inicio			
Número	160	161	
Media (SD)	8,06 (0,79)	8,01 (0,81)	
Mediana	7,90	7,80	
Mínimo : máximo	6,3 : 10,2	6,7 : 10,0	
Semana 24 (LOCF)			
Número	160	161	
Media (SD)	6,31 (0,72)	6,47 (0,64)	
Mediana	6,15	6,40	
Mínimo : máximo	5,1 : 9,1	5,1 : 8,7	
Cambio desde el inicio hasta la semana 24 (LOCF)			
Número	160	161	
Media (SD)	-1,76 (0,84)	-1,54 (0,87)	
Mediana	-1,60	-1,40	
Mínimo máximo	-4,3 : 0,4	-3,7 : 0,9	
Medias de MC (SE) ^a	-1,82 (0,058)	-1,64 (0,057)	
Diferencia de las medias de MC (SE) frente a la insulina glargina^a			
	-0,17 (0,070)		
IC del 95%	(-0,312 a -0,037)		
valor de p	0,0130		

LOCF = Última observación llevada a cabo.

^a Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (combinación de dosis fija de insulina glargina/lixisenatida, insulina glargina), estratos de aleatorización del cribado de HbA1c (< 8,0%, \geq 8,0%), estratos de aleatorización del cribado por IMC (< 30, \geq 30 kg/m²), y el país como efectos fijos y el valor de HbA1c inicial como covariable.

El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta 14 días después de la última inyección del producto medicinal en investigación.

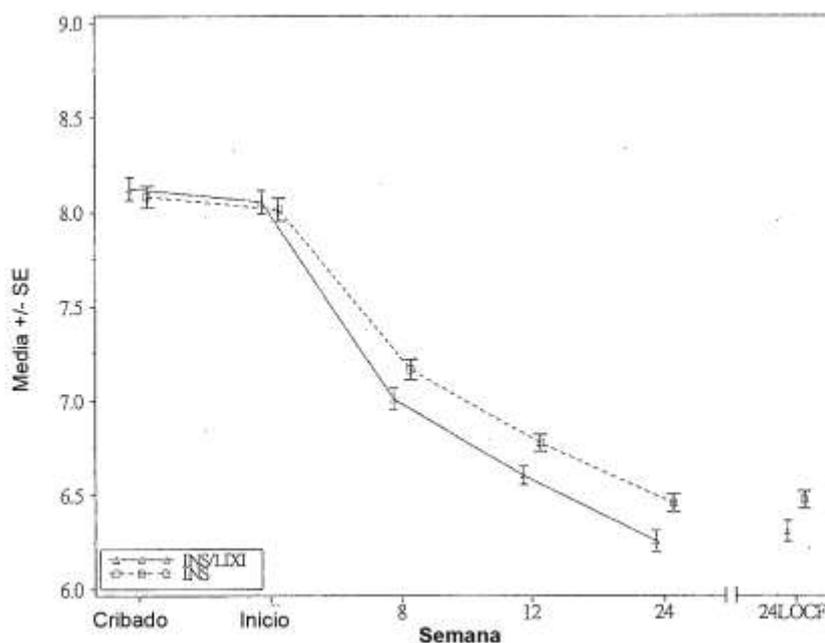
Se incluyen pacientes con mediciones tanto iniciales como de la semana 24 (LOCF).

10

15

20

Figura 2: Gráfica del HbA1c medio (%) por visita - población mITT



5 LOCF = Última observación llevada a cabo.

Nota: La gráfica incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta 14 días después de la última inyección del producto medicinal en investigación.

INS/LIXI = Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, INS = Insulina glargina.

10 La Tabla 8 proporciona la proporción de participantes con HbA1c $\leq 6,5\%$ o $< 7\%$ en la semana 24, respectivamente; aunque las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas, como lo demuestra el IC del 95% de la diferencia de proporción, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de combinación alcanzó el HbA_{1c} objetivo $\leq 6,5\%$ (71,9% frente a 64,6%) o $< 7\%$ (84,4% frente a 78,3%) en comparación con el grupo de insulina glargina.

15

Tabla 8 - Número (%) de pacientes con valor de HbA1c $\leq 6,5\%$ o $< 7\%$ respectivamente en la semana 24 - población mITT

HbA1c (%)	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (N = 161)	Insulina glargina (N = 162)
Número	160	161
$\leq 6,5\%$	115 (71,9%)	104 (64,6%)
Diferencia de proporción (IC del 95%) frente a insulina glargina ^a	7,3% (-2,63% a 17,28%)	-
Número	160	161
$< 7,0\%$	135 (84,4%)	126 (78,3%)
Diferencia de proporción (IC del 95%) frente a insulina glargina ^a	6,2% (-2,16% a 14,47%)	-

^a Promedio ponderado de la diferente de proporción entre los grupos de tratamiento (combinación de dosis fija de insulina glargina/lixisenatida, insulina glargina) de cada estrato (estratos de aleatorización del cribado por HbA_{1c} [$< 8,0$, $\geq 8,0\%$], estratos de aleatorización del cribado por IMC [< 30 o ≥ 30 kg/m²]) utilizando pesos de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).

Diferencia de proporciones = diferencia de las proporciones de pacientes que alcanzaron un valor de HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ o $< 7\%$ respectivamente. El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta 14 días después de la última inyección del producto medicinal en investigación.

3.2.2 Otros criterios de valoración de eficacia clave

La Tabla 9 a la Tabla 14 resumen los análisis ANCOVA de PPG de 2 horas, excursión de PG, perfil de SMPG promedio de 7 puntos, peso corporal, dosis diaria promedio de insulina y FPG, respectivamente. Las figuras 3 a 5 ilustran el perfil medio de SMPG de 7 puntos, el peso corporal y la dosis diaria promedio de insulina a lo largo del tiempo durante el período de tratamiento.

El tratamiento con la combinación mejoró significativamente el control glucémico posprandial en comparación con la insulina glargina, como se demuestra mediante los resultados para PPG y excursión de PG de 2 horas. Para PPG de 2 horas (Tabla 9), el cambio de medias de MC desde el inicio hasta la Semana 24 fue de -7,49 mmol/l para el grupo de combinación y - 4,33 mmol/l para el grupo de insulina glargina (diferencia de medias de MC frente a insulina glargina = -3,17 mmol/l; valor de $p < 0,0001$). Para la excursión de PG de 2 horas (Tabla 10), el cambio de medias de MC desde el inicio hasta la Semana 24 fue de -3,91 mmol/l para el grupo de combinación y de -0,67 mmol/l para el grupo de insulina glargina (diferencia de medias de MC frente a insulina glargina = - 3,24 mmol/l; valor de $p < 0,0001$).

Tabla 9 - Cambio medio en glucosa en plasma posprandial de 2 horas (mmol/l) desde el inicio hasta la semana 24 - población mITT

Glucosa en plasma posprandial de 2 horas (mmol/l)	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida	Insulina glargina
	(N = 161)	(N = 162)
Inicial		
Número	151	153
Media (SD)	16,08 (3,62)	15,51 (3,88)
Mediana	15,90	15,40
Mínimo : máximo	7,8 : 26,6	5,6 : 24,8
Semana 24 (LOCF)		
Número	151	153
Media (SD)	8,51 (3,23)	11,55 (2,83)
Mediana	7,80	11,10
Mínimo : máximo	3,4 : 19,7	3,5 : 20,3
Cambio desde el inicio hasta la semana 24 (LOCF)		
Número	151	153
Media (SD)	-7,56 (4,34)	-3,96 (4,05)
Mediana	-7,50	-3,90
Mínimo : máximo	-18,2: 5,1	-14,9: 14,1
Medias de MC (SE) ^a	-7,49 (0,283)	-4,33 (0,274)
Diferencia de las medias de MC (SE) frente a la insulina glargina ^a		
IC del 95%	-3,17 (0,337)	
valor de p	(-3,832 a -2,504)	
	<0,0001	

LOCF = Última observación llevada a cabo.

^a Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (combinación de dosis fija de insulina glargina/lixisenatida, insulina glargina), estratos de aleatorización del cribado por HbA1c (< 8,0%, ≥ 8,0%), estratos de aleatorización del cribado por IMC (< 30, ≥ 30 kg/m²), y el país como efectos fijos y el valor de glucosa en plasma posprandial de 2 horas inicial como covariable.

El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta la fecha de la última inyección del producto medicinal en investigación.

Se incluyen pacientes con mediciones tanto iniciales como de la semana 24 (LOCF).

Tabla 10 - Cambio medio en la excursión de glucosa en plasma de 2 horas (mmol/l) desde el inicio hasta la semana 24 - población mITT

Excursión de glucosa en plasma de 2 horas (mmol/l)	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida		Insulina glargina
	(N = 161)	(N = 162)	
Inicio			
Número	151		152
Media (SD)	6,04 (2,67)		5,94 (2,95)
Mediana	5,90		5,80
Mínimo : máximo	-3,1 : 13,6		-4,3 : 13,3
Semana 24 (LOCF)			
Número	151		152
Media (SD)	2,15 (3,18)		5,33 (2,79)
Mediana	1,90		5,05
Mínimo : máximo	-7,1 : 12,8		-3,4 : 11,1
Cambio desde el inicio hasta la semana 24 (LOCF)			
Número	151		152
Media (SD)	-3,89 (3,75)		-0,61 (3,03)
Mediana	-3,70		-0,75
Mínimo : máximo	-13,2 : 7,5		-7,6 : 13,7
Medias de MC (SE) ^a	-3,91 (0,277)		-0,67 (0,269)
Diferencia de las medias de MC (SE) frente a la insulina glargina ^a	-3,24 (0,331)		
IC del 95%	(-3,895 a -2,592)		
valor de p	<0,0001		

LOCF = Última observación llevada a cabo.

^a Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (combinación de dosis fija de insulina glargina/lixisenatida, insulina glargina), estratos de aleatorización del cribado por HbA1c (< 8,0%, ≥ 8,0%), estratos de aleatorización del cribado por IMC (< 30, ≥ 30 kg/m²), y el país como efectos fijos y el valor de excursión de glucosa en plasma de 2 horas inicial como covariable.

El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta la fecha de la última inyección del producto medicinal en investigación.

Se incluyen pacientes con mediciones tanto iniciales como de la semana 24 (LOCF).

- 5 Para la SMPG promedio de 7 puntos (Tabla 11), los pacientes tratados con combinación tuvieron una reducción mayor estadísticamente significativa en comparación con los pacientes tratados con insulina glargina (diferencia de medias de MC de -0,30 mmol/l; valor de p = 0,0154). La Figura 3 ilustra la SMPG de 7 puntos para cada punto temporal en el inicio y en la semana 24 (LOCF).

10

15

20

Tabla 11 - Cambio medio en los perfiles promedio de glucosa en plasma autocontrolada (SMPG) de 7 puntos (mmol/l) desde el inicio hasta la semana 24 - población MITT

Promedio de glucosa en plasma autocontrolada (SMPG) de 7 puntos (mmol/l)	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (N = 161)	Insulina glargina (N = 162)
Inicio		
Número	149	155
Media (SD)	10,01 (2,49)	9,82 (2,10)
Mediana	9,56	9,47
Mínimo : máximo	6,0 : 24,2	5,7 : 17,3
Semana 24 (LOCF)		
Número	149	155
Media (SD)	6,74 (1,12)	7,01 (1,15)
Mediana	6,57	6,94
Mínimo : máximo	4,7 : 11,4	4,8 : 10,6
Cambio desde el inicio hasta la semana 24 (LOCF)		
Número	149	155
Media (SD)	-3,27 (2,59)	-2,81 (2,18)
Mediana	-2,80	-2,31
Mínimo : máximo	-17,4 : 2,3	-12,0 : 0,8
Media MC (SE) ^a	-3,23 (0,104)	-2,93 (0,101)
Diferencia de la medias de MC (SE) frente a la insulina glargina ^a	-0,30 (0,125)	
IC del 95%	(-0,550 a -0,058)	
valor de p	0,0154	

LOCF = Última observación llevada a cabo.

^a Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (combinación de dosis fija de insulina glargina/lixisenatida, insulina glargina), estratos de aleatorización del cribado por HbA1c (< 8,0%, ≥ 8,0%), estratos de aleatorización del cribado por IMC (< 30, ≥ 30 kg/m²), y el país como efectos fijos y el valor promedio de SMPG de 7 puntos inicial como covariable.

El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta la fecha de la última inyección del producto medicinal en investigación.

Se incluyen pacientes con mediciones tanto iniciales como de la semana 24 (LOCF).

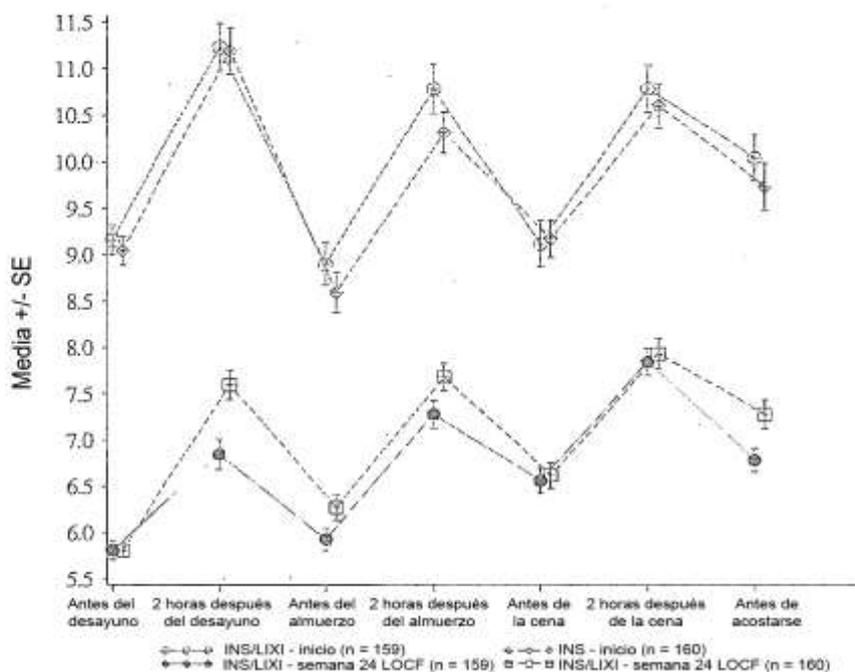
5

10

15

20

Figura 3 - Gráfica de la media de perfiles de glucosa en plasma autocontrolada (SMPG) de 7 puntos (mmol/l) en el inicio y en la semana 24 (LOCF) - población mITT



5 LOCF = Última observación llevada a cabo.
 El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta la fecha de la última inyección del producto medicinal en investigación.
 10 INS/LIXI = Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, INS = Insulina glargina.

15 Las medias de MC del peso corporal disminuyeron desde el inicio hasta la semana 24 en 0,97 kg para los pacientes tratados con combinación y aumentaron en 0,48 kg para los pacientes tratados con insulina glargina (diferencia de medias de MC frente a insulina glargina = -1,44 kg), con una diferencia estadísticamente significativa observada entre grupos de tratamiento (valor de $p < 0,0001$) (Tabla 12).

Tabla 12 - Cambio promedio en el peso corporal (kg) desde el inicio hasta la semana 24 - población de mITT

Peso corporal (kg)	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida		Insulina glargina
	(N = 161)		
Inicio			
Número	159		160
Media (SD)	90,26 (17,63)		91,70 (16,62)
Mediana	90,60		91,20
Mínimo : máximo	45,7 : 138,0		54,2 : 173,6
Semana 24 (LOCF)			
Número	159		160
Media (SD)	89,10 (16,89)		92,09 (16,30)
Mediana	90,60		91,00
Mínimo : máximo	44,1 : 129,0		56,3 : 173,4

Cambio desde el inicio hasta la semana 24 (LOCF)

Peso corporal (kg)	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida	Insulina glargina
	(N = 161)	(N = 162)
Número	159	160
Media (SD)	-1,16 (3,45)	0,39 (2,96)
Mediana	-1,00	0,35
Mínimo : máximo	-12,0 : 7,2	-10,0 : 8,2
Medias de MC (SE) ^a	-0,97 (0,289)	0,48 (0,282)
Diferencia de la medias de MC (SE) frente a la insulina glargina ^a	-1,44 (0,340)	
IC del 95%	(-2,110 a -0,773)	
valor de p	<,0001	

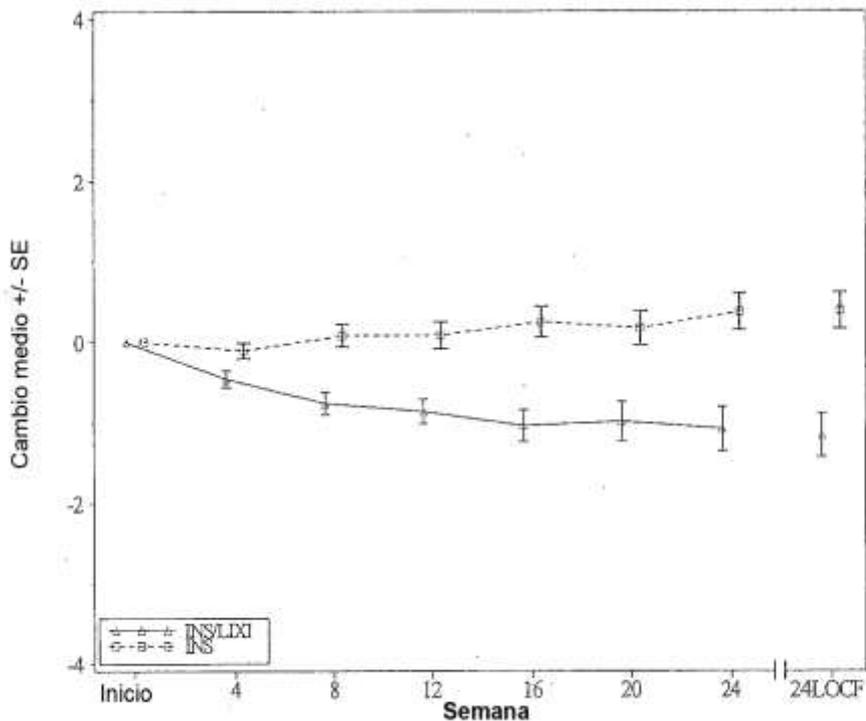
LOCF = Última observación llevada a cabo.

^a Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (combinación de dosis fija de insulina glargina/lixisenatida, insulina glargina), estratos de aleatorización del cribado por HbA1c (< 8,0%, ≥ 8,0%), estratos de aleatorización del cribado por IMC (< 30, ≥ 30 kg/m²), y el país como efectos fijos y el peso corporal inicial como covariable.

El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta 3 días después de la fecha de la última inyección del producto medicinal en investigación.

Se incluyen pacientes con mediciones tanto iniciales como de la semana 24 (LOCF).

Figura 4 - Gráfica del cambio medio en el peso corporal (kg) desde el inicio por visita - población mITT



- 5 LOCF = Última observación llevada a cabo.
El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta 3 días después de la última inyección del producto medicinal en investigación.
INS/LIXI = Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, INS = Insulina glargina.
- 10 Las medias de MC en la dosis diaria promedio de insulina glargina en la Semana 24 fue de 36,08 U para el grupo de combinación y de 39,32 U para el grupo de insulina glargina, y la diferencia entre los grupos de tratamiento fue

significativa con respecto al límite (diferencia de medias de MC frente a insulina glargina = -3,24 U; valor de p = 0,0583) (Tabla 13).

Tabla 13 - Dosis media diaria de insulina glargina (U) en la semana 24 - población mITT

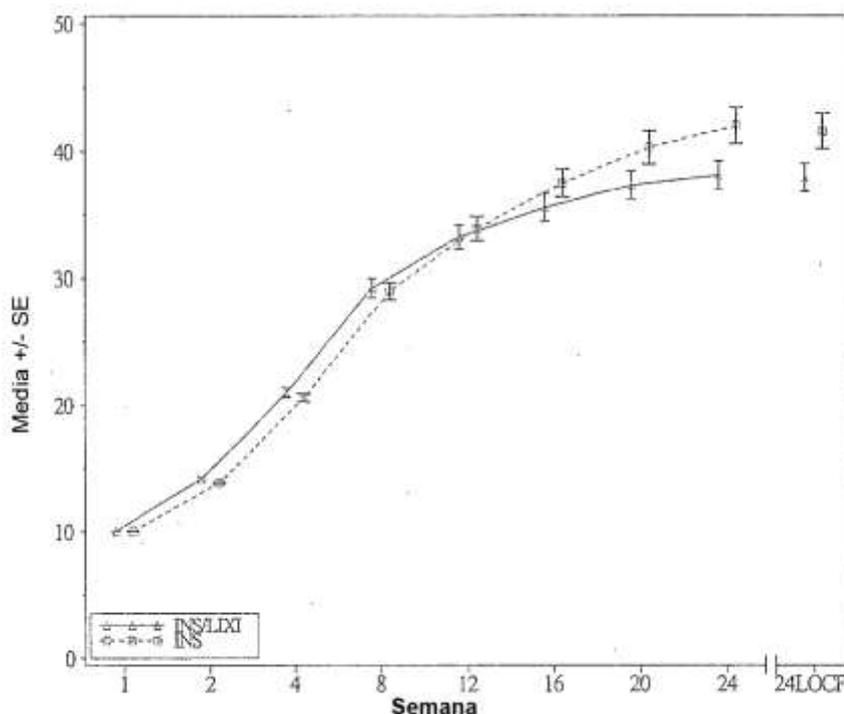
Dosis media diaria de insulina glargina (U)	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida	
	(N = 161)	Insulina glargina (N = 162)
Semana 24 (LOCF)		
Número	161	162
Media (SD)	37,90 (14,56)	41,54 (18,37)
Mediana	38,00	38,00
Mínimo : máximo	10,0 : 64,0	10,0 : 98,6
Medias de MC (SE) ^a	36,08 (1,415)	39,32 (1,384)
Diferencia de las medias de MC (SE) frente a la insulina glargina ^a	-3,24 (1,704)	
IC del 95%	(-6,592 a 0,114)	
valor de p	0,0583	

LOCF = Última observación llevada a cabo.

^a Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (combinación de dosis fija de insulina glargina/lixisenatida, insulina glargina), estratos de aleatorización del cribado por HbA1c (< 8,0%, ≥ 8,0%), estratos de aleatorización del cribado por IMC (< 30, ≥ 30 kg/m²), y el país como efectos fijos.

El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta la fecha de la última inyección del producto medicinal en investigación.

Figura 5 - Gráfica de la dosis media diaria de insulina glargina (U) por visita - población mITT.



10

LOCF = Última observación llevada a cabo.

El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta la fecha de la última inyección del producto medicinal en investigación.

INS/LIXI = Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, INS = Insulina glargina.

Se observó una reducción similar en el cambio medio de FPG desde el inicio hasta la Semana 24 (medias de MC: -3,35 mmol/l en el grupo de combinación; -3,51 mmol/l en el grupo de insulina glargina).

Solo un paciente en el grupo de insulina glargina requirió tratamiento de rescate durante el período de tratamiento de 24 semanas.

Tabla 14 - Cambio promedio en la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) desde el inicio hasta la semana 24 - población mITT

Glucosa en plasma en ayunas (mmol/l)	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida		Insulina glargina (N = 162)
	(N = 161)		
Inicio			
Número	159		160
Media (SD)	9,79 (2,19)		9,48 (2,16)
Mediana	9,40		9,10
Mínimo : máximo	62 : 23,0		3,8 : 18,4
Semana 24 (LOCF)			
Número	159		160
Media (SD)	6,39 (1,58)		6,20 (1,35)
Mediana	6,20		5,95
Mínimo : máximo	42 : 15,1		3,1 : 10,9
Cambio desde el inicio hasta la semana 24 (LOCF)			
Número	159		160
Media (SD)	-3,40 (2,09)		-3,28 (2,39)
Mediana	-3,30		-3,00
Mínimo : máximo	-14,9 : 2,8		-13,6 : 4,4
Medias de MC (SE) ^a	-3,35 (0,130)		-3,51 (0,128)
Diferencia de las medias de MC (SE) frente a la insulina glargina ^a	0,16 (0,156)		
IC del 95%	(-0,143 a 0,471)		
valor de p	0,2940		

LOCF = Última observación llevada a cabo.

^a Modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (combinación de dosis fija de insulina glargina/lixisenatida, insulina glargina), estratos de aleatorización del cribado por HbA1c (< 8,0%, ≥ 8,0%), estratos de aleatorización del cribado por IMC (< 30, ≥ 30 kg/m²), y el país como efectos fijos y la glucosa en plasma en ayunas en el inicio como covariable.

El análisis incluyó mediciones obtenidas antes de la introducción de la medicación de rescate y hasta 1 día después de la última inyección del producto medicinal en investigación.

Se incluyen pacientes con mediciones tanto iniciales como de la semana 24 (LOCF).

3.3 SEGURIDAD

Los eventos de hipoglucemia sintomática se documentaron en un formulario de eventos de hipoglucemia específicos, y no en una página de AE CRF, y por lo que no se incluyeron en los resúmenes de TEAE. Se resumen por separado de los TEAE (ver Sección 3.3.5).

3.3.1 Eventos adversos surgidos durante el tratamiento.

La Tabla 15 presenta el resumen general de pacientes que tuvieron eventos adversos durante el período de tratamiento sin enmascaramiento de 24 semanas. Ligeramente más pacientes informaron de un TEAE en el grupo de combinación (86 [53,4%]) que en el grupo de insulina glargina (82 [50,6%]), lo que se puede atribuir principalmente a la diferencia en los eventos SOC de trastornos gastrointestinales (25 [15,5%] en el grupo de combinación frente a 15 [9,3%] en el grupo de insulina glargina). Como se muestra en la Tabla 16, el TEAE del que se informó más frecuentemente en el grupo de combinación fue náuseas (12 [7,5%] frente a 0 en el grupo de insulina glargina), y en el grupo de insulina glargina fue cefalea (12 [7,4%] frente a 8 [5,0 %] en el grupo de combinación).

Tabla 15 - Resumen del perfil de eventos adversos: eventos adversos surgidos durante el tratamiento - Población de seguridad

	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida	
	(N = 161)	Insulina glargina (N = 162)
Pacientes con cualquier TEAE	86 (53,4%)	82 (50,6%)
Pacientes con cualquier SAE surgido durante el tratamiento	9 (5,6%)	6 (3,7%)
Pacientes con cualquier TEAE que conduzca a la muerte	0	0
Pacientes con algún TEAE que conduzca a la interrupción permanente del tratamiento	6 (3,7%)	0

TEAE: evento adverso surgido durante el tratamiento, SAE: evento adverso grave, n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un TEAE.

Tabla 16 - Número (%) de pacientes con TEAE que tuvieron lugar con PT > = 1% en cualquier grupo de tratamiento por SOC principal, HLG, HLT y PT - Población de seguridad

CLASE DE ÓRGANOS Y SISTEMAS PRINCIPAL	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida	
	(N = 161)	Insulina glargina (N = 162)
HLGT: Término de grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel		
Término preferido n (%)		
Cualquier TEAE	86 (53,4%)	82 (50,6%)
Infecciones e infestaciones	33 (20,5%)	38 (23,5%)
HLGT: Infecciones - patógeno no especificado	27 (16,8%)	31 (19,1%)
HLT: Infecciones abdominales y gastrointestinales	5 (3,1%)	1 (0,6%)
Gastroenteritis	5 (3,1%)	1 (0,6%)
HLT: Infecciones dentales y bucales de tejidos blandos	0	3 (1,9%)
Absceso dental	0	2 (1,2%)
HLT: Infecciones pulmonares y del aparato respiratorio inferior	3 (1,9%)	1 (0,6%)
Bronquitis	3 (1,9%)	1 (0,6%)
HLT: infecciones del aparato respiratorio superior	15 (9,3%)	21 (13,0%)
Nasofaringitis	9 (5,6%)	9 (5,6%)
Rinitis	2 (1,2%)	2 (1,2%)
Sinusitis	0	3 (1,9%)
Infección del aparato respiratorio superior	3 (1,9%)	5 (3,1%)
HLT: Infecciones del aparato urinario	4 (2,5%)	3 (1,9%)
Cistitis	2 (1,2%)	2 (1,2%)
Infección del aparato urinario	2 (1,2%)	1 (0,6%)

CLASE DE ÓRGANOS Y SISTEMAS PRINCIPAL	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (N = 161)	Insulina glargina (N = 162)
HLGT: Término de grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel		
Término preferido n (%)		
HLGT: trastornos infecciosos víricos	6 (3,7%)	8 (4,9%)
HLT: Infecciones víricas de gripe	4 (2,5%)	6 (3,7%)
Gripe	4 (2,5%)	6 (3,7%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	6 (3,7%)	1 (0,6%)
HLGT: Trastornos del apetito y de la nutrición generales	2 (1,2%)	1 (0,6%)
HLT: trastornos del apetito	2 (1,2%)	1 (0,6%)
Disminución del apetito	2 (1,2%)	0
HLGT: trastornos del metabolismo lipídico	4 (2,5%)	0
HLT: triglicéridos elevados	2 (1,2%)	0
Hipertrigliceridemia	2 (1,2%)	0
Trastornos psiquiátricos	6 (3,7%)	2 (1,2%)
HLGT: trastornos y alteraciones del estado de ánimo depresivos	0	2 (1,2%)
HLT: trastornos depresivos	0	2 (1,2%)
Depresión	0	2 (1,2%)
HLGT: trastornos y alteraciones del sueño	4 (2,5%)	0
HLT: Alteraciones en el inicio y del mantenimiento del sueño	3 (1,9%)	0
Insomnio	3 (1,9%)	0
Trastornos del sistema nervioso	19 (11,8%)	20 (12,3%)
HLGT: Cefaleas	9 (5,6%)	13 (8,0%)
HLT: Cefaleas NEC	8 (5,0%)	12 (7,4%)
Cefalea	8 (5,0%)	12 (7,4%)
HLGT: trastornos neurológicos NEC	7 (4,3%)	5 (3,1%)
HLT: signos y síntomas neurológicos NEC	3 (1,9%)	3 (1,9%)
Mareo	3 (1,9%)	1 (0,6%)
Presíncope	0	2 (1,2%)
HLGT: neuropatías periféricas	2 (1,2%)	2 (1,2%)
HLT: polineuropatías crónicas	2 (1,2%)	2 (1,2%)
Neuropatía diabética	2 (1,2%)	2 (1,2%)
HLGT: trastornos de la médula espinal y de la raíz nerviosa	2 (1,2%)	2 (1,2%)
HLT: trastornos de la médula espinal lumbar y de la raíz nerviosa	2 (1,2%)	2 (1,2%)
Ciática	2 (1,2%)	2 (1,2%)
Trastornos oculares	4 (2,5%)	7 (4,3%)
HLGT: Infecciones, irritaciones e inflamaciones oculares	3 (1,9%)	4 (2,5%)
HLT: Infecciones, irritaciones e inflamaciones conjuntivales	3 (1,9%)	2 (1,2%)
Conjuntivitis	2 (1,2%)	2 (1,2%)
Trastornos del oído y del laberinto	0	2 (1,2%)
HLGT: trastornos del oído interno y del nervio craneal VIII	0	2 (1,2%)

CLASE DE ÓRGANOS Y SISTEMAS PRINCIPAL	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (N = 161)	Insulina glargina (N = 162)
HLGT: Término de grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel		
Término preferido n (%)		
HLT: signos y síntomas del oído interno	0	2 (1,2%)
Tinnitus	0	2 (1,2%)
Trastornos cardíacos	4 (2,5%)	1 (0,6%)
HLGT: arritmias cardíacas	2 (1,2%)	1 (0,6%)
HLT: arritmias supraventriculares	2 (1,2%)	1 (0,6%)
Fibrilación auricular	2 (1,2%)	1 (0,6%)
Trastornos vasculares	3 (1,9%)	3 (1,9%)
HLGT: trastornos hipertensivos vasculares	1 (0,6%)	2 (1,2%)
HLT: trastornos hipertensivos vasculares NEC	1 (0,6%)	2 (1,2%)
Hipertensión	1 (0,6%)	2 (1,2%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	6 (3,7%)	4 (2,5%)
HLGT: trastornos respiratorios NEC	3 (1,9%)	2 (1,2%)
HLT: Tos y síntomas asociados	2 (1,2%)	0
Tos	2 (1,2%)	0
Trastornos gastrointestinales	25 (15,5%)	15 (9,3%)
HLGT: Motilidad gastrointestinal y condiciones de defecación	8 (5,0%)	7 (4,3%)
HLT: Diarrea (excl. infecciosa)	5 (3,1%)	6 (3,7%)
Diarrea	5 (3,1%)	6 (3,7%)
HLT: trastornos gastrointestinales atónicos y de hipomotilidad NEC	4 (2,5%)	1 (0,6%)
Estreñimiento	3 (1,9%)	0
HLGT: signos y síntomas gastrointestinales	18 (11,2%)	7 (4,3%)
HLT: signos y síntomas dispépticos	2 (1,2%)	1 (0,6%)
Dispepsia	2 (1,2%)	1 (0,6%)
HLT: flatulencia, hinchazón y distensión	1 (0,6%)	2 (1,2%)
Distensión abdominal	1 (0,6%)	2 (1,2%)
HLT: Síntomas de náuseas y vómitos	14 (8,7%)	1 (0,6%)
Náuseas	12 (7,5%)	0
Vómitos	4 (2,5%)	1 (0,6%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.	21 (13,0%)	13 (8,0%)
HLGT: trastornos articulares	6 (3,7%)	6 (3,7%)
HLT: signos y síntomas relacionados con las articulaciones	4 (2,5%)	3 (1,9%)
Artralgia	4 (2,5%)	3 (1,9%)
HLT: Osteoartropatías	1 (0,6%)	2 (1,2%)
Osteoartritis	1 (0,6%)	2 (1,2%)
HLGT: Deformidades musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo (incl. trastornos del disco intervertebral)	3 (1,9%)	2 (1,2%)
HLT: trastornos del disco intervertebral NEC	2 (1,2%)	2 (1,2%)

CLASE DE ÓRGANOS Y SISTEMAS PRINCIPAL	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (N = 161)	Insulina glargina (N = 162)
HLGT: Término de grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel		
Término preferido n (%)		
Trastorno del disco intervertebral	1 (0,6%)	2 (1,2%)
HLGT: trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo NEC	10 (6,2%)	3 (1,9%)
HLT: dolor e incomodidad musculoesquelética y del tejido conjuntivo	10 (6,2%)	3 (1,9%)
Dolor de espalda	5 (3,1%)	2 (1,2%)
Dolor musculoesquelético	2 (1,2%)	1 (0,6%)
Dolor en las extremidades	6 (3,7%)	0
Trastornos renales y urinarios	1 (0,6%)	2 (1,2%)
HLGT: Urolitiasis	1 (0,6%)	2 (1,2%)
HLT: litiasis renal	0	2 (1,2%)
Nefrolitiasis	0	2 (1,2%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	12 (7,5%)	5 (3,1%)
HLGT: Reacciones en el sitio de administración	5 (3,1%)	1 (0,6%)
HLT: reacciones en el sitio de inyección	5 (3,1%)	1 (0,6%)
Prurito en el sitio de inyección	2 (1,2%)	0
HLGT: trastornos generales del sistema NEC	8 (5,0%)	4 (2,5%)
HLT: afecciones asténicas	7 (4,3%)	0
Astenia	2 (1,2%)	0
Fatiga	5 (3,1%)	0
HLT: Edema NEC	1 (0,6%)	3 (1,9%)
Edema	0	2 (1,2%)
Investigaciones	3 (1,9%)	5 (3,1%)
HLGT: Investigaciones gastrointestinales	2 (1,2%)	2 (1,2%)
HLT: enzimas digestivas	2 (1,2%)	2 (1,2%)
Aumento de lipasa	2 (1,2%)	1 (0,6%)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	7 (4,3%)	11 (6,8%)
HLGT: Lesiones NEC	2 (1,2%)	9 (5,6%)
HLT: lesiones cutáneas NEC	0	5 (3,1%)
Contusión	0	2 (1,2%)
Laceración	0	3 (1,9%)

TEAE: evento adverso surgido durante el tratamiento, SOC: clase de órganos y sistemas, HLGT: término de grupo de nivel alto, HLT: término de nivel alto, PT: término preferido MedDRA 15.1

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

Nota: Tabla clasificada por orden acordado internacionalmente de SOC y HLGT, HLT, PT por orden alfabético Solo se presentan SOC con al menos un PT ≥ 1% en al menos un grupo

3.3.2 Muertes, eventos adversos graves surgidos del tratamiento.

5 No se informó de muertes en este estudio. El número de pacientes con SAE surgido durante el tratamiento fue de 9 (5,6%) en el grupo de combinación y de 6 (3,7%) en el grupo de insulina glargina, que se distribuyeron en una variedad de SOC sin un aumento notable en ningún SOC específico (tabla 17).

Tabla 17 - Número (%) de pacientes con SAE surgido durante el tratamiento presentado por SOC principal, HLT, HLT y PT - Población de seguridad

Clase de órganos y sistemas principal	Combinación de relación fija de	
HLGT: Término de grupo de alto nivel	insulina	Insulina
HLT: Término de alto nivel	glargina/lixisenatida	glargina
Término preferido [n (%)]	(N = 161)	(N = 162)
Cualquier TEAE	9 (5,6%)	6 (3,7%)
Infecciones e infestaciones	1 (0,6%)	1 (0,6%)
HLGT: trastornos infecciosos bacterianos	1 (0,6%)	0
HLT: infecciones bacterianas NEC	1 (0,6%)	0
Celulitis	1 (0,6%)	0
HLGT: Infecciones - patógeno no especificado	0	1 (0,6%)
HLT: Infecciones del aparato urinario	0	1 (0,6%)
Infección del aparato urinario	0	1 (0,6%)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	1 (0,6%)	0
HLGT: neoplasias reproductivas femeninas malignas y no especificadas	1 (0,6%)	0
HLT: neoplasias ováricas malignas (excl. células germinales)	1 (0,6%)	0
Cáncer de ovarios	1 (0,6%)	0
Trastornos psiquiátricos	0	1 (0,6%)
HLGT: trastornos y alteraciones del estado de ánimo depresivos	0	1 (0,6%)
HLT: trastornos depresivos	0	1 (0,6%)
Depresión	0	1 (0,6%)
Trastornos del sistema nervioso	2 (1,2%)	1 (0,6%)
HLGT: trastornos neurológicos NEC	0	1 (0,6%)
HLT: signos y síntomas neurológicos NEC	0	1 (0,6%)
Presíncope	0	1 (0,6%)
HLGT: neuropatías periféricas	1 (0,6%)	0
HLT: polineuropatías crónicas	1 (0,6%)	0
Neuropatía diabética	1 (0,6%)	0
HLGT: trastornos de la médula espinal y de la raíz nerviosa	1 (0,6%)	0
HLT: trastornos de la médula espinal lumbar y de la raíz nerviosa	1 (0,6%)	0
Ciática	1 (0,6%)	0
Trastornos cardíacos	3 (1,9%)	1 (0,6%)
HLGT: arritmias cardíacas	1 (0,6%)	1 (0,6%)
HLT: trastornos de la frecuencia y el ritmo NEC	1 (0,6%)	0

Clase de órganos y sistemas principal	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida	Insulina glargina
HLGT: Término de grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel		
Término preferido [n (%)]	(N = 161)	(N = 162)
Bradicardia	1 (0,6%)	0
HLT: arritmias supraventriculares	0	1 (0,6%)
Fibrilación auricular	0	1 (0,6%)
HLGT: trastornos de la arteria coronaria	2 (1,2%)	0
HLT: trastornos de la arteria coronaria isquémicos	2 (1,2%)	0
Angina de pecho	1 (0,6%)	0
Angina inestable	1 (0,6%)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2 (1,2%)	1 (0,6%)
HLGT: trastornos articulares	0	1 (0,6%)
HLT: Osteoartropatías	0	1 (0,6%)
Osteoartritis	0	1 (0,6%)
HLGT: deformidades musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo (incluidos trastornos del disco intervertebral)	1 (0,6%)	0
HLT: trastornos del disco intervertebral NEC	1 (0,6%)	0
Protrusión del disco intervertebral	1 (0,6%)	0
HLGT: trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo NEC	1 (0,6%)	0
HLT: dolor e incomodidad musculoesquelética y del tejido conjuntivo	1 (0,6%)	0
Dolor en extremidades	1 (0,6%)	0
Trastornos renales y urinarios	1 (0,6%)	0
HLGT: Urolitiasis	1 (0,6%)	0
HLT: litiasis del aparato urinario (excl. renal)	1 (0,6%)	0
Calculo uretérico	1 (0,6%)	0
Investigaciones	0	1 (0,6%)
HLGT: investigaciones cardíacas y vasculares (excl. ensayos enzimáticos)	0	1 (0,6%)
HLT: investigaciones de ECG	0	1 (0,6%)
Signos de ECG de isquemia miocárdica	0	1 (0,6%)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	1 (0,6%)	0
HLGT: Lesiones óseas y articulares	1 (0,6%)	0
HLT: fracturas y luxaciones de extremidades superiores	1 (0,6%)	0
Fractura del radio	1 (0,6%)	0

SAE: evento adverso grave, SOC: clase de órganos y sistemas, HLGT: término de grupo de nivel alto, HLT: término de nivel alto, PT: término preferido

MedDRA 15.1

n (%) = número y porcentaje de pacientes con al menos un SAE surgido durante el tratamiento

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

3.3.3 Eventos adversos que conducen al abandono

5 Seis pacientes (3,7%) en el grupo de combinación interrumpieron el tratamiento debido a TEAE en comparación con ninguno en el grupo de insulina glargina (Tabla 18). Para 2 de estos pacientes, los TEAE que llevaron a la

interrupción del tratamiento fueron los SOC de trastornos gastrointestinales (náuseas y/o vómitos). Un paciente con náuseas y vómitos y 1 paciente con náuseas y cefalea interrumpieron el IMP en los días 66 y 53, y su última dosis diaria de insulina fue de 52 U (lixisenatida 26 µg) y 18 U (lixisenatida 9 µg), respectivamente.

- 5 Un paciente con hipersensibilidad interrumpió el IMP el día de la primera dosis. Este evento no se adjudicó positivamente como una reacción alérgica por el ARAC. Se confirmó que el estado de confusión y los mareos en cada paciente no estaban relacionados con hipoglucemia sintomática.

10 **Tabla 18 - Número (%) de pacientes que experimentaron TEAE que condujeron a la interrupción permanente del tratamiento por SOC principal, HLGT, HLT y PT durante el período de tratamiento - Población de seguridad**

Clase de órganos y sistemas principal	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida	Insulina glargina
HLGT: Término de grupo de alto nivel	(N = 161)	(N = 162)
HLT: Término de alto nivel		
Término preferido [n (%)]		
Cualquier TEAE	6 (3,7%)	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	1 (0,6%)	0
HLGT: neoplasias reproductivas femeninas malignas y no especificadas	1 (0,6%)	0
HLT: neoplasias ováricas malignas (excl. células germinales)	1 (0,6%)	0
Cáncer de ovarios	1 (0,6%)	0
Trastornos del sistema inmunológico	1 (0,6%)	0
HLGT: condiciones alérgicas	1 (0,6%)	0
HLT: condiciones alérgicas NEC	1 (0,6%)	0
Hipersensibilidad	1 (0,6%)	0
Trastornos psiquiátricos	1 (0,6%)	0
HLGT: Delirios (incl. confusión)	1 (0,6%)	0
HLT: Confusión y desorientación	1 (0,6%)	0
Estado de confusión	1 (0,6%)	0
Trastornos del sistema nervioso	2 (1,2%)	0
HLGT: Cefaleas	1 (0,6%)	0
HLT: cefaleas NEC	1 (0,6%)	0
Cefalea	1 (0,6%)	0
HLGT: trastornos neurológicos NEC	1 (0,6%)	0
HLT: signos y síntomas neurológicos NEC	1 (0,6%)	0
Mareos	1 (0,6%)	0
Trastornos gastrointestinales	2 (1,2%)	0
HLGT: signos y síntomas gastrointestinales	2 (1,2%)	0
HLT: Síntomas de náuseas y vómitos	2 (1,2%)	0
Náuseas	2 (1,2%)	0
Vómitos	1 (0,6%)	0

SAE: evento adverso grave, SOC: clase de órganos y sistemas, HLGT: término de grupo de nivel alto, HLT: término de nivel alto, PT: término preferido

Clase de órganos y sistemas principal	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (N = 161)	Insulina glargina (N = 162)
HLGT: Término de grupo de alto nivel		
HLT: Término de alto nivel		
Término preferido [n (%)]		

MedDRA 15.1

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

Nota: Tabla clasificada por orden acordada internacionalmente de SOC y HLGT, HLT, PT por orden alfabético
Hipersensibilidad: fue reconocida como un evento no alérgico por el ARAC.

3.3.4 Otros eventos adversos significativos

5 Un total de 6 pacientes (5 pacientes en el grupo de combinación y 1 paciente en el grupo de insulina glargina) experimentaron reacciones en el sitio de la inyección (Tabla 19). Ninguna de estas reacciones se consideró grave o severa ni dio lugar a la interrupción del tratamiento.

10 **Tabla 19- Número (%) de pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de la inyección durante el período TEAE - Población de seguridad**

Fuente del evento	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (N = 161)	Insulina glargina (N = 162)
Término preferido		
Cualquier reacción en el sitio de inyección	5 (3,1%)	1 (0,6%)
PT codificados a partir de los términos de los que informó el investigador	5 (3,1%)	1 (0,6%)
Prurito en el sitio de inyección	2 (1,2%)	0
Dolor en el sitio de inyección	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Erupción en el sitio de inyección	1 (0,6%)	0
Urticaria en el sitio de inyección	1 (0,6%)	0
PT codificados a partir de los términos de diagnóstico del ARAC	1 (0,6%)	0
Reacción en el sitio de inyección	1 (0,6%)	0

ARAC = Comité de Evaluación de Reacciones Alérgicas. PT = Término preferido.

15 Un total de 2 pacientes (1 [0,6%] en cada grupo) informaron de 6 eventos reconocidos positivamente como reacciones alérgicas por el ARAC con el mismo diagnóstico de rinitis alérgica. Ninguno se reconoció como posiblemente relacionado con el IMP (tabla 20).

15 **Tabla 20 - Número (%) de pacientes con eventos reconocidos como reacción alérgica por ARAC durante el período TEAE - Población de seguridad**

Relación con el Tratamiento de estudio (por ARAC)	Término codificado de (PT) de MedDRA para el diagnóstico ARAC	Diagnóstico ARAC	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (N = 161)	Insulina glargina (N = 162)
Todos	Eventos reconocidos como reacción alérgica por el ARAC.		1 (0,6%)	1 (0,6%)
	Rinitis alérgica	RINITIS ALÉRGICA	1 (0,6%)	1 (0,6%)
No relacionado con IMP	Eventos reconocidos como reacción alérgica		1 (0,6%)	1 (0,6%)

Relación con el Término codificado de (PT) de MedDRA para estudio (por ARAC) el diagnóstico ARAC	Diagnóstico ARAC	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (N = 161)	Insulina glargina (N = 162)
por el ARAC.			
Rinitis alérgica	RINITIS ALÉRGICA	1 (0,6%)	1 (0,6%)

ARAC = Comité de Evaluación de Reacciones Alérgicas. IMP = producto medicinal en investigación

Según el protocolo, cualquier aumento en la amilasa y/o lipasa por encima del doble del límite superior del intervalo normal (ULN) o en la calcitonina ≥ 20 pg/ml que se había confirmado mediante una medición repetida se supervisaría y documentaría en un formulario de AE específico. Durante el período de tratamiento, 3 pacientes (2 [1,2%] en el grupo de combinación y 1 [0,6%] en el grupo de insulina glargina) tuvieron un TEAE de aumento de lipasa (> 2 ULN) y 1 paciente (en el grupo de insulina glargina) tuvo un TEAE de aumento de amilasa (> 2 ULN) que se informaron en el formulario de AE específico. Ningún paciente informó de un TEAE de aumento de calcitonina (≥ 20 pg/ml).

También se resumió el número de pacientes que tenían al menos 1 valor de lipasa o amilasa ≥ 3 ULN, o al menos 1 valor de calcitonina ≥ 20 pg/ml durante el período de tratamiento. Un paciente en el grupo de insulina glargina tuvo al menos 1 valor de amilasa ≥ 3 ULN, y 5 pacientes (4 en el grupo de combinación y 1 en el grupo de insulina glargina) tuvieron al menos 1 valor de lipasa ≥ 3 ULN. Un paciente en el grupo de insulina glargina tenía 1 valor de calcitonina ≥ 20 pg/ml (pero < 50 pg/ml) con valores reevaluados dentro del intervalo normal.

Un paciente en el grupo de combinación y un paciente en el grupo de insulina glargina tuvieron respectivamente dos eventos (hospitalización por angina inestable e intervención coronaria percutánea [ICP]) y un evento (ICP) reconocido como eventos cardiovasculares principales por el comité de reconocimiento de eventos cardiovasculares (CAC).

3.3.5 Otra observación de seguridad-hipoglucemia sintomática

Se informó de eventos de hipoglucemia sintomática (incluida la hipoglucemia sintomática documentada, probable y grave) en 40 (24,8%) pacientes tratados con la combinación en comparación con 40 (24,7%) pacientes tratados con insulina glargina. El número de eventos de hipoglucemia sintomática por paciente-año fue de 1,11 en ambos grupos de tratamiento. No se informó de hipoglucemia sintomática grave en ningún grupo (Tabla 21).

La tasa de hipoglucemia sintomática documentada con glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) fue similar en ambos grupos de tratamiento (35 [21,7%] frente a 37 [22,8%] en los grupos de combinación e insulina glargina, respectivamente). Para la hipoglucemia sintomática documentada con glucosa en plasma < 60 mg/dl (3,3 mmol/l), la tasa fue mayor en el grupo de combinación en comparación con el grupo de insulina glargina [20 (12,4%) frente a 9 (5,6%)].

Tabla 21 - Resumen de la hipoglucemia sintomática registrada en el eCRF dedicado y definición del protocolo de reunión durante el periodo de TEAE - Población de seguridad

Tipo	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (N = 161)	Insulina glargina (N = 162)
Años totales de pacientes	73,1	75,6
Hipoglucemia sintomática		
Número de pacientes con eventos, n (%)	40 (24,8%)	40 (24,7%)
Numero de eventos	81	84
Número de eventos por cada 100 años de paciente ^a	110,8	111,1
Hipoglucemia sintomática documentada (glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l])		
Número de pacientes con eventos, n (%)	35 (21,7%)	37 (22,8%)

Tipo	Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida		Insulina glargina
	(N = 161)		(N = 162)
Numero de eventos	71		79
Número de eventos por cada 100 años de pacientes ^a	97,1		104,5
Hipoglucemia sintomática documentada (glucosa en plasma <60 mg/dl [3,3 mmol/l])			
Número de pacientes con eventos, n (%)	20 (12,4%)		9 (5,6%)
Numero de eventos	30		18
Número de eventos por cada 100 años de pacientes ^a	41,0		23,8
Hipoglucemia sintomática documentada (glucosa en plasma <54 mg/dl [3,0 mmol/l])			
Número de pacientes con eventos, n (%)	13 (8,1%)		4 (2,5%)
Numero de eventos	16		10
Número de eventos por cada 100 años pacientes ^a	21,9		13,2
Hipoglucemia sintomática probable			
Número de pacientes con eventos, n (%)	9 (5,6%)		5 (3,1%)
Numero de eventos	10		5
Número de eventos por cada 100 años pacientes ^a	13,7		6,6
Hipoglucemia sintomática grave			
Número de pacientes con eventos, n (%)	0		0
Numero de eventos	0		0
Número de eventos por cada 100 años pacientes ^a	0,0		0,0

^a: Calculado como (número de eventos * 100 dividido por la exposición total + 3 días en años de pacientes).

Hipoglucemia sintomática = hipoglucemia sintomática registrada en el eCRF dedicado y definición de protocolo de reunión para hipoglucemia sintomática grave, documentada o probable.

Ejemplo 2

- 5 Un estudio aleatorizado, de 30 semanas, con control activo, sin enmascaramiento, de 3 ramas de tratamiento, multicéntrico, con grupos paralelos que comparó la eficacia y la seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con la insulina glargina sola y la lixisenatida sola además de metformina. Pacientes con DMT2.

Código del compuesto:	HOE901/AVE0010
-----------------------	----------------

10 TÍTULO Y DENOMINACIÓN DEL ESTUDIO

Título:	Un estudio aleatorizado, de 30 semanas, con control activo, sin enmascaramiento, de 3 ramas de tratamiento, multicéntrico con grupos paralelos que comparó la eficacia y la seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con la insulina glargina sola y la lixisenatida sola además de metformina en pacientes con DMT2
Título corto:	Eficacia y seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida frente a insulina glargina sola y frente a lixisenatida sola además de metformina en pacientes con DMT2

CONDICIÓN MÉDICA

Area terapeutica	Término preferido de MedDRA	Código de clasificación de MedDRA
Enfermedades nutricionales y metabólicas	Diabetes tipo 2	10067585

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

5

Principal:	Comparar la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida frente a lixisenatida y frente a insulina glargina (además del tratamiento con metformina) en el cambio de HbA1c desde el inicio hasta la semana 30.
Secundario:	Comparar la eficacia y la seguridad general de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida frente a insulina glargina y lixisenatida sola (además del tratamiento con metformina) a lo largo de un período de tratamiento de 30 semanas en pacientes con diabetes tipo 2

Propósito principal:	Tratamiento	Enfoque principal:	Seguridad/Eficacia
-----------------------------	-------------	---------------------------	--------------------

Ámbito del ensayo:

<input type="checkbox"/> Diagnóstico	<input type="checkbox"/> Profilaxis	<input checked="" type="checkbox"/> Terapia	<input checked="" type="checkbox"/> Eficacia
<input checked="" type="checkbox"/> Seguridad	<input type="checkbox"/> Farmacodinamia	<input checked="" type="checkbox"/> Farmacocinética	<input type="checkbox"/> Bioequivalencia
<input type="checkbox"/> Respuesta a la dosis	<input type="checkbox"/> Farmacogenética	<input type="checkbox"/> Farmacogenómica	<input type="checkbox"/> Farmacoeconómica

10

DISEÑO DEL ESTUDIO

Fase:	Fase 3	Asignación:	Aleatorizado
Enmascaramiento:	Sin enmascaramiento	Diseño:	Paralelo

Número de ramas:	3	
Etiqueta de la rama	Descripción de la rama	Tipo de rama
<i>Etiqueta en el esquema de estudio</i>	<i>Proporcionar información específica de la rama, en particular detalles sobre la administración de IMP y no IMP (por ejemplo, producto, dosis, frecuencia, duración, estado de la(s) toma(s))</i>	<i>Seleccione "experimental" cuando se administra el compuesto de estudio</i>
Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida	La combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida se inyecta por vía subcutánea s.c. (debajo de la piel) una vez al día (OD). Dosis ajustada individualmente. El tratamiento con metformina deberá continuarse.	Experimental
Insulina glargina	La insulina glargina se inyecta por vía subcutánea s.c. (debajo de la piel) una vez al día (OD). Dosis ajustada individualmente. El tratamiento con metformina deberá continuarse.	Comparador activo
Lixisenatida	La lixisenatida se inyecta por vía subcutánea s.c. (debajo de la piel) una vez al día (OD). La dosis inicial será de 10 µg, después aumentará a la dosis de mantenimiento de 20 µg después de 2 semanas. El tratamiento con metformina deberá continuarse.	Comparador activo

15 La combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida comprende 100 U/ml de insulina glargina y 50 µg/ml de lixisenatida. La formulación de insulina glargina (Lantus) comprende 100 U/ml de insulina glargina. La formulación de lixisenatida (Lyxumia) comprende 50 µg/ml de lixisenatida (para la administración de una dosis de 10 µg de lixisenatida) o 100 µg/ml de lixisenatida (para la administración de una dosis de 20 µg de lixisenatida). La metformina se administra en una dosis de al menos 1,0 g/día o al menos 1,5 g/día.

Población de estudio

Población	Sexo	Años	Intervalo
		Mínimo	Máximo
<input type="checkbox"/> Voluntarios sanos	Ambos	Unidad 18: Años	Unidad: Seleccionar unidad
<input checked="" type="checkbox"/> Pacientes		o <input type="checkbox"/> NA (<i>sin límite</i>)	o <input checked="" type="checkbox"/> NA (<i>sin límite</i>)

<p>Criterios de inclusión:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticados durante al menos 1 año antes de la visita de cribado, tratados durante al menos 3 meses antes de la visita 1 con metformina sola o metformina y un segundo tratamiento antidiabético de administración oral que puede ser una sulfonilurea (SU) o una glinida o un inhibidor de SGLT-2, que no se controlan adecuadamente con este tratamiento; • Consentimiento informado por escrito firmado. • Edad por debajo de la edad adulta legal en la visita de cribado.
<p>Criterio de exclusión:</p>	

• HbA1c en la visita de cribado:
 < 7,5% y > 10% para pacientes tratados previamente con metformina sola;
 < 7,0% y > 9% para pacientes previamente tratados con metformina y un segundo tratamiento oral antidiabético.

- Embarazo o lactancia, mujeres en edad fértil sin un procedimiento anticonceptivo eficaz.
- Uso de otros agentes de administración oral o inyectables para reducir la concentración de glucosa que se indican en los criterios de inclusión en un período de 3 meses antes del cribado.
- Tratamiento con insulina desde hace más de 3 meses (a excepción del tratamiento a corto plazo debido a una enfermedad intercurrente, incluida la diabetes gestacional, a discreción del médico del ensayo).
- Historial de interrupción de un tratamiento previo con un agonista del receptor de GLP-1 (GLP-1 RA) debido a un problema de seguridad/tolerabilidad o falta de eficacia.
- Paciente que ha participado anteriormente en algún ensayo clínico con lixisenatida o la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida o que haya recibido previamente lixisenatida.
- Cualquier contraindicación al uso de metformina, según el etiquetado local.
- Uso de fármacos para perder peso dentro de un periodo de 3 meses anteriores a la visita de cribado.
- Dentro de los últimos 6 meses antes de la visita de cribado: antecedentes de apoplejía, infarto de miocardio, angina inestable o insuficiencia cardíaca que requirieron hospitalización. Procedimientos planificados de revascularización coronaria, carótida o de arteria periférica que se realizarán durante el período de estudio.
- Antecedentes de pancreatitis (a menos que la pancreatitis esté relacionada con cálculos biliares y ya se haya realizado una colecistectomía), pancreatitis crónica, pancreatitis durante un tratamiento previo con terapias de incretina, pancreatectomía, cirugía estomacal/gástrica.
- Antecedentes personales o familiares inmediatos de cáncer medular de tiroides (MTC) o afecciones genéticas que predisponen a MTC (por ejemplo, síndromes de neoplasia endocrina múltiple).
- Hipertensión no controlada o controlada de manera inadecuada (presión arterial sistólica superior a 180 mmHg o presión arterial diastólica superior a 95 mmHg) en la visita de cribado
- En la visita de cribado, índice de masa corporal (IMC) inferior o igual a 20 kg o superior a 35 kg/m².
- En la visita de cribado, amilasa y/o lipasa más de 3 veces el límite superior del intervalo normal de laboratorio (ULN).

<ul style="list-style-type: none"> • En la visita de cribado, ALT o AST más de 3 ULN. • En la visita de cribado, calcitonina superior o igual a 20 pg/ml (5,9 pmol/l). <p>Criterios de exclusión para la aleatorización al final del periodo de cribado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c < 7% o > 10% en la visita 4 (semana 1); • Glucosa en plasma en ayunas en la visita 4 (semana -1) > 250 mg/dl (13,9 mmol/l); • Dosis máxima de metformina tolerada < 1500 mg/día; • La amilasa y/o la lipasa medidas una semana antes de la aleatorización es > 3 veces el ULN;

Poblaciones vulnerables específicas:

<input type="checkbox"/> Mujeres en edad fértil <u>que no utilizan</u> anticoncepción		
<input checked="" type="checkbox"/> Mujeres en edad fértil <u>que utilizan</u> anticoncepción		
<input type="checkbox"/> Mujeres embarazadas	<input type="checkbox"/> Mujeres en periodo de lactancia	<input type="checkbox"/> Situación de emergencia

5 NÚMERO TOTAL ESPERADO DE SUJETOS/PACIENTES

	Incluido/Inscrito (Formulario de consentimiento firmado)	Aleatorizado *
Número planificado de sujetos/pacientes	2200	1125

* tratado para estudios no aleatorizados

Número aproximado de sujetos/pacientes por intervalo de edad:

Adultos 920 (18-64 años)	Ancianos: 205 (≥ 65 años)
------------------------------------	-------------------------------------

10

PRODUCTOS MEDICINALES (EN INVESTIGACIÓN Y NO EN INVESTIGACIÓN)

INN <i>si está disponible</i> o placebo	Código compuesto <i>Solo compuesto</i> Sanofi	Denominación comercial <i>Si está disponible</i>	Forma farmacéutica <i>por ejemplo, cápsula, solución...</i>	Vía de administración <i>por ejemplo oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea ...</i>
Insulina glargina/lixisenatida	HOE901/AVE0010		Solución inyectable (autoinyector desechable).	inyección subcutánea
Insulina glargina	HOE901	Lantus	Solución inyectable (autoinyector desechable).	inyección subcutánea
Lixisenatida	AVE0010	Lyxumia	Solución inyectable (autoinyector desechable).	inyección subcutánea

CRITERIOS DE VALORACIÓN

15

Título del criterio de valoración	Marco temporal para la evaluación	¿Evaluar un problema de seguridad?
<i>Por ejemplo cambio desde el inicio en un parámetro, tiempo hasta un evento específico, número de pacientes con evento preespecificado, medición específica</i>	<i>Introducir los puntos temporales en los que se evalúa la medida o la duración de la evaluación</i>	
Criterio de valoración principal		
Cambio en la HbA1c desde el inicio	semana 30	<input type="checkbox"/> Sí
		<input type="checkbox"/> Sí

		<input type="checkbox"/> Sí
--	--	-----------------------------

Criterios de valoración secundarios		
Porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos de HbA1c	semana 30	<input type="checkbox"/> Sí
		<input type="checkbox"/> Sí
Cambio en la glucosa posprandial y en la excursión de glucosa en sangre de 2 horas durante el ensayo de comida estandarizado desde el inicio	semana 30	<input type="checkbox"/> Sí
Cambio en el peso corporal desde el inicio	semana 30	<input type="checkbox"/> Sí
Cambio en los perfiles de glucosa en plasma automedidos de 7 puntos desde el inicio	semana 30	<input type="checkbox"/> Sí
Cambio en la dosis diaria de insulina glargina desde el inicio	semana 30	<input type="checkbox"/> Sí
Cambio en FPG desde el inicio	semana 30	<input type="checkbox"/> Sí

Hipoglucemia sintomática documentada (glucosa en plasma inferior o igual a 70 mg/dl)	30 semanas	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
Hipoglucemia sintomática grave	30 semanas	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
		<input type="checkbox"/> Sí

DURACIÓN DEL PERÍODO DE ESTUDIO

Duración por sujeto/paciente:	Aproximadamente 37 semanas, incluido el período de tratamiento de 30 semanas
--------------------------------------	--

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende
- 5 (a) lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y
- (b) insulina glargina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
- 10 en la que el compuesto (b) está presente en una concentración de 100 U/ml, y el compuesto (a) está presente en una concentración de 50 µg/ml,
- para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, administrándose la composición farmacéutica como complemento al tratamiento con metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 15 2. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, mediante la administración de una dosis de 0,25 a 1,5 U de insulina glargina/kg de peso corporal, o mediante la administración de una dosis de 0,05 a 0,5 µg de lixisenatida/kg de peso corporal.
- 20 3. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 o 2, en la que la diabetes mellitus tipo 2 no se controla de forma adecuada con metformina sola.
4. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el sujeto que se va a tratar tiene un valor de HbA1c de al menos el 7%, al menos el 8% o al menos el 9% al inicio del tratamiento con la composición.
- 25 5. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el sujeto que se va a tratar tiene
- 30 (a) una concentración de glucosa en plasma en ayunas de al menos 7 mmol/l, al menos 8 mmol/l, al menos 9 mmol/l, al menos 10 mmol/l o al menos 11 mmol/l al inicio del tratamiento con la composición,
- (b) una concentración de glucosa en plasma autocontrolada de al menos 8 mmol/l, al menos 9 mmol/l, al menos 10 mmol/l o al menos 11 mmol/l al inicio del tratamiento con la composición,
- 35 (c) una glucosa en plasma posprandial de 2 horas de al menos 12 mmol/l, al menos 13 mmol/l, al menos 14 mmol/l, al menos 15 mmol/l, al menos 16 mmol/l o al menos 17 mmol/l al inicio del tratamiento con la composición o/y
- 40 (d) una excursión posprandial de glucosa en plasma de 2 horas de al menos 5 mmol/l, al menos 5,5 mmol/l, al menos 6 mmol/l, al menos 6,5 mmol/l o al menos 7 mmol/l al inicio de tratamiento con la composición.
6. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el paciente que se va a tratar no recibe un agonista del receptor de GLP-1 o/y una insulina.
- 45 7. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición se administra por vía parenteral.
8. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el sujeto que se va a tratar tiene al menos 50 años de edad.
- 50 9. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el sujeto que se va a tratar tiene un índice de masa corporal de al menos 30 kg/m², al menos 31 kg/m², al menos 32 kg/m² o al menos 33 kg/m².
- 55 10. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, con la condición de que la composición no sea una composición mezclada *in situ*.
11. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 o 10, que se proporciona dentro de un recipiente.