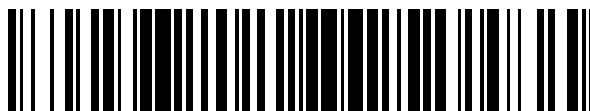


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 994**

51 Int. Cl.:

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 5/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2011** **E 11723919 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014** **EP 2575865**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende AVE0010 e insulina glargina**

30 Prioridad:

28.05.2010 EP 10164368

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

06.04.2015

73 Titular/es:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)

Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es:

BECKER, REINHARD y
HAUCK, GERRIT

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 532 994 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

Composición farmacéutica que comprende AVE0010 e insulina glargina

- 5 El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, 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 la concentración del compuesto (a) está en el intervalo de 33 - 44 µg/ml y en la que la concentración del compuesto (b) está en el intervalo de 57 - 66 U/ml y en la que la composición se mezcla en el sitio en el día del tratamiento, para uso en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 ó 2.
- 10 El alcance de la invención está limitado por las reivindicaciones adjuntas.

El documento DE 10 2008 053 A1 describe una composición de una insulina en una concentración de 40 - 500 U/ml. También se describe una composición que comprende 100 - 500 U/ml de una insulina y 20 - 300 µg/ml de un agonista de GLP-1.

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

- 20 Sin embargo, el control de la diabetes mellitus por insulina sola puede ser insuficiente y, por tanto, pueden requerirse medidas adicionales.

- 25 En la presente invención se evalúa la biodisponibilidad relativa de insulina glargina y AVE0010 administradas por separado, pero simultáneamente, frente a administradas en mezclas. Además, se compara la actividad de la insulina glargina y AVE0010 administradas por separado, pero simultáneamente, frente a administradas en mezclas como dosificación única subcutánea.

- 30 La insulina glargina y la lixisenatida son eficaces cuando se administran una vez al día, se administran subcutáneamente y comparten características fisicoquímicas similares, tales como buena solubilidad a pH bajo. Esto permitiría la preparación de una disolución en mezcla (mezclada en el sitio, mezclada en el dispositivo o premezclada) en la que la lixisenatida se mezclara con insulina glargina, de manera que inyecciones simultáneas separadas pueden sustituirse por una única inyección que administra ambos componentes como una formulación mezclada. Sin embargo, no está claro si una formulación combinada de lixisenatida e insulina glargina sería tan eficaz como las formulaciones separadas.

- 35 En la presente invención se evalúa la exposición y la actividad glucodinámica de una mezcla tal que consiste en una premezcla de insulina glargina/lixisenatida en comparación con la exposición y la actividad de ambos fármacos cuando se administran por separado.

- 40 Como se demuestra por los Ejemplos de la presente invención, la medicación combinada de insulina glargina y lixisenatida, administradas como una formulación mezclada en el sitio, logra una equivalencia farmacocinética y efecto glucodinámico comparable en comparación con la insulina glargina y la lixisenatida administradas por separado, pero simultáneamente. Por tanto, la presente invención demuestra que la insulina glargina y la lixisenatida pueden administrarse en una única formulación que tiene un efecto terapéutico equivalente en comparación con la administración de formulaciones separadas de insulina glargina y lixisenatida.

- 45 Un primer aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, e (b) insulina glargina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la concentración del compuesto (a) está en el intervalo de 33 - 44 µg/ml y en la que la concentración del compuesto (b) está en el intervalo de 57 - 66 U/ml y en la que la composición se mezcla en el sitio en el día del tratamiento.

- 55 Se prefiere que en la composición farmacéutica la concentración de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ esté en el intervalo de 0,2 a 1,0 µg por U de insulina glargina, preferentemente 0,25 a 0,75 µg por U de insulina glargina.

- El compuesto desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, lixisenatida) es un derivado de Exendina-4. AVE0010 se desvela como SEC ID N°: 93 en el documento WO 01/04156:

- 60 SEC ID N°: 1 AVE0010 (44 AS)
H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-E-E-A-V-R-L-F-I-E-W-L-K-N-G-G-P-S-S-G-A-P-P-S-K-K-K-K-K-NH₂
SEC ID N°: 2 Exendina-4 (39 AS)
H-G-E-G-T-F-T-S-D-L-S-K-Q-M-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

- 65 Las exendinas son un grupo de péptidos que pueden reducir la concentración de glucosa en sangre. El análogo de exendina AVE0010 se caracteriza por la truncación del extremo C de la secuencia de exendina-4 nativa. AVE0010

comprende seis residuos de lisina en el extremo C no presentes en la exendina-4.

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

AVE0010 o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden administrarse en una cantidad adecuada, por ejemplo, en una cantidad en el intervalo de 5 a 15 µg por dosis o 15 a 45 µg por dosis.

En la presente invención, AVE0010 o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden administrarse en una dosis diaria en el intervalo de 5 a 15 µg o en el intervalo de 15 a 45 µg.

La insulina glargina (Lantus) es Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana. En el contexto de la presente invención, la insulina glargina incluye sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

La insulina glargina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden administrarse en una cantidad adecuada, por ejemplo, en una cantidad en el intervalo de 10 a 80 U por dosis, preferentemente 20 - 60 U por dosis.

En la presente invención, la insulina glargina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma pueden administrarse en una dosis diaria en el intervalo de 10 a 80 U, preferentemente 20 - 60 U por dosis.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse parenteralmente, por ejemplo, mediante inyección (tal como por inyección intramuscular o subcutánea). Se conocen dispositivos de inyección adecuados, por ejemplo, las llamadas "plumas" que comprenden un cartucho que comprende el principio activo y una aguja de inyección.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por una inyección por día (dosificación de una vez al día). La composición farmacéutica de la presente invención puede proporcionarse en una composición líquida adecuada para administración parenteral.

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

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

La composición líquida empleada en el presente documento puede comprender un agente de tonicidad. Un agente de tonicidad adecuado puede seleccionarse de glicerol, lactosa, sorbitol, manitol, glucosa, NaCl, compuestos que contienen calcio o magnesio tales como CaCl₂. La concentración de glicerol, lactosa, sorbitol, manitol y glucosa puede estar en el intervalo de 100 - 250 mM. La concentración de NaCl puede ser de hasta 150 mM. Un agente de tonicidad preferido es glicerol. El sujeto que va a tratarse con la composición farmacéutica de la presente invención puede tener una concentración de glucosa en plasma en ayunas de al menos 7 mmol/L o/y glucosa en plasma postprandial de 2 horas de al menos 11,1 mmol/L. El sujeto puede tener un valor de HbA1c en el intervalo del 7% al 10%.

El sujeto que va a tratarse con la composición farmacéutica puede ser un sujeto adulto. El sujeto puede tener una edad en el intervalo de 18 a 50 años.

La composición farmacéutica de la presente invención es preferentemente una composición para el tratamiento de un sujeto que padece diabetes mellitus tipo 2, en la que la diabetes mellitus tipo 2 no está adecuadamente controlada mediante tratamiento con insulina sola, por ejemplo, con una dosis de 10 a 80 U/día de insulina durante 3 meses. En la presente invención, la diabetes mellitus tipo 2 de un sujeto que no está adecuadamente controlada tiene un valor de HbA1c en el intervalo del 7% al 10%. La diabetes mellitus tipo 2 de un sujeto que no está adecuadamente controlada puede tener una concentración de glucosa en plasma en ayunas de al menos 7 mmol/L o/y glucosa en plasma postprandial de 2 horas de al menos 11,1 mmol/L.

La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 ó 2 por administración de una dosis de 0,25 - 1,5 U/kg de insulina glargina y 0,05 - 0,5 µg/kg de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂.

La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 ó 2 por administración de una dosis de 0,4 U/kg de insulina glargina y 20 µg/kg de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂.

En particular, la composición farmacéutica de la presente invención puede usarse para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2.

El sujeto que va a tratarse según la presente invención puede ser un sujeto obeso. En la presente invención, un sujeto obeso puede tener un índice de masa corporal de al menos 30, en particular que padece diabetes mellitus tipo 2.

También se describe en esta memoria una combinación farmacéutica que comprende

(a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 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 la concentración del compuesto (a) está en el intervalo de 20 - 120 µg/ml y en la que la concentración del compuesto (b) está en el intervalo de 40 - 200 U/ml.

La combinación como se describe en el presente documento puede administrarse como se describe en el presente documento en el contexto de la composición farmacéutica de la presente invención. Concentraciones preferidas de los compuestos (a) y (b) son como se describen para la composición farmacéutica de la presente invención.

La combinación como se describe en el presente documento puede usarse en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 ó 2 por administración de una dosis de 0,25 - 1,5 U/kg de insulina glargina y 0,05 - 0,5 µg/kg de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂.

La combinación como se describe en el presente documento puede usarse para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2.

También se describe en el presente documento una combinación de

(a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 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 la concentración del compuesto (a) está en el intervalo de 20 - 120 µg/ml y en la que la concentración del compuesto (b) está en el intervalo de 40 - 200 U/ml, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de

diabetes mellitus tipo 1 ó 2, en particular diabetes mellitus tipo 2.

Los compuestos (a) y (b) pueden usarse para la preparación de una composición farmacéutica o un medicamento para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 ó 2, en particular diabetes mellitus tipo 2, en la que la diabetes mellitus tipo 1 ó 2 se trata por administración de una dosis de 0,25 - 1,5 U/kg de insulina glargina y 0,05 - 0,5 µg/kg de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂.

Pueden usarse concentraciones preferidas de los compuestos (a) y (b) como se describen para la composición farmacéutica de la presente invención.

También se describe en el presente documento un método de tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 o/y tipo 2, en particular diabetes mellitus tipo 2, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una composición que comprende

(a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 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 la concentración del compuesto (a) está en el intervalo de 20 - 120 µg/ml y en la que la concentración del compuesto (b) está en el intervalo de 40 - 200 U/ml.

En el método como se describe en el presente documento pueden administrarse concentraciones preferidas de los compuestos (a) y (b) como se describen para la composición farmacéutica de la presente invención.

En el método como se describe en el presente documento puede administrarse una composición farmacéutica como se describe en el presente documento. La administración puede realizarse como se describe en el presente documento en el contexto de la composición farmacéutica de la presente invención.

En el método como se describe en el presente documento, diabetes mellitus tipo 1 ó 2 se trata por administración de una dosis de 0,25 - 1,5 U/kg de insulina glargina y 0,05 - 0,5 µg/kg de desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂.

La invención se ilustra adicionalmente por las siguientes figuras y ejemplos.

Leyendas

Figura 1 - Concentraciones medias de lixisenatida en plasma para el tratamiento R1 y T1 en escalas lineales.

Figura 2 - Concentraciones medias de lixisenatida en plasma para el tratamiento R2 y T2 en escalas lineales.

Figura 3 - Concentraciones medias de insulina glargina en suero (DE) para el tratamiento R1 y T1 en escalas

lineales.

Figura 4 – Concentraciones medias de insulina glargina en suero (DE) para el tratamiento R2 y T2 en escalas lineales.

Figura 5 – GIR (perfiles brutos medios y suavizados medios) – tratamiento=R1 (separada).

Figura 6 – GIR (perfiles brutos medios y suavizados medios) – tratamiento=T1 (mezclada).

Figura 7 – GIR (perfiles brutos medios y suavizados medios) – tratamiento=R2 (separada).

Figura 8 – GIR (perfiles brutos medios y suavizados medios) – tratamiento=T2 (mezclada).

Figura 9 – Diseño gráfico del estudio del Ejemplo 1.

Figura 10 – Diseño gráfico del estudio del Ejemplo 2.

Figura 11 – Concentraciones medias de lixisenatida en plasma para el tratamiento de referencia (separada), de prueba (mezcla A) y de prueba 2 (mezcla B) en escalas lineales.

Figura 12 – Concentraciones medias de insulina glargina en suero (DE) para el tratamiento de referencia (separada), de prueba (mezcla A) y de prueba 2 (mezcla B) en escalas lineales.

Figura 13 – GIR (perfiles brutos medios y suavizados medios) – tratamiento=R (separada). GIR = tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal. Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida.

Figura 14 – GIR (perfiles brutos medios y suavizados medios) – tratamiento=T1 (mezcla A). GIR = tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal. Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida.

Figura 15 – GIR (perfiles brutos medios y suavizados medios) – tratamiento=T2 (mezcla B). GIR = tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal. Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida.

Figura 16 – Diseño de estudio gráfico.

Mientras que el Ejemplo 2, T1 es un tratamiento de acuerdo con las reivindicaciones, los otros tratamientos descritos son tratamientos de referencia.

EJEMPLO 1 (Ejemplo de Referencia)

SINOPSIS

Título del estudio: Un estudio con pinzamiento euglicémico, abierto, de grupos cruzados aleatorizado sobre la biodisponibilidad relativa y actividad de dos formulaciones premezcladas en relación fija de insulina glargina (Lantus) y AVE0010 en comparación con inyecciones simultáneas separadas de Lantus y AVE0010 en sujetos con diabetes mellitus tipo 1.

Fase de desarrollo: Fase I

Objetivo primario

Evaluación de la biodisponibilidad relativa de insulina glargina y AVE0010 (lixisenatida) administradas simultáneamente por separado frente a formulaciones de insulina glargina / lixisenatida premezcladas en una relación fija como dosificación única subcutánea (SC).

Objetivos secundarios

- Comparación de la actividad de insulina glargina y lixisenatida administradas simultáneamente por separado frente a formulaciones de insulina glargina / lixisenatida premezcladas en una relación fija como dosificación

única SC

- Seguridad y tolerabilidad de formulaciones de insulina glargina - lixisenatida premezcladas en relación fija

Metodología: Estudio con pinzamiento euglicémico de grupos cruzados de 2 grupos paralelos, abierto, de un único centro con 2 periodos y 2 secuencias cada uno de 5-18 días, se prefieren 7 días de periodo de lavado entre periodos de tratamiento, aleatorizado para las secuencias R1 T1, T1 R1, R2 T2, T2 R2 (véase la Figura 9).

El tratamiento T1 se administró como una inyección única de la formulación de lixisenatida-insulina glargina premezclada modificada de concentración 1 (0,66 µg de lixisenatida por 1 U de insulina glargina) y el tratamiento T2 como una inyección única de la formulación de lixisenatida-insulina glargina premezclada modificada de concentración 2 (0,25 µg de lixisenatida por 1 U de insulina glargina). Los tratamientos de referencia, R1 y R2, se administraron como inyecciones separadas, pero simultáneas de la formulación Lantus U100 comercializada y la actual lixisenatida clínicamente en desarrollo (R1 y R2) con dosis de lixisenatida de ajuste (R1 con 0,66 µg de lixisenatida por 1 U de insulina glargina y R2 con 0,25 µg de lixisenatida por 1 U de insulina glargina).

Número de sujetos

Planeados: 40, aleatorizados: 43, tratados: 42 (total)

Evaluado

Farmacocinética: 42, farmacodinámica: 42, seguridad: 42

Diagnóstico y criterios para la inclusión: sujetos masculinos y femeninos entre 18 y 65 años de edad con diabetes tipo 1 mellitus durante más de un año; dosis de insulina total promedio de < 1,0 U/kg/día; índice de masa corporal entre 18,0 y 30,0 kg/m² ambos incluidos; péptido C en suero negativo en ayunas (< 0,3 nmol/l); glicohemoglobina (HbA1c) ≤ 9%; pauta de insulina estable durante al menos 2 meses antes del estudio (con respecto a la seguridad del sujeto e integridad científica del estudio)

Criterios claves de exclusión

- Cualquier historia o presencia de enfermedad cardiovascular clínicamente relevante, pulmonar, gastrointestinal (tal como pancreatitis), hepática, renal, metabólica (aparte de diabetes mellitus tipo 1), hematológica, neurológica, psiquiátrica, sistémica (que afecta al cuerpo en conjunto), ocular, ginecológica (si es una mujer) o infecciosa; cualquier enfermedad infecciosa aguda o signos de enfermedad aguda
- Más de un episodio de hipoglucemia grave con convulsión, coma o que requiere asistencia de otra persona durante los 6 meses previos

Producto en investigación: inyección subcutánea (SC) de 0,4 U/kg de Lantus y 0,100 ó 0,264 µg/kg de lixisenatida por separado simultáneamente en sitios periumbilicales opuestos dentro de 1 min, o inyección de formulaciones premezcladas de concentración I o concentración II en un sitio periumbilical

- T1 (prueba 1): inyección de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,264 µg/kg de lixisenatida de una formulación premezclada, concentración I, que contiene 100 U/ml de insulina glargina y 66 µg/ml de lixisenatida, en un sitio periumbilical
- T2 (prueba 2): inyección de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,100 µg/kg de lixisenatida de una formulación premezclada, concentración II, que contiene 100 U/ml de insulina glargina y 25 µg/ml de lixisenatida, en un sitio periumbilical

Dosis del producto en investigación

Compuesto	Dosis por kg	Forma
Lantus U100	0,4 U	100 U/ml para inyección
Lixisenatida-insulina glargina, concentración I	0,264 µg + 0,4 U	66 µg/ml + 100 U/ml para inyección
Lixisenatida-insulina glargina, concentración II	0,100 µg + 0,4 U	25 µg/ml + 100 U/ml para inyección

- Administración: inyección subcutánea

Terapia de referencia

- R1 (referencia 1): inyecciones simultáneas separadas de 0,4 U/kg de Lantus U100 y 0,264 µg/kg de lixisenatida (100 µg/ml) en sitios periumbilicales opuestos
- R2 (referencia 2): inyecciones simultáneas separadas de 0,4 U/kg de Lantus U100 y 0,100 µg/kg de lixisenatida (100 µg/ml) en sitios periumbilicales opuestos

• Dosis de la terapia de referencia

Compuesto	Dosis por kg	Forma
Lixisenatida (para R1)	0,264 µg	100 µg/ml para inyección
Lixisenatida (para R2)	0,100 µg	100 µg/ml para inyección

- Administración: inyección subcutánea

Tabla 1 – Composición de referencia y productos en investigación

Componentes ^a	Concentración 1 0,066 / 3,6378 por ml [mg]	Concentración 2 0,025 / 3,6378 por ml [mg]	Lantus U100 100 U/ml por ml [mg]	Lixisenatida 100 µg/ml por ml [mg]	Función
AVE0010	0,0660	0,0250	--	0,1	Principio activo
Insulina glargina	3,6378	3,6378	3,6378	--	Principio activo
Cloruro de cinc ^b	0,0626	0,0626	0,0626	--	Agente estabilizante
Glicerol al 85%	20,000	20,000	20,000	18,000	Agente de tonicidad
Metionina	3,000	3,000	--	3,000	Agente estabilizante
Metacresol ^c	2,700	2,700	2,700	2,700	Conservante antimicrobiano
Acetato sódico	--	--	--	3,5	Agente de tampona-miento
Hidróxido sódico	c.s.p. pH 4,5	c.s.p. pH 4,5	c.s.p. pH 4,0	c.s.p. pH 4,5	Agente alcalinizante
Ácido clorhídrico, concentrado	c.s.p. pH 4,5	c.s.p. pH 4,5	c.s.p. pH 4,0	c.s.p. pH 4,5	Agente acidificante
Agua para inyección	Hasta 1,0 ml	Hasta 1,0 ml	Hasta 1,0 ml	Hasta 1,0 ml	Disolvente

^a Los componentes se enumeran según sus nombres de la farmacopea. Si existe más de una monografía, otros nombres se facilitan en corchetes, junto con el origen del compendio. ^b La composición da una cantidad de cloruro de cinc total a partir de insulina glargina y de la fabricación del producto terminado. ^c Para metacresol, el nombre químico común "m-cresol" también se usa dentro de este documento.

- 5 Duración del tratamiento: duración total del estudio para un sujeto: aproximadamente 1 mes
Duración de cada parte del estudio para un sujeto
- Cribado: 1 a 26 días (D-28 a D-3)
 - Periodo 1: 2 días (1 estancia durante la noche)
 - Lavado: 5 - 18 días, se prefieren 7 días entre dosificaciones consecutivas
- 10
- Periodo 2: 2 días (1 estancia durante la noche)
 - Visita de fin de estudio: 1 día entre D5 y D9 del periodo de ensayo 2
 - Visita después del estudio / comprobación del anticuerpo anti-AVE0010: 4 a 6 semanas después de la última dosificación,
- 15 Duración de la observación: El periodo de observación empezó en el momento en el que el sujeto firmó el informe de consentimiento informado y terminó con la primera visita programada después del estudio.

Crterios para la evaluación

- Farmacocinética
- 20
- Lixisenatida: Se derivó el área bajo la curva de la concentración de lixisenatida en plasma (ABC) como $ABC_{\text{última}}$ y ABC, eliminación aparente (CL/F), volumen de distribución aparente (Vz/F) y semivida terminal $t_{1/2\lambda z}$ y se observaron la concentración pico $C_{\text{máx}}$ y el tiempo hasta $C_{\text{máx}}$ ($T_{\text{máx}}$).
 - Insulina glargina: Se derivó el área bajo la curva de la concentración de insulina glargina en plasma (ABC) hasta 24 h (ABC_{0-24h}) y el tiempo al 50% de ABC_{0-24h} . Además, se observaron $C_{\text{máx}}$ y el tiempo hasta $C_{\text{máx}}$ ($T_{\text{máx}}$).
- 25

Tiempos de muestreo farmacocinéticos y procedimientos bioanalíticos:

Tiempos de muestreo PK

T0 define el tiempo de inyección de la medicación del estudio.

- 30 Se recogió sangre para la determinación de concentraciones de lixisenatida en plasma a T0 y T0,25, T0,5, T1, T1,5, T2, T2,5, T3, T4, T5, T6, T8, T12 y T24 h después de la inyección de la medicación del estudio y para la determinación de concentraciones de insulina glargina en plasma a T0 y T0,25, T0,5, T1, T1,5, T2, T4, T6, T8, T10, T12, T14, T16, T18, T20, T22 y T24 h después de la inyección de la medicación del estudio.

35 Métodos usados para determinar variables farmacocinéticas

Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos (PK) usando procedimientos no compartimentales para concentraciones de lixisenatida e insulina glargina en plasma después de la dosis única:

Parámetros	Fármaco/analito	Definición/cálculo
$C_{\text{máx}}$	Lixisenatida / insulina glargina	Máxima concentración observada en plasma
$T_{\text{máx}}$	Lixisenatida / insulina glargina	Primer tiempo para alcanzar $C_{\text{máx}}$
$ABC_{\text{última}}$	Lixisenatida	Área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo calculada usando el procedimiento trapezoidal desde tiempo cero hasta el tiempo real, $t_{\text{última}}$ (tiempo correspondiente a la última concentración por encima del límite de cuantificación, $C_{\text{última}}$)
ABC_{0-24h}	Insulina glargina	Área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo calculada usando el procedimiento trapezoidal desde tiempo cero hasta 24 horas después de la dosis
ABC	Lixisenatida	Área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo extrapolada al infinito según la siguiente ecuación: $ABC = ABC_{\text{última}} + \frac{C_{\text{última}}}{3Z}$

- Farmacodinámica: Para la farmacodinámica (PD) de insulina glargina y lixisenatida administradas por separado, pero simultáneamente, y administradas como formulaciones premezcladas, la concentración de glucosa en sangre y la tasa de infusión de glucosa se registraron continuamente durante el procedimiento de pinzamiento.
- Seguridad: Acontecimientos adversos (AE) informados por el sujeto o notados por el investigador; hematología estándar y análisis bioquímico de la sangre; análisis de orina; constantes vitales y ECG; anticuerpos anti-AVE0010; tolerabilidad del sitio de inyección.

Métodos estadísticos:

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos se resumen por tratamiento usando estadística descriptiva. Los principales análisis estadísticos se realizan por separado para la concentración I (1) y la concentración II (2). Se realizaron análisis estadísticos complementarios para comparar tratamientos a través de concentraciones usando un modelo lineal de efectos fijos.

Lixisenatida: Para ABC, $ABC_{\text{última}}$ y $C_{\text{máx}}$ transformadas logarítmicamente se evaluaron las biodisponibilidades relativas del tratamiento de prueba respectivo (premezcla frente a separadas) usando un modelo lineal de efectos mixtos. Se proporcionan estimaciones y el intervalo de confianza al 90% (IC) para la relación de medias geométricas de los 2 tratamientos (premezcla frente a separadas) para ABC, $ABC_{\text{última}}$ y $C_{\text{máx}}$.

Insulina glargina: Para ABC_{0-24h} transformada logarítmicamente se evalúa la biodisponibilidad relativa del tratamiento de prueba respectivo usando un modelo lineal de efectos mixtos. Se proporcionan estimaciones y el IC al 90% para la relación de medias geométricas de los 2 tratamientos (premezcla y separadas) para ABC_{0-24h} . Los tiempos hasta el 50% de ABC_{0-24h} se compararon no paramétricamente entre tratamientos.

Farmacodinámica

Los principales análisis estadísticos se realizaron por separado para la concentración I (1) y la concentración II (2).

Para la $GIR-ABC_{0-24h}$ transformada logarítmicamente, la relación de los 2 tratamientos (premezcla frente a separadas) se evaluó usando un modelo lineal de efectos mixtos. Se proporcionaron estimaciones y el IC al 90% para la relación de medias geométricas de los dos tratamientos (premezcla frente a separadas) para ABC_{0-24h} . $GIR_{\text{máx}}$ se sometió a análisis correspondiente, aunque como parámetro complementario.

Los tiempos al 50% de $GIR-ABC_{0-24h}$ se compararon no paramétricamente entre tratamientos. $GIR-t_{\text{máx}}$ se sometió a análisis correspondiente, aunque como parámetro complementario. Se realizaron análisis estadísticos complementarios para comparar tratamientos a través de concentraciones usando un modelo lineal de efectos fijos y análisis no paramétricos, respectivamente.

Seguridad y tolerabilidad

El análisis de seguridad se basa en la revisión de los valores individuales (anomalías clínicamente significativas) y estadística descriptiva por tratamiento.

- 5 Para AE se tabulan frecuencias de AE emergentes del tratamiento (TEAE) clasificados por el sistema MedDRA de clase de órganos y el término preferido por tratamiento.

Para constantes vitales y ECG, la frecuencia de sujetos con anomalías y anomalías potencialmente clínicamente significativas (PCSA) se resumen por tratamiento.

10 Resumen

15 Se administraron lixisenatida e insulina glargina subcutáneamente como formulaciones de lixisenatida-insulina glargina premezcladas con modificaciones en el pH y el contenido de metionina en comparación con Lantus U100, a 2 concentraciones diferentes (tratamiento 1 de prueba con la concentración 1 = 0,66 µg de lixisenatida por 1 U de insulina glargina y tratamiento T2 de prueba con concentración 2 = 0,25 µg de lixisenatida por 1 U de insulina glargina) y se compararon con inyecciones subcutáneas separadas, pero simultáneas, de Lantus U100 comercializado y la actual formulación de lixisenatida clínicamente en desarrollo con dosis de lixisenatida de ajuste (tratamiento de referencia R1 con 0,66 µg y tratamiento de referencia R2 con 0,25 µg de lixisenatida por 1 U de insulina glargina).

25 El objetivo primario del estudio fue evaluar biodisponibilidades relativas de lixisenatida e insulina glargina y el objetivo secundario fue comparar actividades entre tratamientos de prueba y de referencia (T1 frente a R1, T2 frente a R2). Con el fin de sacar conclusiones se emplearon criterios de equivalencia. La conclusión de equivalencia en el sentido formal requiere que el IC de la relación prueba/referencia esté dentro de los límites de 0,80 y 1,25. Para lo siguiente, el término “comparable” o “casi equivalente” sólo se usa cuando los criterios de aceptación son marginalmente violados.

30 Lixisenatida

La exposición a lixisenatida total (ABC) cumple criterios de equivalencia para la concentración 2 (PE 0,97; IC al 90%: 0,83 a 1,13) y casi para la concentración 1 (PE 0,92; IC al 90%: 0,78 a 1,08) con respecto a la exposición a la actual formulación de lixisenatida clínicamente en desarrollo, mientras que la concentración máxima fue significativamente reducida y se retrasó a cualquier concentración.

35 Información adicional de análisis complementarios muestra proporcionalidad de dosis en la exposición a lixisenatida, tanto para los tratamientos de prueba (T1/T2) como de referencia (R1/R2), y que la concentración máxima aumenta menos que la proporcional con la dosis.

40 Insulina glargina

La exposición a insulina glargina (ABC_{0-24h}) casi cumple los criterios de equivalencia para cualquier concentración. Las estimaciones puntuales fueron 0,86 (IC al 90%: 0,77 a 0,96) y 0,88 (IC al 90%: 0,79 a 0,98) para las relaciones de tratamiento T1/R1 y T2/R2, respectivamente. El tiempo al 50% de ABC_{0-24h} con tratamiento R1 y T1, además de con R2 y T2, no fue diferente, que indica un perfil PK de otro modo invariable.

Información adicional de análisis complementarios mostró que la exposición a insulina glargina no se diferenciaba entre T1 y T2, por una parte, y entre los tratamientos de referencia, R1 y R2, por otra parte.

50 Efectos farmacodinámicos: En línea con las observaciones sobre la exposición a insulina glargina se estimó que los efectos farmacodinámicos ($GIR-ABC_{0-24h}$) eran comparables entre T1 y R1 (T1/R1: 0,95; IC al 90%: 0,76 a 1,18) y similares para T2 y R2, reconociendo que el límite más bajo del IC de la relación de tratamiento fue 0,61 (T2/R2: 0,83; IC al 90%: 0,61 a 1,12).

55 Seguridad: Todos los tratamientos, R1, R2, T1 y T2 fueron bien tolerados y se consideraron seguros para la población del estudio.

Resultados farmacocinéticos

60 Lixisenatida: Para $ABC_{última}$ y ABC, las estimaciones puntuales para las relaciones de tratamiento (prueba/referencia) estuvieron entre 0,82 y 0,97, estando sólo el último calculado dentro de los límites de equivalencia formales.

65 La exposición a lixisenatida total (ABC) cumple criterios de equivalencia para la concentración 2 (PE 0,97; IC al 90%: 0,83 a 1,13) y casi para la concentración 1 (PE 0,92; IC al 90%: 0,78 a 1,08) con respecto a la exposición a la actual formulación de lixisenatida clínicamente en desarrollo. $C_{máx}$ de lixisenatida tras la administración T1 o T2 fue menor y posterior que después de la administración simultánea separada, no cumpliendo los criterios de equivalencia. $C_{máx}$

fue el 66% y el 78% de las administraciones separadas y $t_{\text{máx}}$ se logró 1 h después en T1 y 0,75 h después en T2 con respecto a R1 y R2, respectivamente.

Información adicional de análisis complementarios muestra proporcionalidad de dosis en la exposición a lixisenatida, tanto para tratamientos de prueba (T1/T2) como de referencia (R1/R2), y que la concentración máxima aumenta menos que la proporcional con la dosis.

Insulina glargina: Para ABC_{0-24h} , las estimaciones puntuales fueron 0,86 (IC al 90%: 0,77 a 0,96) y 0,88 (IC al 90%: 0,79 a 0,98) para las relaciones de tratamiento T1/R1 y T2/R2, respectivamente, que no obstante indica exposición a insulina glargina comparable ligeramente menor, después de T1 y T2. El tiempo al 50% de ABC_{0-24h} con el tratamiento R1 y T1, además de con R2 y T2, no fue diferente.

Información adicional de análisis complementarios mostró que la exposición a insulina glargina no se diferencia entre T1 y T2, por una parte, y entre tratamientos de referencia, R1 y R2, por la otra.

Resultados farmacodinámicos

En línea con las observaciones sobre la exposición a insulina glargina se estimó que los efectos farmacodinámicos ($GIR-ABC_{0-24h}$) eran comparables entre T1 y R1 (T1/R1: 0,95; IC al 90%: 0,76 a 1,18) y similares para T2 y R2, reconociendo que el límite más bajo del IC de la relación de tratamiento era 0,61 (T2/R2: 0,83; IC al 90%: 0,61 a 1,12). El tiempo al 50% de $GIR-ABC_{0-24h}$ varió aproximadamente 1 h entre tratamientos, que indica un perfil PD de otro modo invariable.

Notablemente puede haber un modesto desequilibrio en el efecto total ($GIR-ABC_{0-24h}$) entre R1 y R2, siendo el último algo más fuerte (relación R1/R2 0,86), mientras que los efectos después de T1 y T2 parecen ser similares (relación T1/T2 0,95).

Resultados de seguridad

Todos los tratamientos, R1, R2, T1 y T2 fueron bien tolerados y se consideraron seguros para la población del estudio.

La cefalea fue el AE más común (2, 2, 5 y 4 sujetos en R1, T1, R2 y T2 respectivamente), que se sabe que es específica del estudio (procedimiento de pinzamiento).

Los AE específicos de fármacos fueron síntomas gastrointestinales (2, 6, 1 y 1 sujeto(s) en R1, T1, R2 y T2, respectivamente), ligado a lixisenatida.

Conclusiones

La exposición a lixisenatida total (ABC) cumple criterios de equivalencia para la concentración 2 (PE 0,97; IC al 90%: 0,83 a 1,13) y casi para la concentración 1 (PE 0,92; IC al 90%: 0,78 a 1,08) con respecto a la exposición a la actual formulación de lixisenatida clínicamente en desarrollo, mientras que la concentración máxima se redujo significativamente y se retardó en cualquier concentración de los tratamientos de prueba.

La exposición a insulina glargina (ABC_{0-24h}) casi cumple criterios de equivalencia para cualquier concentración. Las estimaciones puntuales fueron 0,86 (IC al 90%: 0,77 a 0,96) y 0,88 (IC al 90%: 0,79 a 0,98) para las relaciones de tratamiento T1/R1 y T2/R2, respectivamente, a un perfil PK de otro modo invariable.

En línea con las observaciones en la exposición a insulina glargina se estimó que los efectos farmacodinámicos ($GIR-ABC_{0-24h}$) eran comparables entre T1 y R1 (T1/R1: 0,95; IC al 90%: 0,76 a 1,18), y similares para T2 y R2, reconociendo que el límite más bajo del IC de la relación de tratamiento fue 0,61 (T2/R2: 0,83; IC al 90%: 0,61 a 1,12).

Todos los tratamientos, R1, R2, T1 y T2 fueron bien tolerados y se consideraron seguros para la población del estudio.

1. SUJETOS EN ESTUDIO

1.1 RECUESTO DE SUJETOS

Tabla 2 – Visión general de las poblaciones del estudio – por secuencia

	Concentración 1	Concentración 2	Todos
Seguridad de la población	21	21	42
Población farmacocinética	21	21	42
- lixisenatida	21	21	42
- insulina glargina	21	21	42
Población farmacodinámica	21	21	42

	Concentración 1	Concentración 2	Todos
Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada			

1.2 DISPOSICIÓN DEL ESTUDIO

Tabla 3 – Visión general de la disposición de sujetos

Estado	Concentración 1	Concentración 2	Todos
Incluidos	21	22	43
Aleatorizados	21	22	43
Retirada después de la aleatorización y antes del tratamiento	0	1	1
Motivo para la retirada antes del tratamiento:			
Acontecimiento adverso	0	1	1
Expuestos	21	21	42
Periodo tratado 1	21	21	42
Periodo tratado 2	21	20	41
Tratamiento interrumpido	0	1	1
Periodo de tratamiento del estudio completado	21	20	41
Motivo para la interrupción del tratamiento/estudio			
Mal cumplimiento del protocolo	0	1	1

Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 g/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente.
R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada

5 Tabla 4 – Exclusión de sujetos por la evaluación PK y PD

Sujeto	Periodo	Tratamiento	Lixise- natida PK	Insulina glargina PK		PD	Seguridad	Motivo para las exclusiones
					Valores de LC > 50% ^a			
276-001-001	P2	T2 Premezclado (II)	incluye	excluye	NA	incluye	incluye	No evaluable ^c
276-001-005	P2	T1 Premezclado (I)	excluye	excluye	NA	excluye	incluye	Inyección viciada; perfil i.v.
276-001-008	P1	T2 Premezclado (II)	incluye	incluye	excluye	incluye	incluye	Valores de LC > 50% (insulina glargina) ^a
276-001-008	P2	R2 Separado (II)	incluye	incluye	excluye	incluye	incluye	Valores de LC > 50% (insulina glargina) ^a
276-001-033	P1	R2 Separado (II)	incluye	incluye	excluye	incluye	incluye	Valores de LC > 50% (insulina glargina) ^a
276-001-033	P2	T2 Premezclado (II)	incluye	incluye	excluye	incluye	incluye	Valores de LC > 50% (insulina glargina) ^a
276-001-036	P1	R1 Separado (1)	incluye	excluye	excluye	excluye	incluye	Exposición tardía a insulina i.v. ^b
276-001-505	P1	R1 Separado (1)	incluye	incluye	excluye	incluye	incluye	Valores de LC > 50% (insulina glargina) ^a
276-001-505	P2	T1 Premezclado (I)	incluye	incluye	excluye	incluye	incluye	Valores de LC > 50% (insulina glargina) ^a

^a ABC y otro parámetro PK (aparte de C_{máx} y t_{máx}) de cálculo de insulina glargina^b Insulina glulisina para la corrección de hiperglucemia^c Concentraciones de insulina glargina erráticas sin explicación

1.3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DE REFERENCIA

Tabla 5 – Resumen de datos demográficos – Población de seguridad

	Concentración 1 (N=21)	Concentración 2 (N=21)	Todos (N=42)
Sexo [n (%)]			
Hombre	19 (90,5%)	19 (90,5%)	38 (90,5%)
Mujer	2 (9,5%)	2 (9,5%)	4 (9,5%)
Raza [n (%)]			
Caucásico/blanco	21 (100%)	21 (100%)	42 (100%)
Edad (años)			
Número	21	21	42
Media (DE)	40,4 (8,9)	41,0 (10,0)	40,7 (9,3)
Mediana	42,0	42,0	42,0
Mín : Máx	21 : 55	20 : 55	20 : 55
Altura (cm)			
Número	21	21	42
Media (DE)	177,2 (7,8)	178,1 (7,8)	177,6 (7,8)
Mediana	180,0	180,0	180,0
Mín : Máx	158 : 188	163 : 196	158 : 196
Peso (kg)			
Número	21	21	42
Media (DE)	79,71 (7,90)	77,60 (9,69)	78,65 (8,80)
Mediana	81,00	76,50	78,65
Mín : Máx	62,2 : 94,6	55,7 : 93,8	55,7 : 94,6
IMC (kg/m ²)			
Número	21	21	42
Media (DE)	25,39 (1,92)	24,43 (2,36)	24,91 (2,18)
Mediana	25,00	24,50	24,85
Mín : Máx	22,4 : 29,3	20,7 : 30,1	20,7 : 30,1

Nota: Número se corresponde con el recuento de sujetos a los que no les faltan datos usados para el cálculo de porcentajes. Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 g/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente.

R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada

1.4 DOSIFICACIÓN Y DURACIÓN

Tabla 6 – Visión general de la exposición al tratamiento – Población de seguridad

	Concentración 1		Concentración 2	
	R1 (separada) (N=21) n (%)	T1 (mezclada) (N=21) n (%)	R2 (separada) (N=21) n (%)	T2 (mezclada) (N=20) n (%)
Duración del tratamiento (en días)				
1	21 (100%)	21 (100%)	21 (100%)	20 (100%)

n (%) = número y porcentaje de sujetos que tiene la duración de tratamiento correspondiente. El denominador es N, el número de sujetos tratados dentro de cada grupo. Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 g/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada

5 2 EVALUACIÓN FARMACOCINÉTICA

2.1 CONCENTRACIONES EN PLASMA

2.1.1 Lixisenatida

10 Los perfiles de concentración media de lixisenatida en plasma (DE)-tiempo para cada tratamiento se muestran en la Figura 1 y la Figura 2.

2.1.2 Insulina glargina

15 Los perfiles de concentración media de insulina glargina en suero (DE)-tiempo para cada tratamiento se muestran en la Figura 3 y Figura 4. Para el cálculo de la concentración media, valores < a LLOQ se consideraron cero.

15 2.2 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

2.2.1 Lixisenatida

Los parámetros farmacocinéticos para lixisenatida para cada tratamiento se resumen en la siguiente tabla.

20 Tabla 7 – Parámetros farmacocinéticos de lixisenatida

Media ± DE	Lixisenatida en plasma
------------	------------------------

(media geométrica) [% de CV]	0,264 µg/kg de lixisenatida		0,100 µg/kg de lixisenatida	
	R1 Separada (I)	T1 Premezclada (I)	R2 Separada (II)	T2 Premezclada (II)
N	21	20 ^a	20	20
C _{máx}	137 ± 42,4	96,8 ± 44,2	60,8 ± 14,0	47,3 ± 11,5
(pg/ml)	(131) [31,0]	(87,3) [45,6]	(59,1) [23,1]	(45,9) [24,3]
t _{máx} ^b	2,00	3,00	1,75	2,50
(h)	(1,00 - 4,00)	(2,00 - 5,00)	(0,50 - 3,00)	(1,00 - 3,00)
t _{intervalo} ^b	0,00	0,25	0,00	0,25
(h)	(0,00 - 0,25)	(0,00 - 0,50)	(0,00 - 0,50)	(0,25 - 0,50)
t _{1/2z}	2,18 ± 0,43	2,72 ± 0,66	2,20 ± 0,67	2,58 ± 1,17
(h)	(2,14) [19,9]	(2,64) [24,2]	(2,11) [30,4]	(2,41) [45,4]
ABC _{última}	627 ± 236	559 ± 262	222 ± 65,2	213 ± 78,6
(pg·h/ml)	(588) [37,7]	(491) [46,8]	(212) [29,4]	(196) [36,9]
ABC	694 ± 242	664 ± 243	280 ± 68,3	273 ± 73,0
(pg·h/ml)	(657) [34,9]	(620) [36,5] ^c	(270) [24,4] ^d	(263) [26,7] ^e

^a Se excluyó el perfil del sujeto 276001005, ^b Mediana (Mín - Máx), ^c n=19, el sujeto 276001002 no se incluyó en el cálculo del resumen estadístico, ^d n=17, los sujetos 276001023, 276001030, 276001033 no se incluyeron en el cálculo del resumen estadístico, ^e n=16, los sujetos 276001003, 276001008, 276001015, 276001028 no se incluyeron en el cálculo del resumen estadístico.

2.2.2 Insulina glargina

Los parámetros farmacocinéticos para la insulina glargina para cada tratamiento se resumen en la siguiente tabla. Según convencionalismos de manipulación de datos y justificaciones en el plan del análisis estadístico (SAP), la concentración de insulina glargina tuvo que fijarse a cero a t=0 en todas las muestras. Después, los resultados de concentración < LLOQ se fijaron a LLOQ/2, es decir 2,5 µU/ml para el cálculo de ABC₀₋₂₄ y otros parámetros PK. Para el cálculo de valores de concentración media que incluyen C_{máx} < LLOQ los resultados de concentración se fijaron a cero.

Tabla 8 – Parámetros farmacocinéticos de insulina glargina

Media ± DE (media geométrica) [% de CV]	Insulina glargina en suero			
	0,4 U/kg de insulina glargina		0,4 U/kg de insulina glargina	
	R1 Separada (I)	T1 Premezclada (I)	R2 Separada (II)	T2 Premezclada (II)
N	20 ^a	20 ^b	21	19 ^c
C _{máx}	14,1 ± 5,93	13,8 ± 6,99	15,7 ± 9,32	11,7 ± 5,13
(µU/ml)	(NA) [42,1]	(12,4) [50,5]	(13,6) [59,6]	(NA) [43,8]
t _{máx} ^d	12,00	10,00	12,00	10,00
(h)	(0,25 - 16,00)	(0,25 - 16,00)	(2,00 - 16,00)	(0,25 - 14,00)
ABC ₀₋₂₄	255 ± 85,4	221 ± 87,3	267 ± 96,0	221 ± 68,3
(µU·h/ml)	(242) [33] ^e	(206) [39] ^e	(251) [36] ^f	(211) [31] ^g

^a Se excluyó el perfil del sujeto 276001036, ^b Se excluyó el perfil del sujeto 276001005, ^c Se excluyó el perfil del sujeto 276001001, ^d Mediana (Mín - Máx), ^e n=19, el sujeto 276001505 no se incluyó en el cálculo del resumen estadístico, ^f n=19, los sujetos 276001008, 276001033 no se incluyeron en el cálculo del resumen estadístico, ^g n=17, los sujetos 276001008, 276001033 no se incluyeron en el cálculo del resumen estadístico, NA = no procede.

Tabla 9 – Parámetros farmacocinéticos de insulina glargina T_{50%}-ABC_(0-24h) para insulina glargina

Concentración 1		Concentración 2	
R1 (separada)	T1 (mezclada)	R2 (separada)	T2 (mezclada)

	Concentración 1		Concentración 2	
	R1 (separada)	T1 (mezclada)	R2 (separada)	T2 (mezclada)
$T_{50\%}-ABC_{(0-24h)}$ (h)				
Número	19	19	19	17
Media (DE)	11,384 (0,980)	11,128 (0,963)	11,817 (0,970)	11,560 (0,932)
Mediana	11,750	11,340	11,760	11,610
Mín : Máx	8,56 : 12,64	9,36 : 12,94	8,48 : 12,99	9,85 : 13,47

ABC = Área bajo la curva de la concentración de insulina glargina frente al tiempo. Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada.

2.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS FARMACOCINÉTICOS DE LIXISENATIDA

2.3.1 Análisis dentro de la concentración

- 5 *Tabla 10 – Concentración 1 – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (T1/R1) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%*

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
$C_{máx}$ (pg/ml)	T1 (mezclada) / R1 (separada)	0,66	(0,57 a 0,77)
$ABC_{última}$ (pg·h/ml)	T1 (mezclada) / R1 (separada)	0,82	(0,68 a 0,99)
ABC (pg·h/ml)	T1 (mezclada) / R1 (separada)	0,92	(0,78 a 1,08)

R1 y T1 (Concentración 1) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,264 µg/kg de lixisenatida. R1 = inyecciones simultáneas separadas; T1 = inyección de formulación premezclada

Los parámetros PK son para lixisenatida (AVE0010).

Tabla 11 – Concentración 2 - Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (T2/R2) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
$C_{máx}$ (pg/ml)	T2 (mezclada) / R2 (separada)	0,78	(0,68 a 0,88)
$ABC_{última}$ (pg·h/ml)	T2 (mezclada) / R2 (separada)	0,93	(0,77 a 1,11)
ABC (pg·h/ml)	T2 (mezclada) / R2 (separada)	0,97	(0,83 a 1,13)

R2 y T2 (Concentración 2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,100 µg/kg de lixisenatida. R2 = inyecciones simultáneas separadas; T2 = inyección de formulación premezclada

Los parámetros PK son para lixisenatida (AVE0010).

- 10 2.3.2 Análisis complementarios - a través de concentraciones
Tabla 12 – R1 frente a R2 – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (R1/R2) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
$C_{máx}$ (pg/ml)	R1 (separada) / R2 (separada)	2,20	(1,89 a 2,56)
$ABC_{última}$ (pg·h/ml)	R1 (separada) / R2 (separada)	2,77	(2,31 a 3,33)
ABC (pg·h/ml)	R1 (separada) / R2 (separada)	2,43	(2,03 a 2,89)

La relación de la dosis de lixisenatida para R1/R2 es 2,64. R1 y R2 son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas. Los parámetros PK son para lixisenatida (AVE0010).

- 15 *Tabla 13 – T1 frente a T2 – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (T1/T2) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%*

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
$C_{máx}$ (pg/ml)	T1 (mezclada) / T2 (mezclada)	1,90	(1,55 a 2,34)
$ABC_{última}$ (pg·h/ml)	T1 (mezclada) / T2 (mezclada)	2,51	(1,90 a 3,30)
ABC (pg·h/ml)	T1 (mezclada) / T2 (mezclada)	2,36	(1,92 a 2,90)

La relación de la dosis de lixisenatida para T1/T2 es 2,64. T1 y T2 son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. T1 y T2 son inyecciones de formulaciones premezcladas. Los parámetros PK son para lixisenatida (AVE0010).

2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS FARMACOCINÉTICOS DE INSULINA GLARGINA

2.4.1 Análisis dentro de concentración

- 20 *Tabla 14 – Concentración 1 – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (T1/R1) – Estimaciones de la*

relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
$ABC_{(0-24h)}$ ($\mu U \cdot h/ml$)	T1 (mezclada) / R1 (separada)	0,86	(0,77 a 0,96)

R1 y T1 (Concentración 1) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,264 $\mu g/kg$ de lixisenatida. R1 = inyecciones simultáneas separadas; T1 = inyección de formulación premezclada. Los parámetros PK son para insulina glargina.

Tabla 15 – Concentración 1 – Análisis no paramétricos – Diferencias de tratamiento (T1-R1) – $T_{50\%} \cdot ABC_{(0-24h)}$ [horas] – Estimaciones de diferencias de tratamiento

Hodges-Lehmann exacto		
Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
T1 frente a R1	-0,3	(-0,8 ; 0,1)

R1 y T1 (Concentración 1) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,264 $\mu g/kg$ de lixisenatida. R1 = inyecciones simultáneas separadas; T1 = inyección de formulación premezclada. Los parámetros PK son para insulina glargina.

5

Tabla 16 – Concentración 2 – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (T2/R2) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
$ABC_{(0-24h)}$ ($\mu U \cdot h/ml$)	T2 (mezclada) / R2 (separada)	0,88	(0,79 a 0,98)

R2 y T2 (Concentración 2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,100 $\mu g/kg$ de lixisenatida. R2 = inyecciones simultáneas separadas; T2 = inyección de formulación premezclada.

Los parámetros PK son para insulina glargina.

Tabla 17 – Concentración 2 – Análisis no paramétricos – Diferencias de tratamiento (T2-R2) – $T_{50\%} \cdot ABC_{(0-24h)}$ [horas] – Estimaciones de diferencias de tratamiento

Hodges-Lehmann exacto		
Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
T2 frente a R2	-0,2	(-0,7 ; 0,1)

R2 y T2 (Concentración 2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,100 $\mu g/kg$ de lixisenatida. R2 = inyecciones simultáneas separadas; T2 = inyección de formulación premezclada. Los parámetros PK son para insulina glargina.

10

2.4.2 Análisis complementarios - a través de concentraciones

Tabla 18 – R1 frente a R2 – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (R1/R2) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
$ABC_{(0-24h)}$ ($\mu U \cdot h/ml$)	R1 (separada) / R2 (separada)	0,96	(0,79 a 1,16)

R1 y R2 son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 $\mu g/kg$ y 0,100 $\mu g/kg$ de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas. Los parámetros PK son para insulina glargina.

15

Tabla 19 – R1 frente a R2 – Análisis no paramétricos – Diferencias de tratamiento (R1-R2) – $T_{50\%} \cdot ABC_{(0-24h)}$ [horas] – Estimaciones de diferencias de tratamiento

Hodges-Lehmann exacto		
Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
R1 frente a R2	-0,3	(-0,9 ; 0,1)

R1 y R2 son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 $\mu g/kg$ y 0,100 $\mu g/kg$ de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas. Los parámetros PK son para insulina glargina.

20

Tabla 20 – T1 frente a T2 – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (T1/T2) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
$ABC_{(0-24h)}$ ($\mu U \cdot h/ml$)	T1 (mezclada) / T2 (mezclada)	0,97	(0,80 a 1,19)

T1 y T2 son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 $\mu g/kg$ y 0,100 $\mu g/kg$ de lixisenatida, respectivamente. T1 y T2 son inyecciones de formulaciones premezcladas. Los parámetros PK son para insulina glargina.

Tabla 21 – T1 frente a T2 – Análisis no paramétricos – Diferencias de tratamiento (T1-T2) – $T_{50\%} \cdot ABC_{(0-24h)}$ [horas] – Estimaciones de diferencias de tratamiento

Hodges-Lehmann exacto		
-----------------------	--	--

Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
T1 frente a T2	-0,4	(-0,9 ; 0,2)

T1 y T2 son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente.
T1 y T2 son inyecciones de formulaciones premezcladas.
Los parámetros PK son para insulina glargina.

3. EVALUACIÓN FARMACODINÁMICA

3.1 ANÁLISIS PRINCIPAL - ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y REPRESENTACIONES

El transcurso del tiempo de la tasa de infusión de glucosa se representa en las Figuras 5 a 8

5

Tabla 22 – Estadística descriptiva de $GIR_{ABC(0-24h)}$ (mg/kg)

	Concentración 1		Concentración 2	
	R1 (separada)	T1 (mezclada)	R2 (separada)	T2 (mezclada)
$GIR_{ABC(0-24h)}$ (mg/kg)				
Número	20	20	21	20
Media geométrica	1232,78	1086,25	1341,21	1093,75
% de CV	63,199	62,361	56,974	50,273
Media (DE)	1639,51 (1036,15)	1340,68 (836,06)	1709,82 (974,16)	1256,19 (631,53)
Mediana	1785,40	1230,95	1560,50	1181,05
Mín : Máx	181,9 : 3938,8	265,3 : 3262,3	55,7 : 3842,1	341,1 : 2296,7

GIR = tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal. Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada

Tabla 23 – Estadística descriptiva de tiempo (h) al 50% de $GIR_{ABC(0-24h)}$

	Concentración 1		Concentración 2	
	R1 (separada)	T1 (mezclada)	R2 (separada)	T2 (mezclada)
$T_{50\%-GIR_{ABC(0-24h)}}$ (h)				
Número	20	20	21	20
Media (DE)	9,757 (2,455)	8,887 (2,633)	11,083 (2,917)	10,206 (2,671)
Mediana	10,540	9,330	11,470	10,460
Mín : Máx	3,03 : 12,98	1,68 : 12,93	0,42 : 14,82	3,30 : 13,83

GIR = tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal. Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada.

10

Tabla 24 – Estadística descriptiva de $GIR_{máx}$ (mg/kg/min)

	Concentración 1		Concentración 2	
	R1 (separada)	T1 (mezclada)	R2 (separada)	T2 (mezclada)
$GIR_{máx}$ (mg/kg/min)				
Número	20	20	21	20
Media geométrica	2,697	2,575	2,862	2,397
% de CV	47,0856	38,5356	37,4562	28,2595
Media (DE)	2,954 (1,391)	2,756 (1,062)	3,044 (1,140)	2,485 (0,702)
Mediana	2,615	2,640	2,770	2,400
Mín : Máx	1,32 : 6,44	1,28 : 5,42	1,28 : 6,04	1,49 : 4,24

GIR = tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal. $GIR_{máx}$ y $GIR_{t_{máx}}$ se basan en perfiles de GIR suavizados. Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada.

Tabla 25 – Estadística descriptiva de el tiempo hasta $GIR_{máx}$ (h)

	Concentración 1		Concentración 2	
	R1 (separada)	T1 (mezclada)	R2 (separada)	T2 (mezclada)
$GIR_{t_{máx}}$ (h)				

	Concentración 1		Concentración 2	
	R1 (separada)	T1 (mezclada)	R2 (separada)	T2 (mezclada)
Número	20	20	21	20
Media (DE)	9,989 (7,841)	7,918 (6,600)	11,371 (7,899)	7,561 (4,484)
Mediana	9,475	7,700	11,630	7,600
Mín : Máx	0,00 : 24,00	0,00 : 20,82	0,00 : 24,00	0,75 : 18,95

GIR = tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal. $GIR_{máx}$ y $GIR-t_{máx}$ se basan en perfiles de GIR suavizados. Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada.

3.2 ANÁLISIS PRINCIPAL – ANÁLISIS COMPARATIVOS DENTRO DE LA CONCENTRACIÓN

5 **Tabla 26 – Concentración 1 – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (T1/R1) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%**

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
$GIR-ABC_{(0-24h)}$ (mg/kg)	T1 (mezclada) / R1 (separada)	0,95	(0,76 a 1,18)
$GIR_{máx}$ (mg/kg/min)	T1 (mezclada) / R1 (separada)	0,99	(0,86 a 1,14)

R1 y T1 (Concentración 1) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,264 µg/kg de lixisenatida. R1 = inyecciones simultáneas separadas; T1 = inyección de formulación premezclada. $GIR_{máx}$ y $GIR-t_{máx}$ se basan en perfiles de GIR suavizados.

Tabla 27 – Concentración 1 – Análisis no paramétricos – Diferencias de tratamiento (T1-R1) – $T_{50\%}-GIR-ABC_{(0-24h)}$ [horas] – Estimaciones de diferencias de tratamiento

Hodges-Lehmann exacto		
Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
T1 frente a R1	-0,8	(-1,9 ; 0,4)

R1 y T1 (Concentración 1) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,264 µg/kg de lixisenatida. R1 = inyecciones simultáneas separadas; T1 = inyección de formulación premezclada.

10 **Tabla 28 – Concentración 2 – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (T2/R2) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%**

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
$GIR-ABC_{(0-24h)}$ (mg/kg)	T2 (mezclada) / R2 (separada)	0,83	(0,61 a 1,12)
$GIR_{máx}$ (mg/kg/min)	T2 (mezclada) / R2 (separada)	0,85	(0,76 a 0,95)

R2 y T2 (Concentración 2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,100 µg/kg de lixisenatida. R2 = inyecciones simultáneas separadas; T2 = inyección de formulación premezclada. $GIR_{máx}$ y $GIR-t_{máx}$ se basan en perfiles de GIR suavizados.

Tabla 29 – Concentración 2 – Análisis no paramétricos – Diferencias de tratamiento (T2-R2) – $T_{50\%}-GIR-ABC_{(0-24h)}$ [horas] – Estimaciones de diferencias de tratamiento

Hodges-Lehmann exacto		
Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
T2 frente a R2	-0,8	(-1,3 ; -0,4)

R2 y T2 (Concentración 2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,100 µg/kg de lixisenatida. R2 = inyecciones simultáneas separadas; T2 = inyección de formulación premezclada.

3.3 OTROS ANÁLISIS

3.3.1 Análisis dentro de la concentración

20 **Tabla 30 – Concentración 1 – Análisis no paramétricos – Diferencias de tratamiento (T1-R1) – $GIR-t_{máx}$ [horas] – Estimaciones de diferencias de tratamiento**

Hodges-Lehmann exacto		
Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
T1 frente a R1	-1,3	(-5,1 ; 1,7)

R1 y T1 (Concentración 1) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,264 µg/kg de lixisenatida. R1 = inyecciones simultáneas separadas; T1 = inyección de formulación premezclada. $GIR_{máx}$ y $GIR-t_{máx}$ se basan en perfiles de GIR suavizados.

Tabla 31 – Concentración 2 – Análisis no paramétricos – Diferencias de tratamiento (T2-R2) – $GIR-t_{máx}$ [horas] –

Estimaciones de diferencias de tratamiento

Hodges-Lehmann exacto		
Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
T2 frente a R2	-3,8	(-7,3 ; -0,1)

R2 y T2 (Concentración 2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,100 µg/kg de lixisenatida. R2 = inyecciones simultáneas separadas; T2 = inyección de formulación premezclada. GIR_{máx} y GIR-t_{máx} se basan en perfiles de GIR suavizados.

3.3.2 Análisis complementarios – a través de la concentración

- 5 *Tabla 32 – R1 frente a R2 – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (R1/R2) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%*

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
GIR-ABC _(0-24h) (mg/kg)	R1 (separada) / R2 (separada)	0,92	(0,57 a 1,47)
GIR _{máx} (mg/kg/min)	R1 (separada) / R2 (separada)	0,94	(0,77 a 1,16)

R1 y R2 son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas. GIR_{máx} y GIR-t_{máx} se basan en perfiles de GIR suavizados.

- 10 *Tabla 33 – R1 frente a R2 – Análisis no paramétricos – Diferencias de tratamiento (R1-R2) – T_{50%}-GIR-ABC_(0-24h) [horas] – Estimaciones de diferencias de tratamiento*

Hodges-Lehmann exacto		
Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
R1 frente a R2	-1,3	(-2,4 ; -0,3)

R1 y R2 son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas.

- 10 *Tabla 34 – R1 frente a R2 – Análisis no paramétricos – Diferencias de tratamiento (R1-R2) – GIR-t_{máx} [horas] – Estimaciones de diferencias de tratamiento*

Hodges-Lehmann exacto		
Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
R1 frente a R2	-0,8	(-6,0 ; 2,1)

R1 y R2 son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas. GIR_{máx} y GIR-t_{máx} se basan en perfiles de GIR suavizados.

- 15 *Tabla 35 – T1 frente a T2 – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (T1/T2) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%*

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
GIR-ABC _(0-24h) (mg/kg)	T1 (mezclada) / T2 (mezclada)	0,99	(0,70 a 1,40)
GIR _{máx} (mg/kg/min)	T1 (mezclada) / T2 (mezclada)	1,07	(0,90 a 1,28)

T1 y T2 son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. T1 y T2 son inyecciones de formulaciones premezcladas. GIR_{máx} y GIR-t_{máx} se basan en perfiles de GIR suavizados.

- Tabla 36 – T1 frente a T2 – Análisis no paramétricos – Diferencias de tratamiento (T1-T2) – T_{50%}-GIR-ABC_(0-24h) [horas] – Estimaciones de diferencias de tratamiento*

Hodges-Lehmann exacto		
Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
T1 frente a T2	-1,4	(-2,5 ; -0,4)

T1 y T2 son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. T1 y T2 son inyecciones de formulaciones premezcladas.

- 20 *Tabla 37 – T1 frente a T2 – Análisis no paramétricos – Diferencias de tratamiento (T1-T2) – GIR-t_{máx} [horas] – Estimaciones de diferencias de tratamiento*

Hodges-Lehmann exacto		
Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
T1 frente a T2	0,0	(-3,0 ; 3,0)

Hodges-Lehmann exacto		
Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
T1 y T2 son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. T1 y T2 son inyecciones de formulaciones premezcladas.		
GIR _{máx} y GIR-t _{máx} se basan en perfiles de GIR suavizados.		

4. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD

4.1 Acontecimientos adversos emergentes del tratamiento

Se produjeron un total de 36 acontecimientos adversos (AE) en 21 sujetos.

El AE más común fue cefalea en 15 sujetos (una observación común en parámetros de pinzamiento independientemente de la medición) y 13 AE para síntomas gastrointestinales en 9 sujetos, que fueron considerados específicos de lixisenatida por el investigador. Hubo 6 casos de náuseas informados para 5 sujetos. Otros acontecimientos gastrointestinales fueron casos aislados de vómitos (2 acontecimientos en 1 sujeto), diarrea (3 acontecimientos en 2 sujetos), pirosis (1 acontecimiento en 1 sujeto) y gastroespasmo (1 acontecimiento en 1 sujeto).

La Tabla 39 (evaluación por tratamiento) muestra que la cefalea fue el AE más común (2, 2, 5 y 4 sujetos en R1, T1, R2 y T2, respectivamente), que se sabe que es específica del estudio (procedimiento de pinzamiento). Los AE específicos del producto en investigación fueron síntomas gastrointestinales (2, 6, 1 y 1 sujeto(s) en R1, T1, R2 y T2, respectivamente) ligados a lixisenatida.

Todos los tratamientos, R1, R2, T1 y T2 fueron bien tolerados y se consideraron seguros para la población del estudio.

Tabla 38 – Visión general de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento – Población de seguridad

	Concentración 1		Concentración 2	
	R1 (separada) (N=21) n (%)	T1 (mezclada) (N=21) n (%)	R2 (separada) (N=21) n (%)	T2 (mezclada) (N=20) n (%)
Algún TEAE	5 (23,8%)	8 (38,1%)	7 (33,3%)	5 (25,0%)
Cualquier TEAE grave	0	0	0	0
Cualquier TEAE importante	0	0	0	0
Algún TEAE que conduce a una retirada permanente del tratamiento	0	0	0	0

TEAE = Acontecimiento adverso emergente del tratamiento. N = Número de sujetos expuestos, n (%) = Número y % de sujetos con al menos un TEAE. Un acontecimiento adverso se considera como emergente del tratamiento si se produce a partir del momento de la administración del producto en investigación (PI) dentro del periodo hasta 72 horas después. Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada

Tabla 39 – Número (%) de sujetos con TEAE por el sistema de clase de órganos y término preferido – Población de seguridad

	Concentración 1		Concentración 2	
	R1 (separada) (N=21) n (%)	T1 (mezclada) (N=21) n (%)	R2 (separada) (N=21) n (%)	T2 (mezclada) (N=20) n (%)
Sistema primario de clase de órganos				
Término preferido				
Cualquier clase	5 (23,8%)	8 (38,1%)	7 (33,3%)	5 (25,0%)
Trastornos del sistema nervioso	2 (9,5%)	2 (9,5%)	5 (23,8%)	4 (20,0%)
Cefalea	2 (9,5%)	2 (9,5%)	5 (23,8%)	4 (20,0%)
Trastornos gastrointestinales	2 (9,5%)	6 (28,6%)	1 (4,8%)	1 (5,0%)
Diarrea	0	1 (4,8%)	1 (4,8%)	1 (5,0%)
Náuseas	2 (9,5%)	3 (14,3%)	0	0
Dolor abdominal superior	0	1 (4,8%)	0	0
Dispepsia	0	1 (4,8%)	0	0
Vómitos	0	1 (4,8%)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades	0	1 (4,8%)	0	0

	Concentración 1		Concentración 2	
	R1 (separada) (N=21) n (%)	T1 (mezclada) (N=21) n (%)	R2 (separada) (N=21) n (%)	T2 (mezclada) (N=20) n (%)
Sistema primario de clase de órganos				
Término preferido				
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	1 (4,8%)	3 (14,3%)	1 (4,8%)	0
Trombosis en el sitio de venopunción	0	0	1 (4,8%)	0
Dolor en el sitio del catéter	0	1 (4,8%)	0	0
Eritema en el sitio de inyección	0	1 (4,8%)	0	0
Malestar general	0	1 (4,8%)	0	0
Fiebre	0	1 (4,8%)	0	0
Hematoma en el sitio de inyección	1 (4,8%)	0	0	0

TEAE = Acontecimiento adverso emergente del tratamiento. N = Número de sujetos expuestos, n (%) = Número y % de sujetos con al menos un TEAE. Un acontecimiento adverso se considera como emergente del tratamiento si se produce a partir del momento de la administración del producto en investigación (PI) dentro del periodo hasta 72 horas después. Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada
Versión de MedDRA: 12.0

4.2 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS IMPORTANTES

No hubo TEAE importantes.

5 4.3 RETIRADA DEBIDA A ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Un sujeto aleatorizado se retiró antes de la dosificación debido a un trigémino en el registro del electrocardiograma telemétrico (ECG).

10 4.4 OTROS PARÁMETROS DE SEGURIDAD

Tabla 40 – Número de sujetos con anomalías durante el tratamiento (PCSA) en parámetros de ECG– Población de seguridad

	Sujetos con al menos una PCSA (durante el tratamiento)/ sujetos evaluables ^a			
	Concentración 1		Concentración 2	
	R1 (separada) (N=21) ^b	T1 (mezclada) (N=21) ^b	R2 (separada) (N=21) ^b	T2 (mezclada) (N=20) ^b
Electrocardiograma (Definición de PCSA)				
FC ≤ 40 lpm y decr. ≥ 20 lpm frente a B	0/21	0/21	0/21	0/20
FC ≥ 100 lpm y crec. ≥ 20 lpm frente a B	0/21	0/21	0/21	0/20
PR ≥ 220 ms	0/21	0/21	0/21	0/20
QRS ≥ 120 ms	0/21	0/21	0/21	0/20
431 ≤ QTc ≤ 450 (hombres) o 451 ≤ QTc ≤ 470 (mujeres)	6/21	6/21	3/21	6/20
QTc > 450 (hombres) o QTc > 470 (mujeres)	0/21	1/21	0/21	0/20
QTc ≥ 500	0/21	0/21	0/21	0/20
30 ≤ delta QTc ≤ 60 ms	0/21	0/21	0/21	1/20
Delta QTc > 60 ms	0/21	0/21	0/21	0/20

PCSA = Anomalía potencialmente clínicamente significativa (versión de febrero de 2009). ^a Recuento de sujetos evaluables para un parámetro dado. ^b Recuento total de sujetos expuestos a fármacos en estudio (es decir, todos los sujetos que tomaron al menos una dosis del fármaco del estudio). Una PCSA se considera que está dentro del tratamiento si se produce a partir del momento de la administración del producto en investigación (PI) dentro del periodo hasta 72 horas después. Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada

15 Tabla 41 – Número de sujetos con anomalías durante el tratamiento (PCSA) en parámetros de constantes vitales – Población de seguridad

Constantes vitales (definición de PCSA)	Sujetos con al menos una PCSA (durante el tratamiento)/ sujetos evaluables ^a	
	Concentración 1	Concentración 2

	R1 (separada) (N=21) ^b	T1 (mezclada) (N=21) ^b	R2 (separada) (N=21) ^b	T2 (mezclada) (N=20) ^b
FC ≤ 40 lpm y decr. ≥ 20 lpm frente a B	0/21	0/21	0/21	0/20
FC ≥ 100 lpm y crec. ≥ 20 lpm frente a B	0/21	0/21	0/21	0/20
TAS ≤ 95 mm de Hg y decr. ≥ 20 mm de Hg frente a B	0/21	0/21	0/21	0/20
TAS ≥ 140 mm de Hg y crec. ≥ 20 mm de Hg frente a B	2/21	2/21	1/21	1/20
TAD ≤ 45 mm de Hg y decr. ≥ 10 mm de Hg frente a B	0/21	0/21	0/21	0/20
TAD ≥ 90 mm de Hg y crec. ≥ 10 mm de Hg frente a B	1/21	0/21	0/21	0/20
St - Su TAS ≤ -20 mm de Hg	0/21	0/21	1/21	1/20
St - Su TAD ≤ -10 mm de Hg	0/21	0/21	0/21	0/20

PCSA = Anomalía potencialmente clínicamente significativa (versión de febrero de 2009). ^a Recuento de sujetos evaluables para un parámetro dado. ^b Recuento total de sujetos expuestos a fármacos en estudio (es decir, todos los sujetos que tomaron al menos una dosis del fármaco del estudio). Una PCSA se considera que está dentro del tratamiento si se produce a partir del momento de la administración del producto en investigación (PI) dentro del periodo hasta 72 horas después. Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente.

Tabla 42 – Tabla de desplazamiento para resultados de pruebas con el anticuerpo anti-lixisenatida – hasta la primera visita después del estudio

	Concentración 1 (N = 21) ^a			Concentración 2 (N = 21) ^a		
Referencia	pos. ^b	neg. ^b	falt. ^b	pos. ^b	neg. ^b	falt. ^b
Positivas	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Negativas	0/21	21/21	0/21	0/21	21/21	0/21
Falta	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

^a Recuento total de sujetos expuestos a fármacos en estudio (es decir, todos los sujetos que tomaron al menos una dosis del fármaco del estudio). ^b Después de referencia pos. = al menos un resultado positivo; neg. = todos los resultados negativos; falt. = faltan datos. Concentración 1: tratamientos con dosis única por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,264 µg/kg de lixisenatida. Concentración 2: tratamientos con dosis única por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,100 µg/kg de lixisenatida.

5 Tabla 43 – Tabla de frecuencias para puntuación de irritación global y dolor – Población de seguridad

	Concentración 1		Concentración 2	
	R1 (separada) (N=21) n (%)	T1 (mezclada) (N=21) n (%)	R2 (separada) (N=21) n (%)	T2 (mezclada) (N=20) n (%)
Puntuación de irritación global ¹				
Sin	20 (95,2%)	20 (95,2%)	21 (100%)	20 (100%)
Difícilmente	1 (4,8%)	0	0	0
Leve	0	1 (4,8%)	0	0
Dolor espontáneo				
Sin	21 (100%)	21 (100%)	21 (100%)	20 (100%)

n (%) = número y % de sujetos con la puntuación máxima. Se analiza la puntuación máxima por sujeto y el tratamiento, además del dolor en cualquier momento por sujeto y tratamiento. El denominador es N, el número de sujetos tratados dentro de cada grupo. ¹ Sin = sin reacción; Difícilmente = eritema difícilmente perceptible; Leve = ligero eritema con o sin edema ligero; Moderado = eritema moderado, edema, con o sin pápulas; Intenso = eritema marcado, edema, induración, con o sin pápulas; Grave = eritema intenso con edema, vesículas o ampollas. Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente. R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada.

Análisis estadísticos adicionales de datos farmacéuticos – Análisis dentro de la Concentración 2 – Sujeto 276001522 excluido

10 El sujeto 276001522 (concentración 2) no mostró euglucemia sostenida en ambos periodos de tratamiento a pesar

de la exposición confirmada tanto a lixisenatida como a insulina glargina. Los resultados concluyentes no se alteraron independientemente de la inclusión o exclusión de este sujeto.

Tabla 44 – Lixisenatida (AVE0010) – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (T2/R2) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
$C_{\text{máx}}$ (pg/ml)	Sujeto 1522 excluido: T2 (mezclada) / R2 (separada)	0,76	(0,67 a 0,86)
$ABC_{\text{última}}$ (pg·h/ml)	Sujeto 1522 excluido: T2 (mezclada) / R2 (separada)	0,91	(0,76 a 1,10)
ABC (pg·h/ml)	Sujeto 1522 excluido: T2 (mezclada) / R2 (separada)	0,95	(0,79 a 1,15)

R2 y T2 (Concentración 2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,100 µg/kg de lixisenatida. R2 = inyecciones simultáneas separadas; T2 = inyección de formulación premezclada. Los parámetros PK son para lixisenatida (AVE0010).

Tabla 45 – Insulina glargina – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (T2/R2) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
$ABC_{(0-24h)}$ (µU·h/ml)	Sujeto 1522 excluido: T2 (mezclada) / R2 (separada)	0,88	(0,78 a 0,98)

R2 y T2 (Concentración 2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,100 µg/kg de lixisenatida. R2 = inyecciones simultáneas separadas; T2 = inyección de formulación premezclada. Los parámetros PK son para insulina glargina.

Tabla 46 – Farmacodinámica – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (T2/R2) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
$GIR-ABC_{(0-24h)}$ (mg/kg)	Sujeto 1522 excluido: T2 (mezclada) / R2 (separada)	0,74	(0,62 a 0,88)
$GIR_{\text{máx}}$ (mg/kg/min)	Sujeto 1522 excluido: T2 (mezclada) / R2 (separada)	0,82	(0,75 a 0,91)

R2 y T2 (Concentración 2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina y 0,100 µg/kg de lixisenatida. R2 = inyecciones simultáneas separadas; T2 = inyección de formulación premezclada. $GIR_{\text{máx}}$ y $GIR-t_{\text{máx}}$ se basan en perfiles de GIR suavizados.

EJEMPLO 2

SINOPSIS

Título del estudio: Un estudio de pinzamiento euglucémico, abierto, de grupos cruzados aleatorizado sobre la biodisponibilidad relativa y actividad de 0,4 U/kg de insulina glargina y 20 µg de AVE0010 administradas como mezclas en el sitio en 2 concentraciones en comparación con inyecciones simultáneas separadas en sujetos con diabetes mellitus tipo 1.

Fase de desarrollo: De exploración

Objetivo primario

Evaluación de la biodisponibilidad relativa de insulina glargina y AVE0010 administradas por separado, pero simultáneamente, frente a administradas en 2 concentraciones de mezclas en el sitio.

Objetivos secundarios

- Comparación de la actividad de insulina glargina y AVE0010 administradas por separado, pero simultáneamente, frente a administradas en 2 concentraciones de mezclas en el sitio como dosificación única subcutánea
- Seguridad y tolerabilidad de insulina glargina - AVE0010 administradas en 2 concentraciones en mezclas en jeringuilla

Metodología: Estudio de pinzamiento euglucémico de grupos cruzados, abierto, de un único centro, con 3 periodos de tratamiento y 6 secuencias de 5-18 días, se prefieren 7 días de periodo de lavado entre periodos de tratamiento, aleatorizado para secuencias (4 sujetos por secuencia) R T1 T2, T1 R T2, T1 T2 R, T2 T1 R, T2 R T1, R T2 T1 (véase la Figura 10).

El tratamiento de prueba T1 (concentración A) se administró como una mezcla en el sitio de la presente formulación Lantus U100 comercializada y una versión modificada de la formulación clínicamente en desarrollo de la presente

lixisenatida (100 µg/ml, sin tamponar) dando una concentración de insulina glargina de aproximadamente U60.

El tratamiento de prueba T2 (concentración B) se administró como una mezcla en el sitio de una formulación de insulina glargina U300 que están en desarrollo clínico y una versión modificada de la formulación clínicamente en desarrollo de la presente lixisenatida (100 µg/ml, sin tamponar) dando una concentración de insulina glargina U90 (Referencia).

El tratamiento de referencia (R) se administró como inyecciones simultáneas separadas de Lantus U100 y la formulación clínicamente en desarrollo de la presente lixisenatida (100 µg/ml, tamponada) en sitios periumbilicales opuestos.

Número de sujetos

Planeados: 24, aleatorizados: 26, tratados: 26

Evaluable

Farmacocinética: 26, farmacodinámica: 25, seguridad: 26

Diagnóstico y criterios para la inclusión: sujetos masculinos y femeninos entre 18 y 65 años de edad con diabetes mellitus tipo 1 durante más de un año; dosis de insulina total promedio de < 1,2 U/kg/día; índice de masa corporal entre 18,0 y 30,0 kg/m² ambos incluidos; péptido C en suero negativo en ayunas (< 0,3 nmol/l); glicohemoglobina (HbA1c) ≤ 9%; pauta de insulina estable durante al menos 2 meses antes del estudio (con respecto a la seguridad del sujeto e integridad científica del estudio),

Criterios claves de exclusión

- Cualquier historia o presencia de enfermedad cardiovascular clínicamente relevante, pulmonar, gastrointestinal (tal como pancreatitis), hepática, renal, metabólica (aparte de diabetes mellitus tipo 1), hematológica, neurológica, psiquiátrica, sistémica (que afecta al cuerpo en conjunto), ocular, ginecológica (si es una mujer) o infecciosa; cualquier enfermedad infecciosa aguda o signos de enfermedad aguda
- Más de un episodio de hipoglucemia grave con convulsión, coma o que requiere asistencia de otra persona durante los 6 meses previos

Producto en investigación: inyección subcutánea (SC) de 0,4 U/kg de Lantus y 20 µg de AVE0010 separado simultáneamente en sitios periumbilicales opuestos dentro de 1 min, o inyección como mezclas en el sitio de Concentración A o B en un sitio periumbilical.

- T1 (prueba 1): inyección de una mezcla en el sitio de Lantus U100 y AVE0010 (100 µg/ml, sin tamponar) en un sitio periumbilical (Concentración A)
- T2 (prueba 2): inyección de una mezcla en el sitio de insulina glargina (U300), AVE0010 (100 µg/ml, sin tamponar) y placebo de solución salina según se necesite en un sitio periumbilical (Concentración B)

• Dosis del producto en investigación

Compuesto	Dosis	Forma
Concentración A de AVE0010/Lantus	20 µg 0,4 U/kg	100 µg/ml de AVE0010 sin tamponar + 100 U/ml de Lantus para inyección
Concentración B de AVE0010/Lantus	20 µg 0,4 U/kg	100 µg/ml de AVE0010 sin tamponar + 300 U/ml de Lantus para inyección + disolución* para inyección

* pH 4,5 ajustado con solución salina, para dilución a 90 U/ml

- Administración: inyección subcutánea

Terapia de referencia

- R (Referencia): inyecciones simultáneas separadas de Lantus U100 y AVE0010 (100 µg/ml) en sitios periumbilicales opuestos

• Dosis de la terapia de referencia

Compuesto	Dosis	Forma
AVE0010	20 µg	100 µg/ml para inyección
Lantus U100	0,4 U/kg	100 U/ml para inyección

- Administración: inyección subcutánea

Tabla 47 – Composición de referencia y productos en investigación

Componentes ^a	Concentración A ^e 0,1 / 3,6378 por ml [mg]	Concentración B ^e 0,1 / 3,6378 por ml [mg]	Lantus U100 ^f 100 U/ml por ml [mg]	Lixisenatida ^f 100 µg/ml por ml [mg]	Función
AVE0010	0,044 - 0,033	0,070 - 0,045	--	0,1	Principio activo
Insulina glargina (U/ml)	2,04 - 2,43 (57 - 66)	3,27 (90)	3,6378	--	Principio activo
Cloruro de cinc ^b	0,0357 - 0,0413	0,0558	0,0626	--	Agente estabilizante
Glicerol al 85%	22,17 - 21,72	23,29 - 17,83	20,000	18,000	Agente de tonicidad
Metionina	1,304 - 1,034	1,421 - 2,077	--	3,000	Agente estabilizante
Metacresol ^c	2,700	2,700	2,700	2,700	Conservante antimicro-biano
Acetato sódico	--	--	--	3,5	Agente de tamponamiento
Hidróxido sódico	pH final	pH final	c.s.p. pH 4,0	c.s.p. pH 4,5	Agente alcalinizante
Ácido clorhídrico, concentrado	4,0 < pH < 4,5	4,0 < pH < 4,5	c.s.p. pH 4,0	c.s.p. pH 4,5	Agente acidificante
Agua para inyección	--	--	Hasta 1,0 ml	Hasta 1,0 ml	Disolvente
Disolución de placebo		para dar 90 U/ml ^d			

^a Los componentes se enumeran según sus nombres de la farmacopea. Si existe más de una monografía, otros nombres se facilitan en corchetes, junto con el origen del compendio. ^b La composición da una cantidad de cloruro de cinc total a partir de insulina glargina y de la fabricación del producto terminado. ^c Para metacresol, el nombre químico común "m-cresol" también se usa dentro de este documento. ^d Contiene metacresol, pero no glicerol. ^e Concentración A = T1; concentración B = T2. ^f Referencia = R

Tabla 48 – Composición de formulaciones usada para preparaciones en el sitio de productos en investigación

Componentes ^a	Lantus U100 100 U/ml por ml [mg]	Lantus U300 300 U/ml por ml [mg]	Lixisenatida ^d 100 µg/ml por ml [mg]	Función
AVE0010	--	--	0,1	Principio activo
Insulina glargina (U/ml)	3,6378	10,9134	--	Principio activo
Cloruro de cinc ^b	0,0626	0,1878	--	Agente estabilizante
Glicerina al 85%	20,000	20,000	25,000	Agente de tonicidad
Metionina	--	--	3,000	Agente estabilizante
Metacresol ^c	2,700	2,700	2,700	Conservante antimicrobiano
Acetato sódico	--	--	--	Agente de tamponamiento
Hidróxido sódico	c.s.p. pH 4,0	c.s.p. pH 4,0	c.s.p. pH 4,5	Agente alcalinizante
Ácido clorhídrico, concentrado	c.s.p. pH 4,0	c.s.p. pH 4,0	c.s.p. pH 4,5	Agente acidificante
Agua para inyección	Hasta 1,0 ml	Hasta 1,0 ml	Hasta 1,0 ml	Disolvente

^a Los componentes se enumeran según sus nombres de la farmacopea. Si existe más de una monografía, otros nombres se facilitan en corchetes, junto con el origen del compendio. ^b La composición da una cantidad de cloruro de cinc total a partir de insulina glargina y de la fabricación del producto terminado. ^c Para metacresol, el nombre químico común "m-cresol" también se usa dentro de este documento. ^d Sin tampón.

Tabla 49 – Placebo de ajuste de AVE0010 (necesario para la dilución)

Componentes ^a	Porcentaje [%]	por ml [mg]	Por unidad (3 ml cartucho) [mg]	Función
Cloruro sódico	0,82	8,2	24,6	Agente de tonicidad
Metacresol ^b	0,27	2,7	8,1	Conservante antimicrobiano
Ácido clorhídrico, concentrado	--	c.s.p. pH 4,5	c.s.p. pH 4,5	Agente acidificante
Hidróxido sódico	--	c.s.p. pH 4,5	c.s.p. pH 4,5	Agente alcalinizante
Agua para inyección	c.s.p. 100	c.s.p. 1 ml	c.s.p. 3 ml	Disolvente
Nitrógeno	Adyuvante de procedimiento para filtración de la formulación			

^a Los componentes se enumeran según sus nombres de la farmacopea. Si existe más de una monografía, otros nombres se facilitan en corchetes, junto con el origen del compendio. ^b Para metacresol, el nombre químico común "m-cresol" también se usa dentro de este documento.

Duración del tratamiento: duración total del estudio para un sujeto: aproximadamente 3,5 meses

Duración de cada parte del estudio para un sujeto:

- 5 • Cribado: 1 día durante D-28 hasta D-3
- Periodo de ensayo 1 (PT1): 2 días que incluye un día de tratamiento
- Lavado: 5 - 18 días, se prefieren 7 días entre dosificaciones consecutivas
- PT2: 2 días que incluye un día de tratamiento
- Lavado: 5 - 18 días, se prefieren 7 días entre dosificaciones consecutivas
- 10 • PT3: 2 días que incluye un día de tratamiento
- Visita de fin de estudio (EOS): 1 día entre D5 y D9 después de PT3
- Visita después del estudio / comprobación del anticuerpo anti-AVE0010: 4 a 6 semanas después de PT3

15 Duración de la observación: el periodo de observación empezó en el momento en el que el sujeto firmó el informe de consentimiento informado y terminó con la primera después del estudio programada.

Criterios para la evaluación:

- Farmacocinética:
 - 20 – AVE0010: Se derivaron el área bajo la curva de la concentración de AVE0010 en plasma (ABC) como ABC_{última} y ABC, eliminación aparente (CL/F), volumen de distribución aparente (V_z/F) y semivida terminal t_{1/2λz} y se observaron la concentración pico C_{máx} y el tiempo hasta C_{máx} (T_{máx}).
 - Insulina glargina: Se derivó el área bajo la curva de la concentración de insulina glargina en plasma (ABC) hasta 24 h, ABC_{0-24h}, y el tiempo al 50% de ABC_{0-24h}. Además, se observaron C_{máx} y el tiempo hasta C_{máx} (T_{máx}).

25 Tiempos de muestreo farmacocinético y procedimientos bioanalíticos:

Tiempos de muestreo farmacocinético

30 T0 define el tiempo de inyección de la medicación del estudio.

Se recogió sangre para la determinación de concentraciones de AVE0010 en plasma a T0 y T0,25, T0,5, T1, T1,5, T2, T2,5, T3, T4, T5, T6, T8, T12 y T24 h después de la inyección de medicación del estudio y para la determinación de concentraciones de insulina glargina en plasma a T0 y T0,25, T0,5, T1, T1,5, T2, T4, T6, T8, T10, T12, T14, T16, T18, T20, T22 y T24 h después de la inyección de la medicación del estudio.

35 Procedimientos bioanalíticos

Analito	AVE0010	Insulina
Matriz	Plasma	Suero
Técnica analítica	ELISA tipo sándwich de doble anticuerpo	Radioinmunoensayo
Límite inferior de cuantificación	12 pg/ml	5,02 µU/ml 0,18 ng/ml o 30 pmol/l
Intervalo del ensayo	12- 220 pg/ml	5,02 - 150 µU/ml
Volumen del ensayo	100 µl	300 µl
Procedimiento de referencia	VAA43648CH-IB-02	VAL030/01

Procedimientos usados para determinar variables farmacocinéticas

40 Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos (PK) usando procedimientos no compartimentales para concentraciones de AVE0010 e insulina glargina en plasma después de la dosis única:

Parámetros	Fármaco/analito	Definición/cálculo
C _{máx}	AVE0010 / insulina glargina	Concentración máxima observada en plasma
t _{máx}	AVE0010 / insulina glargina	Primer tiempo para alcanzar C _{máx}
ABC _{última}	AVE0010	Área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo calculada usando el procedimiento trapezoidal desde tiempo cero hasta el tiempo real, t _{última} (tiempo correspondiente a la última concentración por encima del límite de cuantificación, C _{última})
ABC _{0-24h}	Insulina glargina	Área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo calculada usando el procedimiento trapezoidal desde tiempo cero hasta 24 horas después de la dosis
ABC	AVE0010	Área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo extrapolada al infinito según la siguiente ecuación: $ABC = ABC_{última} + \frac{C_{última}}{\lambda_z}$
CL/F	AVE0010	Eliminación del cuerpo total aparente de un fármaco a partir del plasma calculado usando la siguiente ecuación: $CL / F = \frac{Dosis_{EV}}{ABC_{EV}}$
V _z /F	AVE0010	Volumen aparente de la distribución durante la fase terminal (λ_z) calculado usando la siguiente ecuación: $V_z / F = \frac{CL / F}{\lambda_z}$
t _{1/2z}	AVE0010	Semivida terminal asociada a la pendiente terminal (λ_z) determinada según la siguiente ecuación: $t_{1/2z} = \frac{0,693}{\lambda_z}$ en la que λ_z es la pendiente de la recta de regresión de la fase terminal de la concentración en plasma frente a la curva de tiempo, en escala semilogarítmica. La semivida se calcula tomando la regresión de al menos tres puntos.

- 5 Farmacodinámica: para la farmacodinámica (PD) de insulina glargina y lixisenatida administradas por separado, pero simultáneamente, y administradas como formulaciones premezcladas, la concentración de glucosa en sangre y la tasa de infusión de glucosa se registraron continuamente durante el procedimiento de pinzamiento. **Parámetros PD:** se calculó el área bajo la tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal (GIR) dentro de 24 h (GIR-ABC_{0-24h}) y el tiempo al 50% de GIR-ABC total dentro de 24 h (T50%-GIR-ABC_{0-24h}). Además, se evaluó el máximo de la GIR suavizada (GIR_{máx}) y el tiempo hasta GIR_{máx}, GIR-T_{máx}.
- 10 Seguridad: Acontecimientos adversos (AE) informados por el sujeto o notados por el investigador; hematología estándar y análisis bioquímico de la sangre; análisis de orina; constantes vitales y ECG; anticuerpos anti-AVE0010; tolerabilidad del sitio de inyección.

Métodos estadísticos:

Farmacocinética

- 15 Los parámetros farmacocinéticos se resumen mediante el tratamiento usando estadística descriptiva. Los análisis estadísticos son comparando los tratamientos de prueba con los de referencia (R). Análisis complementarios comparan los dos tratamientos de prueba.
- 20 AVE0010: para ABC transformada logarítmicamente, ABC_{última} y C_{máx} se evaluaron las biodisponibilidades relativas entre el tratamiento de prueba (Concentraciones A y B) y el tratamiento de referencia (aplicación separada) usando un modelo lineal de efectos mixtos. Se proporcionaron estimaciones y el intervalo de confianza al 90% (IC) para la relación de medias geométricas entre el tratamiento de prueba y de referencia para ABC, ABC_{última} y C_{máx}.
- 25 Insulina glargina: para el ABC_{0-24h} transformada logarítmicamente se evaluó la biodisponibilidad relativa entre el tratamiento de prueba y de referencia usando un modelo lineal de efectos mixtos. Se proporcionaron estimaciones y el IC al 90% para la relación de medias geométricas entre tratamiento de prueba y de referencia para ABC_{0-24h}. Los tiempos hasta el 50% de ABC_{0-24h} (T50%-ABC_{0-24h}) se compararon no paramétricamente entre el tratamiento de

prueba y de referencia.

Farmacodinámica

- 5 Los análisis estadísticos comparan los tratamientos de prueba con los de referencia (R). Los análisis complementarios comparan los 2 tratamientos de prueba.

10 Para la GIR-ABC_{0-24h} transformada logarítmicamente, las relaciones entre el tratamiento de prueba (concentraciones A y B) y de referencia (frente a la aplicación separada) se evaluaron usando un modelo lineal de efectos mixtos. Se proporcionaron estimaciones y el IC al 90% para la relación de medias geométricas entre los 2 tratamientos para GIR-ABC_{0-24h}. GIR_{máx} se sometió a análisis correspondiente, aunque como parámetro complementario.

15 Los tiempos al 50% de GIR-ABC_{0-24h} se compararon no paramétricamente entre cada tratamiento de prueba y de referencia. GIR-t_{máx} se sometió a análisis correspondientes, aunque como parámetro complementario.

Seguridad y tolerabilidad

20 El análisis de seguridad se basa en la revisión de los valores individuales (anomalías clínicamente significativas) y estadística descriptiva por tratamiento.

Para AE se tabulan frecuencias de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) clasificados por el sistema MedDRA de clase de órganos y el término preferido por el tratamiento.

25 Para constantes vitales y ECG, la frecuencia de sujetos con anomalías y anomalías potencialmente clínicamente significativas (PCSA) se resumieron por tratamiento.

Resumen

30 El objetivo primario del estudio fue evaluar biodisponibilidades relativas de lixisenatida e insulina glargina y el objetivo secundario fue comparar actividades entre tratamientos de prueba y de referencia (T1 frente a R, T2 frente a R). Con el fin de sacar conclusiones se emplearon criterios de equivalencia. La conclusión de equivalencia en el sentido formal requiere que el IC de la relación prueba/referencia esté dentro de los límites de 0,80 y 1,25. Para lo siguiente, el término "comparable" sólo se usa cuando los criterios de aceptación son marginalmente violados.

35 La exposición a lixisenatida, ABC_{última}, ABC total y concentración máxima C_{máx} fueron equivalentes a T2 y R. La exposición no fue equivalente para T1 y R. T1 produjo menor exposición a lixisenatida con respecto a R.

40 La exposición a insulina glargina, ABC_{0-24h}, fue equivalente a T2 y R y no fue equivalente a T1 y R. La exposición a insulina glargina fue el 26% superior después de T1 con respecto a R. El tiempo al 50% de ABC_{0-24h} fue aproximadamente 1 h más corto con T1 con respecto a R y T2.

45 El efecto glucodinámico, GIR-ABC_{0-24h}, fue comparable entre T2 y R y no fue equivalente entre T1 y R. El efecto fue el 72% superior después de T1, con respecto a R, mientras que los tiempos al 50% de GIR-ABC_{0-24h} no indicaron diferencias entre T1 y R, y T2 y R.

Tabla 50 – Visión general – Resultados

Comparación frente a R	T1	T2
Biodisponibilidad de lixisenatida (ABC)	↓	=
Biodisponibilidad de insulina glargina (ABC _{0-24h})	↑	=
Glucodinámica comparativa (GIR-ABC _{0-24h})	↑	≈

Resultados farmacocinéticos

50 La exposición a lixisenatida, ABC_{última}, ABC total y concentración máxima C_{máx} fue equivalente con T2 y R. Las estimaciones puntuales para la relación T2/R para ABC_{última} fueron 1,04 (0,95 a 1,14), para ABC 1,04 (0,95 a 1,14) y para C_{máx} 0,91 (0,82 a 1,02). La exposición no fue equivalente para T1 y R. T1 produjo menor exposición a lixisenatida con respecto a R.

55 La exposición a insulina glargina, ABC_{0-24h}, fue equivalente con T2 y R y, no equivalente con T1 y R. La estimación puntual para la relación T2/R para ABC_{0-24h} fue 1,02 (0,92 a 1,14). La exposición a insulina glargina fue el 26% superior después de T1 con respecto a R. El tiempo al 50% de ABC_{0-24h} fue aproximadamente 1 h más corto con T1 con respecto a R y T2.

Resultados farmacodinámicos

El efecto glucodinámico, $GIR-ABC_{0-24h}$, fue comparable entre T2 y R y no fue equivalente entre T1 y R. La estimación puntual para la relación T2/R fue 0,97 (0,74 a 1,27). El efecto fue el 72% superior después de T1, con respecto a R, mientras que los tiempos al 50% de $GIR-ABC_{0-24h}$ no indicaron diferencias entre T1 y R, y T2 y R.

5 Seguridad resultados

La cefalea fue el AE más común (1, 3 y 3 sujetos en R, T1 y T2 respectivamente), que se sabe que es específica del estudio (procedimiento de pinzamiento).

10 Los AE específicos de fármacos fueron síntomas gastrointestinales (3, 4 y 3 sujetos en R, T1 y T2, respectivamente), común para lixisenatida.

Todos los tratamientos, R, T1 y T2 fueron bien tolerados y se consideraron seguros para la población del estudio.

15 Conclusiones

20 La medicación combinada de insulina glargina y lixisenatida de concentración A (T1), administradas como una formulación mezclada en el sitio de Lantus U100, y una versión sin tamponar de la formulación de lixisenatida clínicamente en desarrollo, que da una concentración de insulina glargina aproximadamente U60, produce una mayor exposición a insulina glargina y mayores efectos glucodinámicos globales a menor exposición a lixisenatida en comparación con insulina glargina y lixisenatida administradas simultáneamente por separado (R) de Lantus U100 y la actual formulación de lixisenatida clínicamente en desarrollo.

25 A diferencia, la medicación combinada de insulina glargina de concentración B (T2), administradas como una formulación mezclada en el sitio de una insulina glargina U300 en desarrollo, y una versión sin tamponar de la formulación de lixisenatida clínicamente en desarrollo, que da una concentración final de insulina glargina U90, logra equivalencia farmacocinética y efecto glucodinámico comparable (estimación puntual T2/R 0,97) en comparación con Lantus y lixisenatida administradas por separado, pero simultáneamente (R).

30 Notablemente, todos los tratamientos, R, T1 y T2 fueron bien tolerados y se consideraron seguros para la población del estudio.

1. SUJETOS EN ESTUDIO

1.1 RECUENTO DE SUJETOS

35

Tabla 51 – Visión general de las poblaciones del estudio

	Todas (N=26)
Población de seguridad	26
Población farmacocinética	26
- lixisenatida	26
- insulina glargina	26
Población farmacodinámica	25

1.2 DISPOSICIÓN DEL ESTUDIO

40

Tabla 52 – Visión general de la disposición de sujetos

Estado	Todos
Incluidos	26
Aleatorizados	26
Expuestos	26
Periodo tratado 1	26
Periodo tratado 2	25
Periodo tratado 3	24
Tratamiento interrumpido	2
Periodo de tratamiento del estudio completado	24
Motivo para el tratamiento/retirada del estudio	
Acontecimiento adverso	2

1.3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DE REFERENCIA

45

Tabla 53 – Resumen de datos demográficos – Población de seguridad

	Todos (N=26)
Sexo [n (%)]	
Hombre	20 (76,9%)
Mujer	6 (23,1%)
Raza [n (%)]	
Caucásico/blanco	26 (100%)
Edad (años)	
Número	26
Media (DE)	38,1 (11,1)
Mediana	39,0
Mín : Máx	19 : 57
Altura (cm)	
Número	26
Media (DE)	177,2 (8,4)
Mediana	175,5
Mín : Máx	164 : 197
Peso (kg)	
Número	26
Media (DE)	78,75 (9,20)
Mediana	75,45
Mín : Máx	66,2 : 94,8
IMC (kg/m ²)	
Número	26
Media (DE)	25,04 (1,95)
Mediana	25,00
Mín : Máx	21,7 : 29,9

Nota: Número se corresponde con el recuento de sujetos con datos que no faltan usados para el cálculo de porcentajes.

1.4 DOSIFICACIÓN Y DURACIÓN

5 Tabla 54 – Visión general de la exposición al tratamiento – Población de seguridad

	R (separada) (N=25)	T1 (mezcla A) (N=24)	T2 (mezcla B) (N=26)
Duración del tratamiento (en días)	n (%)	n (%)	n (%)
1	25 (100%)	24 (100%)	26 (100%)

n (%) = número y porcentaje de sujetos que tiene la duración de tratamiento correspondiente. El denominador es N, el número de sujetos tratados dentro de cada grupo. Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida.

2 EVALUACIÓN FARMACOCINÉTICA

2.1 CONCENTRACIONES EN PLASMA

10 2.2.1 Lixisenatida

Los perfiles de concentración de lixisenatida en plasma media (DE)-tiempo para cada tratamiento se muestran en la Figura 11.

15 2.2.2 Insulina glargina

Los perfiles de concentración de insulina glargina en suero media (DE)-tiempo para cada tratamiento se muestran en la Figura 12. Para el cálculo de la concentración media, valores < a LLOQ se consideraron cero.

20 2.2 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

2.2.1 Lixisenatida

Los parámetros farmacocinéticos para lixisenatida para cada tratamiento se resumen en la siguiente tabla.

25

Tabla 55 – Parámetros farmacocinéticos de lixisenatida

Media ± DE (media geométrica) [% de CV]	Lixisenatida		
	20 µg de lixisenatida R (separada)	20 µg de lixisenatida T1 (mezcla A)	20 µg de lixisenatida T2 (mezcla B)
N	25	24	26
C _{máx} (pg/ml)	137 ± 33,5 (133) [24,3]	104 ± 39,8 (97,6) [38,1]	126 ± 34,2 (122) [27,1]
t _{máx} ^a (h)	2,00 (0,50 - 3,00)	2,00 (1,50 - 5,00)	2,50 (1,50 - 4,00)
t _{intervalo} ^a (h)	0,00 (0,00 - 0,25)	0,25 (0,00 - 0,50)	0,25 (0,00 - 0,50)
t _{1/2z} (h)	2,17 ± 0,41 (2,13) [18,9]	2,36 ± 0,78 (2,27) [32,9]	2,33 ± 0,47 (2,29) [20,4]
ABC _{última} (pg·h/ml)	609 ± 172 (585) [28,3]	486 ± 190 (453) [39,2]	628 ± 180 (604) [28,6]
ABC (pg·h/ml)	685 ± 190 (659) [27,8]	570 ± 250 (527) [43,8]	708 ± 192 (683) [27,1]

^a Mediana (Mín - Máx)

2.2.2 Insulina glargina

Los parámetros farmacocinéticos para la insulina glargina para cada tratamiento se resumen en la siguiente tabla. Según convencionalismos de manipulación de datos y justificaciones en el plan del análisis estadístico (SAP), la concentración de insulina glargina tuvo que fijarse a cero a t=0 en todas las muestras. Después, los resultados de concentración < LLOQ se fijaron a LLOQ/2, es decir 2,5 µU/ml para el cálculo de ABC₀₋₂₄ y otros parámetros PK. Para el cálculo de valores de concentración media que incluyen C_{máx} < LLOQ los resultados de concentración se fijaron a cero.

Tabla 56 – Parámetros farmacocinéticos de insulina glargina

Media ± DE (media geométrica) [% de CV]	Insulina glargina en suero		
	0,4 U/kg de insulina glargina R (separada)	0,4 U/kg de insulina glargina T1 (mezcla A)	0,4 U/kg de insulina glargina T2 (mezcla B)
N	23 ^a	24	22 ^b
C _{máx} (µU/ml)	15,0 ± 5,76 (14,0) [38,5]	18,6 ± 5,59 (17,7) [30,1]	14,5 ± 5,32 (13,2) [36,6]
t _{máx} ^c (h)	12,00 (0,25 - 15,00)	10,00 (2,00 - 18,00)	11,06 (0,25 - 24,00)
ABC ₀₋₂₄ (µU·h/ml)	253 ± 78,4 (241) [31]	320 ± 95,4 (305) [30]	270 ± 63,6 (261) [24] ^d

^a Se excluyó el perfil de los sujetos 276001006 y 276001019. ^b Se excluyó el perfil de los sujetos 276001003, 276001005, 276001006, 276001011. ^c Mediana (Mín - Máx). ^d n=20, los sujetos 276001007 y 276001014 no se incluyeron en el cálculo del resumen estadístico.

Tabla 57 – T_{50%-ABC}(0-24h) para Insulina glargina – Estadística descriptiva

	R (separada)	T1 (mezcla A)	T2 (mezcla B)
T _{50%-ABC} (0-24h) (h)			
Número	23	24	20
Media (DE)	11,860 (0,962)	10,888 (0,693)	11,655 (1,405)
Mediana	12,100	11,050	11,835
Mín : Máx	9,70 : 13,29	9,29 : 11,84	7,95 : 14,15

ABC = Área bajo la curva de la concentración de insulina glargina frente al tiempo. Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida.

2.3 RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS FARMACOCINÉTICOS

2.3.1 Lixisenatida (AVE0010)

5 *Tabla 58 – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (T1/R, T2/R y T2/T1) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%*

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
C _{máx} (pg/ml)	T1 (mezcla A) / R (separada)	0,74	(0,64 a 0,84)
	T2 (mezcla B) / R (separada)	0,91	(0,82 a 1,02)
	T2 (mezcla B) / T1 (mezcla A)	1,24	(1,11 a 1,40)
ABC _{última} (pg·h/ml)	T1 (mezcla A) / R (separada)	0,78	(0,69 a 0,88)
	T2 (mezcla B) / R (separada)	1,04	(0,95 a 1,14)
	T2 (mezcla B) / T1 (mezcla A)	1,33	(1,18 a 1,49)
ABC (pg·h/ml)	T1 (mezcla A) / R (separada)	0,80	(0,71 a 0,91)
	T2 (mezcla B) / R (separada)	1,04	(0,95 a 1,14)
	T2 (mezcla B) / T1 (mezcla A)	1,30	(1,15 a 1,47)

Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida. Los parámetros PK son para lixisenatida (AVE0010).

2.3.2 Insulina glargina

10 *Tabla 59 – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos (T1/R, T2/R y T2/T1) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90%*

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
ABC _(0-24h) (µU·h/ml)	T1 (mezcla A) / R (separada)	1,26	(1,14 a 1,40)
	T2 (mezcla B) / R (separada)	1,02	(0,92 a 1,14)
	T2 (mezcla B) / T1 (mezcla A)	0,81	(0,71 a 0,92)

Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida. Los parámetros PK son para insulina glargina.

Tabla 60 – Análisis no paramétricos – Diferencias de tratamiento (T1-R, T2-R y T2-T1) – T_{50%}-ABC_(0-24h) [horas] – Estimaciones de diferencias de tratamiento

Hodges-Lehmann exacto		
Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
T1 frente a R	-0,9	(-1,2 ; -0,5)
T2 frente a R	-0,2	(-0,7 ; 0,3)
T2 frente a T1	0,9	(0,4 ; 1,3)

Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida. Los parámetros PK son para insulina glargina.

3. EVALUACIÓN FARMACODINÁMICA

3.1 Análisis principal – Estadística descriptiva y representaciones

El transcurso del tiempo de la tasa de infusión de glucosa se representa en las Figuras 13-15

20 *Tabla 61 – Estadística descriptiva de GIR-ABC_(0-24h) (mg/kg)*

	R (separada)	T1 (mezcla A)	T2 (mezcla B)
GIR-ABC _(0-24h) (mg/kg)			
Número	24	24	23
Media geométrica	996,73	1484,32	1019,57
% de CV	65,975	57,184	68,507
Media (DE)	1405,65 (927,38)	1766,68 (1010,26)	1465,37 (1003,88)
Mediana	1358,85	1537,50	1408,00
Mín : Máx	81,4 : 3332,5	234,6 : 4801,6	12,9 : 3767,6

GIR = tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal. Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida.

Tabla 62 – Estadística descriptiva de tiempo (h) al 50% de GIR-ABC_(0-24h)

	R (separada)	T1 (mezcla A)	T2 (mezcla B)
$T_{50\%}\text{-GIR-ABC}_{(0-24)} \text{ (h)}$			
Número	24	24	23
Media (DE)	9,412 (2,968)	9,661 (1,987)	10,566 (3,016)
Mediana	10,235	9,850	10,780
Mín : Máx	1,77 : 12,60	4,02 : 14,75	4,70 : 18,47

GIR = tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal. Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida.

Tabla 63 – Estadística descriptiva de $\text{GIR}_{\text{máx}}$ (mg/kg/min)

	R (separada)	T1 (mezcla A)	T2 (mezcla B)
$\text{GIR}_{\text{máx}}$ (mg/kg/min)			
Número	24	24	23
Media geométrica	2,331	2,827	2,337
% de CV	44,6792	43,5224	49,1224
Media (DE)	2,588 (1,156)	3,070 (1,336)	2,706 (1,329)
Mediana	2,415	2,930	2,560
Mín : Máx	0,68 : 5,10	1,07 : 7,73	0,24 : 5,84

GIR = tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal. $\text{GIR}_{\text{máx}}$ y $\text{GIR-}t_{\text{máx}}$ se basan en perfiles de GIR suavizados. Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida.

T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida.

Tabla 64 – Estadística descriptiva de el tiempo hasta $\text{GIR}_{\text{máx}}$ (h)

	R (separada)	T1 (mezcla A)	T2 (mezcla B)
$\text{GIR-}t_{\text{máx}}$ (h)			
Número	24	24	23
Media (DE)	7,372 (5,427)	9,654 (5,172)	10,938 (7,130)
Mediana	6,940	10,130	11,820
Mín : Máx	0,75 : 24,00	0,75 : 22,13	0,00 : 24,00

GIR = tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal. $\text{GIR}_{\text{máx}}$ y $\text{GIR-}t_{\text{máx}}$ se basan en perfiles de GIR suavizados. Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida.

T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida.

5

3.2 ANÁLISIS PRINCIPAL – ANÁLISIS COMPARATIVO

Tabla 65 – Análisis paramétricos – Relación de tratamientos ($T1/R$, $T2/R$ y $T2/T1$) – Estimaciones de la relación de tratamiento con intervalo de confianza al 90% *

Parámetro	Comparación	Estimación	IC al 90%
$\text{GIR-ABC}_{(0-24h)} \text{ (mg/kg)}$	T1 (mezcla A) / R (separada)	1,72	(1,33 a 2,22)
	T2 (mezcla B) / R (separada)	0,97	(0,74 a 1,27)
	T2 (mezcla B) / T1 (mezcla A)	0,56	(0,42 a 0,76)
$\text{GIR}_{\text{máx}}$ (mg/kg/min)	T1 (mezcla A) / R (separada)	1,28	(1,15 a 1,43)
	T2 (mezcla B) / R (separada)	0,98	(0,83 a 1,17)
	T2 (mezcla B) / T1 (mezcla A)	0,77	(0,67 a 0,89)

Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida. $\text{GIR}_{\text{máx}}$ y $\text{GIR-}t_{\text{máx}}$ se basan en perfiles de GIR suavizados.

* $\text{GIR}_{\text{máx}}$ y $\text{GIR-}t_{\text{máx}}$ son criterios de valoración secundarios

Tabla 66 – Análisis no paramétricos – Diferencias de tratamiento ($T1-R$, $T2-R$ y $T2-T1$) – $T_{50\%}\text{-GIR-ABC}_{(0-24h)}$ [horas] – Estimaciones de diferencias de tratamiento

Hodges-Lehmann exacto		
Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
T1 frente a R	-0,5	(-1,2 ; 0,9)
T2 frente a R	0,2	(-0,3 ; 2,0)
T2 frente a T1	1,0	(-0,1 ; 1,8)

Hodges-Lehmann exacto		
Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida.		

Tabla 67 – Análisis no paramétricos – Diferencias de tratamiento (T1-R, T2-R y T2-T1) – GIR- $t_{\max}$ [horas] – Estimaciones de diferencias de tratamiento *

Hodges-Lehmann exacto		
Comparación	Estimación puntual	Intervalo de confianza al 90%
T1 frente a R	2,2	(-0,7 ; 4,8)
T2 frente a R	3,3	(0,1 ; 7,2)
T2 frente a T1	0,8	(-1,9 ; 4,3)

Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida. GIR $_{\max}$ y GIR- $t_{\max}$ se basan en perfiles de GIR suavizados.

* GIR $_{\max}$ y GIR- $t_{\max}$ son criterios de valoración secundarios

5

4. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD

4.1 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS EMERGENTES DEL TRATAMIENTO

10

Se produjeron un total de 26 acontecimientos adversos (AE) en 12 sujetos.

15

La mayoría de AE estuvieron relacionados con el sistema gastrointestinal (15 casos en 8 sujetos), siendo las náuseas leves a moderadas el acontecimiento más frecuente (9 casos en 6 sujetos). La aparición de náuseas fue entre aproximadamente 1 h y 6 h después de la administración del fármaco del estudio. En todos los casos, los síntomas se mitigaron completamente en el plazo de 7 h sin ningún tratamiento específico. La incidencia de náuseas no se diferenció aparentemente entre tratamientos.

Se informaron de tres casos de vómitos para 2 sujetos. Otros acontecimientos gastrointestinales fueron casos individuales de molestias abdominales, pirosis o diarrea.

20

Se produjeron ocho casos de cefalea leve o moderada en 4 sujetos que es un hallazgo común en estudios de pinzamiento independientemente de la medicación usada.

25

Según (la evaluación por tratamiento), la cefalea fue el AE más común (1, 3 y 3 sujetos en R, T1 y T2, respectivamente), que se sabe que es específica del estudio (procedimiento de pinzamiento). Los AE específicos del fármaco fueron síntomas gastrointestinales (3, 4 y 3 sujetos en R, T1 y T2, respectivamente), comunes a lixisenatida.

Todos los tratamientos, R, T1 y T2 fueron bien tolerados y se consideraron seguros para la población del estudio.

30

Tabla 68 – Visión general de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) – Población de seguridad

	R (separada) (N=25) n (%)	T1 (mezcla A) (N=24) n (%)	T2 (mezcla B) (N=26) n (%)
Algún TEAE	4 (16,0%)	8 (33,3%)	5 (19,2%)
Cualquier TEAE grave	0	0	0
Cualquier TEAE importante	0	0	0
Algún TEAE que conduce a una retirada permanente del tratamiento	0	0	2 (7,7%)

TEAE = Acontecimiento adverso emergente del tratamiento. N = Número de sujetos expuestos, n (%) = Número y % de sujetos con al menos un TEAE. Un acontecimiento adverso se considera como emergente del tratamiento si se produce a partir del momento de la administración del producto en investigación (PI) dentro del periodo hasta 72 horas después. Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida.

Tabla 69 – Número (%) de sujetos con TEAE por el sistema de clase de órganos y término preferido – Población de seguridad

	R (separada) (N=25) n (%)	T1 (mezcla A) (N=24) n (%)	T2 (mezcla B) (N=26) n (%)
Sistema primario de clase de órganos			
Término preferido			
Cualquier clase	4 (16,0%)	8 (33,3%)	5 (19,2%)
Trastornos del sistema nervioso	1 (4,0%)	3 (12,5%)	3 (11,5%)
Cefalea	1 (4,0%)	3 (12,5%)	3 (11,5%)
Trastornos gastrointestinales	3 (12,0%)	4 (16,7%)	3 (11,5%)
Náuseas	2 (8,0%)	3 (12,5%)	2 (7,7%)
Vómitos	0	2 (8,3%)	1 (3,8%)
Dispepsia	0	0	1 (3,8%)
Molestias abdominales	1 (4,0%)	0	0
Diarrea	1 (4,0%)	0	0
General trastornos y condiciones del sitio de administración	0	1 (4,2%)	1 (3,8%)
Flebitis en el sitio de inyección	0	0	1 (3,8%)
Eritema en el sitio de inyección	0	1 (4,2%)	0

TEAE = Acontecimiento adverso emergente del tratamiento. N = Número de sujetos expuestos, n (%) = Número y % de sujetos con al menos un TEAE. Un acontecimiento adverso se considera como emergente del tratamiento si se produce a partir del momento de la administración del producto en investigación (PI) dentro del periodo hasta 72 horas después. Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida. Versión de MedDRA: 12.0

4.2 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS IMPORTANTES

No hubo TEAE importantes.

5 4.3 RETIRADA DEBIDA A ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

El sujeto 276001011 se retiró debido a náuseas y cefalea durante el periodo 1. En el sujeto 276001012, una flebitis del antebrazo izquierdo (v. cephalica) se produjo después del segundo periodo de ensayo que requirió tratamiento con antibióticos y provocó la exclusión por la decisión del investigador. Para los dos sujetos se enroló un sujeto adicional para cada uno.

10 4.4 TOLERABILIDAD LOCAL EN EL SITIO DE INYECCIÓN

Las reacciones locales en el sitio de inyección se observaron en 4 de 75 casos de dosificación con en total 100 inyecciones. Durante PT2 del sujeto 276001003, un eritema moderado con un diámetro de 4 cm se produjo en el sitio de inyección 15 min después de la administración de la concentración A del producto en investigación (T1) (puntuación de irritación global 2). Este hallazgo se había resuelto completamente 160 min después de la dosis. Este caso se informó como un AE.

En el periodo de ensayo 1 (para los sujetos 276001007, 276001008 y 276001009), un eritema apenas perceptible (puntuación de irritación global de 0,5) se encontró 15 min después de la administración del fármaco del estudio que se había resuelto completamente 1 h después de la dosis. No se consideró que estos hallazgos fueran de relevancia clínica ni que fueran un AE según las definiciones del protocolo del estudio clínico.

Tabla 70 – Tabla de frecuencias para puntuación de irritación global y dolor – Población de seguridad

	R (separada) (N=25) n (%)	T1 (mezcla A) (N=24) n (%)	T2 (mezcla B) (N=26) n (%)
Puntuación de irritación global ¹			
Sin	24 (96,0%)	22 (91,7%)	25 (96,2%)
Difícilmente	1 (4,0%)	1 (4,2%)	1 (3,8%)
Moderado	0	1 (4,2%)	0
Dolor espontáneo			
Sin	25 (100%)	24 (100%)	26 (100%)

R (separada) (N=25) n (%)	T1 (mezcla A) (N=24) n (%)	T2 (mezcla B) (N=26) n (%)
---------------------------------	----------------------------------	----------------------------------

n (%) = número y % de sujetos con la puntuación máxima. Puntuación máxima por sujeto y tratamiento se analiza además de dolor en cualquier momento por sujeto y tratamiento. El denominador es N, el número de sujetos tratados dentro de cada grupo. ¹ Sin = sin reacción; Dificilmente = eritema difícilmente perceptible; Leve = ligero eritema con o sin ligero edema; Moderado = eritema moderado, edema, con o sin pápulas; Intenso = eritema marcado, edema, induración, con o sin pápulas; Grave = eritema intenso con edema, vesículas o ampollas. Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida.

4.5 OTROS PARÁMETROS DE SEGURIDAD

Tabla 71 – Número de sujetos con anomalías durante el tratamiento (PCSA) en parámetros de ECG – Población de seguridad

5

	Sujetos con al menos una PCSA (durante el tratamiento)/sujetos evaluables ^a		
Electrocardiograma (Definición de PCSA)	R (separada) (N=25) ^b	T1 (mezcla A) (N=24) ^b	T2 (mezcla B) (N=26) ^b
FC ≤ 40 lpm y decr. ≥ 20 lpm frente a B	0/25	0/24	0/26
FC ≥ 100 lpm y crec. ≥ 20 lpm frente a B	1/25	0/24	0/26
PR ≥ 220 ms	0/25	2/24	1/26
QRS ≥ 120 ms	0/25	0/24	0/26
431 ≤ QTc ≤ 450 (hombres) o 451 ≤ QTc ≤ 470 (mujeres)	14/25	10/24	9/26
QTc > 450 (hombres) o QTc > 470 (mujeres)	2/25	5/24	4/26
QTc ≥ 500	0/25	0/24	0/26
30 ≤ delta QTc ≤ 60 ms	2/25	4/24	3/26
Delta QTc > 60 ms	0/25	1/24	0/26

PCSA = Anomalía potencialmente clínicamente significativa. ^a Recuento de sujetos evaluables para un parámetro dado. ^b Recuento total de sujetos expuestos a fármacos en estudio (es decir, todos los sujetos que tomaron al menos una dosis del fármaco del estudio). Una PCSA se considera que está dentro del tratamiento si se produce a partir del momento de la administración del producto en investigación (PI) dentro del periodo hasta 72 horas después. Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida.

El gran número de sujetos con prolongación de QTc con cualquier tratamiento puede explicarse por la duración del pinzamiento euglucémico en el que los sujetos están recostados sin actividad física. Esto es común para pinzamientos prolongados.

10

Tabla 72 – Número de sujetos con anomalías durante el tratamiento (PCSA) en parámetros de constantes vitales – Población de seguridad

	Sujetos con al menos una PCSA (durante el tratamiento)/sujetos evaluables ^a		
Constantes vitales (Definición de PCSA)	R (separada) (N=25) ^b	T1 (mezcla A) (N=24) ^b	T2 (mezcla B) (N=26) ^b
FC ≤ 40 lpm y decr. ≥ 20 lpm frente a B	0/25	0/24	0/26
FC ≥ 100 lpm y crec. ≥ 20 lpm frente a B	0/25	0/24	0/26
TAS ≤ 95 mm de Hg y decr. ≥ 20 mm de Hg frente a B	0/25	0/24	0/26
TAS ≥ 140 mm de Hg y crec. ≥ 20 mm de Hg frente a B	2/25	2/24	1/26
TAD ≤ 45 mm de Hg y decr. ≥ 10 mm de Hg frente a B	0/25	0/24	0/26
TAD ≥ 90 mm de Hg y crec. ≥ 10 mm de Hg frente a B	1/25	1/24	0/26
St - Su TAS ≤ -20 mm de Hg	0/25	0/24	1/26
St - Su TAD ≤ -10 mm de Hg	0/25	0/24	1/26

PCSA = Anomalía potencialmente clínicamente significativa. ^a Recuento de sujetos evaluables para un parámetro dado. ^b Recuento total de sujetos expuestos a fármacos en estudio (es decir, todos los sujetos que tomaron al menos una dosis del fármaco del estudio). Una PCSA se considera que está dentro del tratamiento si se produce a partir del momento de la administración del producto en investigación (PI) dentro del periodo hasta 72 horas después. Los tratamientos son dosificaciones de 20 µg de lixisenatida y por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina. R denota inyecciones separadas de insulina glargina (U100) y lixisenatida. T1 (mezcla A) y T2 (mezcla B) denotan mezclas en el sitio de insulina glargina (U100 y U300 respectivamente) con lixisenatida.

5 Tabla 73 – Tabla de desplazamiento para resultados de pruebas con el anticuerpo anti-lixisenatida – hasta la primera visita después del estudio

		Todos (N = 26) ^a	
Referencia	pos. ^b	neg. ^b	falt. ^b
Positivas	0/0	0/0	0/0
Negativas	0/26	24/26	2/26
Falta	0/0	0/0	0/0

^a Recuento total de sujetos expuestos a fármacos en estudio (es decir, todos los sujetos que tomaron al menos una dosis del fármaco del estudio). ^b Después de referencia (faltan datos durante al menos una visita de estudio). pos. = al menos un resultado positivo; neg. = todos los resultados negativos; falt. = faltan datos

EJEMPLO 3 (Referencia)

- 10 Un estudio de pinzamiento euglucémico, abierto, de grupos cruzados aleatorizado sobre la biodisponibilidad relativa y actividad de 0,6 U/kg de insulina glargina y 20 µg de lixisenatida administradas como mezcla en el sitio en comparación con inyecciones simultáneas separadas en sujetos con diabetes mellitus tipo 1.

RESUMEN DEL ENSAYO CLÍNICO

- 15 COMPUESTO:
Lixisenatida / Insulina glargina

TÍTULO	Un estudio de pinzamiento euglucémico, abierto, de grupos cruzados aleatorizado sobre la biodisponibilidad relativa y actividad de 0,6 U/kg de insulina glargina y 20 µg de lixisenatida administradas como mezcla en el sitio en comparación con inyecciones simultáneas separadas en sujetos con diabetes mellitus tipo 1
--------	---

OBJETIVO(S) DEL ESTUDIO	Objetivo primario: • Evaluar la biodisponibilidad relativa de una dosis única de insulina glargina y lixisenatida administradas subcutáneamente como mezcla en el sitio frente a inyecciones separadas y simultáneas de cada fármaco Objetivos secundarios: • Comparar la actividad de una dosis única de insulina glargina y lixisenatida administradas subcutáneamente como mezcla en el sitio frente a inyecciones separadas y simultáneas de cada fármaco • Evaluar la seguridad y tolerabilidad de insulina glargina y lixisenatida administradas subcutáneamente como mezcla en el sitio
DISEÑO DEL ESTUDIO	Fase I, de centro único, de etiqueta abierta, aleatorizado, de grupos cruzados (2 tratamientos, 2 periodos de tratamiento y 2 secuencias), control activo, dosis única de lixisenatida e insulina glargina con una duración del lavado entre periodos de tratamiento (5-18 días, se prefieren 7 días)
POBLACIÓN DEL ESTUDIO Principales criterios de selección: Número esperado total de sujetos: Número esperado de sitios:	Sujetos masculinos y femeninos de entre 18 y 65 años de edad, con diabetes tipo 1 mellitus Van a enrolarse 22 sujetos para tener 18 sujetos para la evaluación PK final 1
PRODUCTO(S) EN INVESTIGACIÓN Formulación (formulaciones): Vía(s) de administración: Pauta de dosificación/ duración:	Insulina glargina (Lantus®) y lixisenatida (AVE0010) • Disolución de Lantus U100 para inyección (comercialmente disponible, comprada a través de CRO) • Disolución de lixisenatida (100 µg/ml) para inyección (proporcionada por Sanofi-Aventis) • Disolución para inyección preparada en mezcla en el sitio (por CRO): - un volumen fijo de la disolución de la premezcla de insulina glargina/lixisenatida para inyección (800 µg/ml de lixisenatida en Lantus U100; proporcionado por Sanofi-Aventis) - diluida con un volumen variable de Lantus U100 (comercialmente disponible, comprado a través de CRO) dependiendo del peso corporal del sujeto. Administración subcutánea en un sitio periumbilical del abdomen T (prueba): Inyección de dosis única de una mezcla en el sitio de Lantus U100 y lixisenatida (800 µg/ml en Lantus U100) en un sitio periumbilical bajo condiciones en ayunas, los volúmenes finales de mezcla en el sitio y concentraciones de lixisenatida se proporcionan en la Tabla 2. R (referencia): Inyecciones simultáneas separadas de dosis única de Lantus U100 y lixisenatida (100 µg/ml) en sitios periumbilicales opuestos en el transcurso de 1 min bajo condiciones en ayunas T (prueba) Lixisenatida 20 µg Insulina glargina 0,6 U/kg lixisenatida e insulina glargina mezcladas en el sitio (25 µl de premezcla [800 µg/ml de lixisenatida en Lantus U100] + peso corporal ajustado con volumen de Lantus U100) R (referencia) Lixisenatida 20 µg (formulación clínica), 100 µg/ml para inyección Lantus U100 0,6 U/kg, 100 U/ml para inyección

CRITERIO(S) DE VALORACIÓN PRIMARIO(S) Y CRITERIO(S) DE VALORACIÓN SECUNDARIO(S) PRINCIPAL(ES)	Criterios de valoración primarios El área bajo la curva de la concentración de lixisenatida en plasma LIX-ABC_{última} y la concentración pico LIX-C_{máx} El área bajo la curva de la concentración de insulina glargina en suero hasta 24 h (INS-ABC₀₋₂₄), el tiempo al 50% de ABC₀₋₂₄ (T_{50%} ABC₀₋₂₄) Criterios de valoración secundarios principales ABC y tiempo hasta C_{máx} (T_{máx}) para lixisenatida El área bajo la curva de la tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal (GIR) en el transcurso de 24 h (GIR-ABC₀₋₂₄) y el tiempo al 50% de GIR-ABC en el transcurso de 24 h (T_{50%}-GIR-ABC₀₋₂₄) Tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal máxima suavizada GIR_{máx} y el tiempo hasta GIR_{máx} (GIR-T_{máx}) Seguridad y tolerabilidad
PROGRAMA DE EVALUACIÓN	Una visita de cribado (Día -28 a Día -3), 2 visitas de tratamiento (periodos de ensayo 1 y 2, Día 1 a Día 2), y una visita de fin de estudio (EOS) (un día entre Día 5 y Día 9 después de la última dosificación) con evaluación final de parámetros de seguridad, y comprobación de los anticuerpos en el estudio posterior en la semana 4 - 6. Parámetros de pinzamiento euglucémico durante 24 horas después de la dosificación de los periodos de ensayo 1 y 2 (días en casa, dosificación). Recogida de sangre para la determinación de concentraciones de lixisenatida en plasma en los Días 1-2 en ambos periodos de tratamiento Recogida de sangre para la determinación de concentraciones de insulina glargina en suero en los Días 1-2 en ambos periodos de tratamiento La glucosa en sangre será monitorizará continuamente durante 24 horas después de la administración del PI (aproximadamente 28 h incluyendo el tiempo de pinzamiento previo a la dosis). Comprobación de anticuerpos anti-lixisenatida: en el cribado (si fuera necesario), antes de cada dosificación, 4 a 6 semanas después de la última dosificación y además, 3 a 6 meses después de la visita después del estudio en el caso de resultado positivo.

CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS	Farmacocinética: Los parámetros PK se resumirán por tratamiento usando estadística descriptiva. Los análisis estadísticos compararán el tratamiento de prueba (T) con el tratamiento de referencia (R). Lixisenatida: para el ABC transformada logarítmicamente, $ABC_{última}$ y $C_{máx}$ la biodisponibilidad relativa entre el tratamiento de prueba (T, mezcla en el sitio) y el tratamiento de referencia (R, inyecciones separadas) se evaluarán usando un modelo de efectos lineal. Se proporcionarán estimaciones y el intervalo de confianza al 90% (IC) para la relación de medias geométricas entre el tratamiento de prueba y de referencia para ABC, $ABC_{última}$ y $C_{máx}$. Insulina glargina: para el ABC_{0-24} transformada logarítmicamente la biodisponibilidad relativa entre el tratamiento de prueba (T) y de referencia (R) se evaluarán usando un modelo de efectos lineal. Se proporcionarán estimaciones y el intervalo de confianza al 90% (IC) para la relación de medias geométricas entre el tratamiento de prueba y de referencia para ABC_{0-24}. El tiempo al 50% de ABC_{0-24} ($T_{50\%}-ABC_{0-24}$) se comparará no paramétricamente con el tratamiento de prueba y de referencia. Farmacodinámica: Los parámetros PD se resumirán por tratamiento usando estadística descriptiva. El análisis estadístico comparará el tratamiento de prueba (T) con el de referencia (R). Para $GIR-ABC_{0-24}$ logarítmicamente transformada, las relaciones entre el tratamiento de prueba (T) y de referencia (R) se evaluarán usando un modelo de efectos lineal. Se proporcionarán estimaciones y el intervalo de confianza al 90% (IC) para la relación de medias geométricas entre el tratamiento de prueba y de referencia para $GIR-ABC_{0-24}$. $GIR_{máx}$ se someterá a análisis correspondiente, aunque como parámetro complementario. El tiempo al 50% de ABC_{0-24} se comparará no paramétricamente entre el tratamiento de prueba (T) y de referencia (R). $GIR-T_{máx}$ se someterá a análisis correspondientes, aunque como parámetro complementario. Seguridad y tolerabilidad: El análisis de seguridad se basará en la revisión de los valores individuales (anomalías clínicamente significativas) y estadística descriptiva por tratamiento. Para acontecimientos adversos se tabularán las frecuencias de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) clasificador por el sistema MedDRA de clase de órganos y el término preferido por tratamiento. Todos los acontecimientos adversos se enumerarán. Para las constantes vitales y ECG, la frecuencia de sujetos con anomalías y anomalías potencialmente clínicamente significativas (PCSA) se resumirá por tratamiento. Las frecuencias para signos de intolerancia local se analizarán por tratamiento.
DURACIÓN DEL PERIODO DE ESTUDIO (véase la Figura 16) (por sujeto)	Duración total del estudio para un sujeto: aproximadamente 1 mes (hasta 7 meses) Duración de cada parte del estudio para un sujeto: Cribado: 3 a 28 días (D-28 a D-3) Periodo 1: 2 días (1 estancia durante la noche) Lavado: 5 - 18 días (preferentemente 7 días entre dosificaciones consecutivas) Periodo 2: 2 días (1 estancia durante la noche) Visita de fin de estudio: 1 día entre D5 y D9 del periodo de ensayo 2 Visita después del estudio (para la comprobación de anticuerpos anti-lixisenatida): 4 a 6 semanas después de la última dosificación Visita de seguimiento (para la comprobación de anticuerpos anti-lixisenatida): 3-6 meses después de PSV, si fuera necesario

1 DIAGRAMAS DE FLUJO

1.1 DIAGRAMA DE FLUJO DEL ESTUDIO (CRIBADO HASTA LA VISITA DESPUÉS DEL ESTUDIO)

Fase Periodo de ensayo (PT)	Cribado	Periodo de tratamiento PT1		Lavado 5-18 días, se prefieren 7 días entre dosificaciones consecutivas	Periodo de tratamiento PT2		Visita de fin de estudio	Visita después del estudio
		D-2/D-1	D1 a D2		D-2/ D-1	D1 a D2		
Días	D-28 a D-3 (I)		D1 a D2			D1 a D2	D5 a D9 después de PT2	4-6 semanas después de D2 de PT2
Consentimiento informado	X							
Institucionalización			X			X		
Alta			D2 14:00h			D2 14:00h		
Criterios de inclusión/exclusión	X		X (a)			(a)		
Medicación previa/concomitante	<						>	
Historia médica/quirúrgica	X							
Examen físico	X		X			X	X	
Altura	X							
Peso corporal	X		X			X	X	
Muestreo de sangre archivístico			X (D1)					
Serologías	X							
Detección de fármaco en orina (b)	X		X			X		
Prueba de alcoholemia	X		X			X		
Cambio de insulina basal (i)		X	X		X	X		
Aleatorización			X					
Administración del producto en investigación			X			X		
SEGURIDAD								
Tensión arterial/frecuencia cardíaca (c)	X		X			X	X	
Temperatura corporal (d)	X		X			X	X	
Monitorización de ECG			X			X		
ECG de 12 derivaciones (e)	X		X			X	X	
Examen de laboratorio de hematología (f,m)	X		X			X	X	
Análisis de orina (g)	X		X			X	X	
Tolerabilidad local			X			X		
Recogida de AE/SAE	<						>	
FARMACOCINÉTICA								
Recogida de sangre para lixisenatida			X			X		
insulina glargina			X			X		

Fase Periodo de ensayo (PT)	Cribado	Periodo de tratamiento PT1		Lavado 5-18 días, se prefieren 7 días entre dosificaciones consecutivas	Periodo de tratamiento PT2		Visita de fin de estudio	Visita después del estudio
		D-2/D-1	D1 a D2		D-2/D-1	D1 a D2		
Días	D-28 a D-3 (I)		D1 a D2		D-2/D-1	D1 a D2	D5 a D9 después de PT2	4-6 semanas después de D2 de PT2
anticuerpo anti-ixisenatida	PEY00(j)		PE00 (h)			PE01 (h)		PE02 (k)
FARMACODINAMICA - PROCEDIMIENTO DE PINZAMIENTO								
Infusión de glucosa a demanda (pinzamiento)			X			X		
Monitorización de glucosa en sangre			X			X		

- a Inclusión en periodo 1 D1, periodo 2 precisamente comprobar la ausencia de infección y adherencia para estudiar restricciones
- b Detección de fármaco en orina: anfetaminas/metanfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, cannabinoides, cocaína, opiáceos
- c Constantes vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial, medidas después de 10 min en posición de descanso supina, y después de 3 min en posición de pie [excepto cuando se conectaron al Biostatof])
- d La temperatura corporal se medirá auditivamente
- e El ECG de 12 derivaciones se registrará después de al menos 10 min en posición supina. Se realizará lectura automática
- f Hematología: hemoglobina, HbA1c (cribado, D1 PT1 y EOS), hematocrito, cifra de glóbulos rojos, cifra de glóbulos blancos con diferencial (neutrófilos, linfocitos, monocitos, basófilos, eosinófilos), plaquetas, INR y aPTT; química del suero: sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, calcio, glucosa, albúmina, proteína total, colesterol total, triglicéridos, creatinina, BUN, AST (SGOT), ALT (SGPT), gamma-glutamyl-transferasa (GGT); Fosfatasa alcalina (ALP), lactato-deshidrogenasa (LDH), bilirrubina total y conjugada, CPK, amilasa, lipasa; péptido C; VIH, hepatitis B y C en el cribado
- g Análisis de orina: proteínas, glucosa, sangre, cuerpos de cetona, pH
- h Determinación de anticuerpos en cada periodo de tratamiento antes de la dosificación
- i Sujetos en cambio de insulina basal de acción prolongada a insulina de corta acción no después de 48 h antes de la dosis. Sujeto en NPH u otro cambio de insulina intermedio a insulinas de corta acción no después de 24 h antes de la dosis. Los sujetos prosiguen con la medición de insulina normal previa al estudio después del alta en D2 PT1/PT2
- j Sólo para sujetos que recibieron un agonista de GLP-1 antes (por ejemplo exenatida, lixisenatida)
- k Si es positivo para anticuerpos anti-lixisenatida se tomarán muestras de seguimiento en el transcurso de un periodo de 3 a 6 meses después de la visita después del estudio
- l Para sujetos que han recibido antes tratamiento con antagonista GLP-1, la visita de cribado no debe ser posterior a 7 días antes de la inclusión (D1 / PT1) debido al tiempo requerido para realizar la prueba en los anticuerpos
- m Si es mujer: β -HCG en plasma en el cribado, en β -HCG de orina en PT1 y PT2 sólo; FSH/estradiol en plasma si es posmenopáusica menos de 2 años y sólo en el cribado

1.2 DIAGRAMA DE FLUJO DEL PERIODO DE TRATAMIENTO (PERIODO 1 Y 2)

Día por periodo de ensayo	D-2/ D-1	D1												D2														
Hora de reloj indicativa	12:00	07:00	08:00	09:00	10:00	11:00	12:00	01:15	01:30	1H	1H30	2H	2H30	3H	4H	5H	6H	8H	10H	12H	14H	16H	18H	20H	22H	24H	13:00	14:00
Tiempo PK (hora/minuto) (m)																												
Procedimientos																												
Cambio de insulina basal (si es aplicable)	X																											
Institucionalización		<	^																									
Alta																												X
Criterios de inclusión/exclusión (a)		X																										
Examen físico		X																										
Medicación concomitante	<	^																										
Peso corporal		X																										
Muestreo de sangre archivístico (solo PT1)					X																							
Detección de fármaco en orina (b)		X																										
Prueba de alcoholemia		X																										
Aleatorización (sólo PT1) después de la confirmación por los investigadores de la idoneidad de sujetos		X																										
Comidas (c)	X																										A vo- luntad	
Ayuno (l)	<	^																										
Administración de producto en investigación (e)							X	sc																				
SEGURIDAD																												
Tensión arterial/Frecuencia cardíaca (f)		X				X																					X	
Temperatura corporal (g)		X																									X	

Día por periodo de ensayo	D-2/ D-1	D1	D2																														
Hora de reloj indicativa	12:00	07:00	08:00	09:00	10:00	11:00	12:00	0H	0H15	12:15	0H30	1H	1H30	2H	2H30	3H	4H	5H	6H	8H	10H	12H	14H	16H	18H	20H	22H	24H	12:00	13:00	14:00		
Tiempo PK (hora/minuto) (m)																																	
Monitorización de ECG (telemetría)		<	>																														
ECG de 12 derivaciones (h)		X												X								X						X					
Examen de laboratorio de hematología (i,n)		X																															
Análisis de orina (j)		X																															
Tolerabilidad local																																	
Anticuerpos anti-lixisenatida (k)								X																									
Recogida de AE/SAE																																	
FARMACOCINÉTICA																																	
Recogida de sangre para lixisenatida																																	
Recogida de sangre para insulina glargina																																	
FARMACODINÁMICA / BIOMARCADORES																																	
Infusión insulina-glucosa (prepinzamiento) (d)																																	
Infusión de glucosa (pinzamiento)																																	
Monitorización de glucosa en sangre																																	
Calibración de glucosa																																	

Día por periodo de ensayo	D-2/ D-1	D1	D2											
Hora de reloj indicativa	12:00	07:00												
Tiempo PK (hora/minuto) (m)														

a Inmediatamente antes de dosificar en el periodo de tratamiento 1 (PT1), en el periodo de tratamiento 2 precisamente comprobar la ausencia de infección y adherencia para estudiar restricciones. b Detección de fármaco en orina: anfetaminas/metanfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, cannabinoides, cocaína, opiáceos. c Fluido = (agua) a voluntad. d Prepinzamiento en D1 PT1 y PT2 de 08:00 a 12:00. e Administración abdominal Subcutánea, tanto por separado simultáneamente, horizontalmente 5 cm a la derecha y a la izquierda del ombligo, o administración sc única en uno de cualquier sitio según la secuencia aleatorizada. f Constantes vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial, medidas después de 10 min en posición de descanso supina, y después de 3 minutos en posición de pie [excepto cuando se conectaron al Biostator]). g La temperatura corporal se medirá auditivamente. h El ECG de 12 derivaciones se registrará después de al menos 10 min en posición supina. Se realizará lectura automática. i Hematología: hemoglobina, HbA1c (cribado, D1 PT1 y EOS), hematocrito, cifra de glóbulos rojos, cifra de glóbulos blancos con diferencial (neutrófilos, linfocitos, monocitos, basófilos, eosinófilos), plaquetas, INR y aPTT; química del suero: sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, calcio, glucosa, albúmina, proteína total, colesterol total, triglicéridos, creatinina, BUN, AST (SGOT), ALT (SGPT), gamma-glutamyl-transferasa (GGT); Fosfatasa alcalina (ALP), lactato-deshidrogenasa (LDH), bilirrubina total y conjugada, CPK, amilasa, lipasa; si es mujer: plasma-FSH y β -HCG en β -HCG de orina de PT1 y PT2 sólo. j Análisis de orina: proteínas, glucosa, sangre, cetona cuerpos, pH. k Determinación de anticuerpos en cada periodo de tratamiento antes de la dosificación. l Empezando 10 h antes de la administración y durante el pinzamiento. m El tiempo (hora/minuto) se expresa en referencia a la última administración del PI (T0H), n es mujer: plasma- β -HCG en el cribado, en β -HCG de orina de PT1 y PT2 sólo; plasma-FSH/estradiol si es posmenopáusica menos de 2 años y sólo en el cribado

2. Lista de abreviaturas

°C	Grados Celsius
AE	Acontecimiento adverso
AEPM	Acontecimiento adverso con monitorización preespecificada
ALT	Alanina-aminotransferasa
ARAC	Comité de evaluación de reacciones alérgicas
ARF	Insuficiencia renal aguda
AST	Aspartato-aminotransferasa
ABC	Área bajo la curva
β-HCG	Gonadotropina coriónica β-humana
BID	bis in die (dos veces al día)
IMC	Índice de masa corporal
TA	Tensión arterial
lpm	Latidos por minuto
CPK	Creatina-fosfoquinasa
CRF	Cuaderno de recogida de datos
D	Día
DRF	Formulario de resolución de discrepancias
ECG	Electrocardiograma
EDTA	Ácido etilendiaminotetra-acético
EOS	Fin de estudio
FSH	Hormona de estimulación del folículo
GCP	Buena práctica clínica
GIR	tasa de infusión de glucosa (normalizada al peso corporal)
GLP-1	Péptido 1 similar a glucagón
h	Hora(s)
Hb	Hemoglobina
HBs	Superficie de hepatitis B
Hct	Hematocrito
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
FC:	Frecuencia cardíaca
PI	Producto en investigación
IRB/IEC	Comité de ética médica/Comité de ética independiente
iv	Intravenosa
kg	Kilogramo
NPH	Protamina neutral de Hagedorn (insulina NPH)
NTEAE	Acontecimiento adverso emergente de no tratamiento
QD	quaque die (una vez al día)
QTc	Intervalo QT automáticamente corregido por la máquina de ECG
R	Medicación de referencia
RBC	Cifra de glóbulos rojos
SAE	Acontecimiento adverso importante
TAS	Tensión arterial sistólica
sc	Subcutánea
T1(2)DM	Diabetes mellitus tipo 1 (2)
PT1 / PT2	Periodos de tratamiento
TEAE	Acontecimiento adverso emergente del tratamiento
PE	Periodo de ensayo
DFO	Detección de fármaco en orina
LSN	Límite superior de normalidad
WBC	Cifra de glóbulos blancos

Definiciones de parámetros farmacocinéticos proporcionadas en la [Sección 9.3.5](#).

5 3. INTRODUCCIÓN

La lixisenatida (código de fármaco: AVE0010) es un polipéptido con pronunciadas actividades agonistas del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y está siendo desarrollado para el tratamiento de diabetes tipo 2 para mejorar el control glucémico. El GLP-1 es el acrónimo para el péptido 1 similar a glucagón de la hormona incretina de mamífero. La lixisenatida está siendo administrada subcutáneamente y predominantemente trata control de glucosa postprandial.

Se ha mostrado que la lixisenatida proporcionar eficacia óptima a la relación de tolerancia a 20 µg QD, que define la dosis vigente clínicamente relevante en ensayos clínicos.

15 Lantus es un producto de insulina que contiene insulina glargina. Lantus proporciona un suministro de insulina basal

de 24 horas después de la inyección subcutánea de dosis única y predominantemente trata el control de glucosa en sangre en ayunas. La insulina glargina es la insulina humana 31^B-32^B-Di-Arg, un análogo de insulina humana, con sustitución adicional de asparagina en la posición A21 por glicina. Lantus es el actual estándar de oro para la complementación de insulina basal, valorada para la diana y eficaz cuando se administra una vez al día. Lantus se comercializa desde junio de 2000 en Europa, desde mayo de 2001 en EE.UU. y otras partes del mundo.

También pueden encontrarse más detalles sobre Lantus en la EU SmPc <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/emea-combined-h284en.pdf>.

Información más detallada para lixisenatida (AVE0010) se proporciona en el manual del investigador.

4. FUNDAMENTO

4.1 Fundamento del estudio

Tanto la insulina glargina como la lixisenatida son eficaces cuando se administran una vez al día, se administran subcutáneamente y comparten características fisicoquímicas similares, tales como buena solubilidad a pH bajo. Esto permitiría la preparación de una disolución de premezcla en la que la lixisenatida se mezcla con Lantus U100, de manera que inyecciones simultáneas separadas pueden sustituirse por una inyección única que administra ambos componentes como una formulación mezclada.

La pauta de administración de fármacos combinados de este ejemplo fija la dosis de dosis de lixisenatida a 20 µg para cualquier sujeto, a la vez que deja que la dosis de Lantus se ajuste según se necesite. Para ajustar ésta con una única inyección se diseñan diferentes opciones de dispositivos médicos que administran ambos fármacos de dos fuentes mediante una aguja. Estas opciones usarán una disolución de premezcla de lixisenatida a una alta concentración en Lantus U100 como una fuente, que se mezclará en el dispositivo con Lantus U100, la otra fuente, mientras son inyectadas.

El fin de este estudio es evaluar la exposición y la actividad glucodinámica de una mezcla tal ('mezcla en el sitio') que consiste en una premezcla de insulina glargina/lixisenatida diluida con Lantus U100, en comparación con la exposición y actividad de ambos fármacos cuando se administran por separado. Una dosis de Lantus de 0,6 U/kg se administrará junto con una dosis fijada de 20 µg de lixisenatida.

4.2 Fundamento del diseño y evaluación del riesgo

El presente estudio se diseña para evaluar la biodisponibilidad relativa y la actividad de 0,6 U/kg de insulina glargina (0,6 U/kg de Lantus U100) y 20 µg de lixisenatida (200 µl de lixisenatida 100 µg/ml) administradas simultáneamente por separado (= referencia R) y administradas como formulación mezclada en el sitio de lixisenatida (800 µg/ml en Lantus U100) y Lantus U100 (= prueba T) en un entorno de pinzamiento euglucémico en sujetos con diabetes mellitus tipo 1. El estudio comprenderá 2 periodos de tratamiento (PE). Habrá una visita de cribado (D-28 a D-3), 2 visitas de tratamiento (D1 a D2 en PE1 y PE2) y una visita de fin de estudio (PE2, D5 a D9) con evaluación final de parámetros de seguridad. Seguirá una visita después del estudio para comprobar si los sujetos han desarrollado anticuerpos anti-lixisenatida.

Los sujetos se expondrán a cada tratamiento R y T una vez en un modo de grupos cruzados y aleatorizado. Los sujetos se aleatorizarán (1:1) a secuencias R T, T R de forma que cada sujeto reciba la referencia (R, inyección simultánea separada) y la mezcla en el sitio (T). Este diseño se considera apropiado para evaluar la bioequivalencia relativa de la mezcla en el sitio en comparación con el tratamiento de referencia.

La dosis de Lantus de 0,6 U/kg seleccionada para el estudio planeado es la concentración típica que va a usarse en pacientes con diabetes tipo 2, la población diana prevista para la premezcla de Lantus y lixisenatida. Además, la dosis seleccionada de 0,6 U/kg está por encima de la necesidad de referencia promedio en la población del estudio que a su vez producirá algunos efectos medibles en el pinzamiento euglucémico (es decir, la demanda de glucosa reflejada en una GIR considerable hasta e incluso más allá de 24 h).

La dosis de lixisenatida de 20 µg QD se considera la dosis clínicamente relevante ya que se ha mostrado durante desarrollo clínico que proporciona eficacia óptima con buena tolerabilidad.

El objetivo primario de este estudio será determinar la exposición a insulina glargina y a lixisenatida. La falta de un ensayo específico para insulina glargina fuerza a usar un ensayo que lea toda la insulina endógena. Por tanto, cualquier fuente añadida de insulina distinta de insulina glargina exógena producirá concentraciones de insulina falsamente demasiado altas. Por tanto, los sujetos sin producción de insulina endógena (es decir, con diabetes mellitus tipo 1) se incluirán en este ensayo. Por tanto, la liberación de insulina mediada por lixisenatida podría excluirse en pacientes con diabetes tipo 1, mientras que siguen los efectos sobre el vaciamiento gástrico, la secreción de glucagón y la saciedad.

La evaluación de la actividad glucodinámica requiere un entorno de pinzamiento euglucémico durante hasta 24

horas debido a la larga duración de la acción.

Evaluación del riesgo-beneficio

- 5 La población que va a tratarse en este estudio son pacientes con diabetes tipo 1 ya adaptados a cuidado médico estándar (incl. tratamiento con insulina) y, por tanto, no tendrán beneficio general de la participación en este estudio. Además, debido a los objetivos y a la duración de este estudio, los pacientes implicados no se beneficiarán inmediatamente del resultado de este estudio.
- 10 Tanto la insulina glargina como la lixisenatida se caracterizan bien con respecto a la seguridad preclínica y clínica.
- En estudios clínicos realizados con lixisenatida, los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) más frecuentes de lixisenatida fueron náuseas, vómitos y diarrea. Fueron normalmente leves en intensidad, apareciendo transitoriamente al principio del tratamiento. Se informó de una baja incidencia de hipoglucemia, principalmente con administración de sulfonilurea con lixisenatida.
- 15 El riesgo asociado a exponerse por primera vez a lixisenatida está confinado a reacciones adversas gastrointestinales tales como náuseas y vómitos, que pueden estar relacionadas con efectos centrales y periféricos tales como ralentización del vaciamiento gástrico. Sin embargo, los participantes están en ayunas y no reciben ninguna comida antes del final del pinzamiento, que reduce el riesgo. Similarmente, siguen otros efectos predominantes tales como inhibición de la secreción de glucagón y aumento de la saciedad, que no representan problemas ya que no se ha dado ninguna comida. Por tanto, la falta de efectos mediados por la liberación de insulina endógena evita reacciones adversas asociadas a liberación estimulada de insulina.
- 20 Lantus (insulina glargina) se ha comercializado desde junio de 2000 en Europa y desde mayo de 2001 en EE.UU. y otras partes del mundo y es una de las insulinas más ampliamente por pacientes con T1DM y T2DM. Según la ficha técnica, los TEAE de Lantus son hipoglucemia, reacción en el sitio de inyección y reacciones alérgicas de tipo inmediato. La insulina glargina indujo hipoglucemia grave a altas dosis en animales no diabéticos. Un riesgo global de hipoglucemia no está completamente excluido, pero puede controlarse mediante el diseño del pinzamiento de glucosa con monitorización continua de la glucosa como se ha planeado en este estudio.
- 25 Basándose en el diferente modo farmacológico de acciones (agonismo de GLP-1 frente a la acción de insulina), no se espera interacción relevante para la seguridad entre los compuestos en el marco del estudio clínico planeado.
- 30 Se ha evaluado un tratamiento paralelo combinado con lixisenatida e insulina glargina en dos otros estudios (Ejemplo 1 y Ejemplo 2) con un diseño de estudio similar y población del estudio. Ninguno de aquellos estudios proporcionó seguridad referente al tratamiento combinado de ambos fármacos.
- 35 En el Ejemplo 1 se compararon dos concentraciones de una disolución premezclada que contiene lixisenatida e insulina glargina (0,66 ó 0,25 µg de lixisenatida por 1 U de insulina glargina), administradas subcutáneamente como una única inyección, con una inyección simultánea separada de ambos fármacos en sujetos con diabetes tipo 1 (N=42). El diseño del estudio fue de grupos cruzados con dos tratamientos, que significa que cada sujeto recibió tratamiento de referencia y una de los dos premezclas.
- 40 En el Ejemplo 2 se compararon dos disoluciones de mezcla en el sitio que contienen lixisenatida e insulina glargina (100 µg/mL de lixisenatida + 100 ó 300 U/mL de insulina glargina), administradas subcutáneamente como una única inyección, con una inyección simultánea separada de ambos fármacos en sujetos con diabetes tipo 1 (N=26). El diseño del estudio fue de grupos cruzados con tres tratamientos, que significa que cada sujeto recibió tratamiento de referencia y ambas de las dos mezclas en el sitio.
- 45 Todos los tratamientos fueron bien tolerados y se consideraron seguros para la población del estudio en ambos estudios. La cefalea fue el AE más común, probablemente relacionado con el procedimiento con pinzamiento. Los AE específicos para fármaco fueron síntomas gastrointestinales ligados a lixisenatida.
- 50 El riesgo predominante para participantes es la pérdida del control de la glucosa en sangre mientras se prepara para los días del pinzamiento. Sin embargo, sujetos con diabetes mellitus tipo 1 dependen de la terapia de sustitución de insulina en bolo basal y se usan para adaptarse a variaciones en el estilo de vida y alimentos. Cambiar la pauta de tratamiento con insulina no es poco común para pacientes. Por tanto, aunque sea exigente, la autopreparación para el pinzamiento y el volver a la rutina diaria está muy controlado por sujetos dependientes de insulina.
- 55 Los riesgos asociados al procedimiento de pinzamiento están limitados al inconveniente de estar unido al entorno experimental durante más de un día. El acontecimiento adverso predominantemente informado es cefalea. Los participantes se hospitalizaron bajo una estrecha supervisión con control eficaz de la glucosa en sangre cuando recibieron la medicación del estudio. Por tanto, los riesgos asociados a la medicación y el sistema experimental.
- 60 El riesgo de desarrollar anticuerpos anti-lixisenatida se considera muy bajo en vista de la muy corta duración del
- 65

tratamiento. En un estudio previo (ACT6011), los anticuerpos no se detectaron al final de un periodo de dos semanas después de inyecciones repetidas. La formación de anticuerpo choca contra la exposición a lixisenatida, y por tanto, si se detecta en un sujeto durante el transcurso de este estudio, conducirá a exclusión del periodo de tratamiento respectivo para la evaluación PK de lixisenatida. Los sujetos se evaluarán tras el final del tratamiento para la aparición de anticuerpos anti-lixisenatida.

4.3 Fundamento de parámetros específicos

Farmacodinámica

La actividad farmacodinámica de insulina glargina se evaluará por la tecnología del pinzamiento euglucémico. Esta tecnología es el estándar de oro para evaluar el efecto de insulinas exógenas administradas sobre la eliminación de glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 1 y proporcionan resultados fidedignos y precisos.

Los parámetros específicos para la evaluación de la disposición de glucosa en entornos de pinzamiento euglucémico son los perfiles de tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal (GIR), GIR-ABC total (GIR-ABC₀₋₂₄) y los tiempos a un porcentaje administrado de GIR-ABC₀₋₂₄ tales como el tiempo al 50% de GIR-ABC₀₋₂₄.

Otros parámetros son la GIR normalizada al peso corporal suavizada máxima, GIR_{máx}, y el tiempo hasta GIR_{máx}, GIR-T_{máx}.

Seguridad

Los acontecimientos adversos considerados posiblemente relacionados con una reacción alérgica se documentarán en un formulario específico y serán revisados por un Comité de evaluación de reacciones alérgicas (ARAC) independiente basándose en la información disponible (véase 6.4.1).

Los anticuerpos anti-lixisenatida se evaluarán durante el estudio y una visita de seguimiento después del final del tratamiento y además 3 a 6 meses después de la visita después del estudio en el caso de resultado positivo.

Para sujetos que han recibido tratamiento con agonistas GLP-1 antes, los anticuerpos anti-lixisenatida se evaluarán en la visita de cribado.

Farmacocinética

Como para la lixisenatida, la ABC_{última} se prefiere la ABC como criterio de valoración primario ya que usando ABC existe el riesgo de exclusión de algunos valores de ABC si la porción extrapolada es superior al 30%.

Como para insulina glargina, la falta de concentración máxima pronunciada de insulina glargina debido a la naturaleza de liberación sostenida del producto da lugar a emplear en lugar de INS-T_{máx} el tiempo al 50% de INS-ABC (T50% INS-ABC₀₋₂₄) como medida para la localización del tiempo de la exposición al perfil de insulina glargina.

5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

5.1 PRIMARIOS

Para evaluar la biodisponibilidad relativa de una dosis única de insulina glargina y lixisenatida administradas subcutáneamente como mezcla en el sitio frente a inyecciones separadas e simultáneas de cada fármaco.

5.2 SECUNDARIOS

Para comparar la actividad de una dosis única de insulina glargina y lixisenatida administradas subcutáneamente como mezcla en el sitio frente a administradas por separado y simultáneamente de cada fármaco y para evaluar la seguridad y tolerabilidad de insulina glargina y lixisenatida administradas subcutáneamente como mezcla en el sitio.

6 DISEÑO DEL ESTUDIO

6.1 DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO

Estudio de fase I, de un único centro, de etiqueta abierta, aleatorizado, de grupos cruzados (2 tratamientos, 2 periodos de tratamiento y 2 secuencias), de control activo, con un periodo de lavado entre tratamientos (5-18 días, se prefieren 7 días) en sujetos masculinos y femeninos con diabetes tipo 1 mellitus que recibieron dosis únicas de lixisenatida e insulina glargina como

- inyecciones simultáneas separadas de insulina glargina (Lantus U100) y lixisenatida (100 µg/mL) en sitios periumbilicales opuestos (= Referencia R) y
- mezcla en el sitio de una premezcla de lixisenatida/insulina glargina (lixisenatida 800 µg/mL en Lantus® U100) diluida con insulina glargina (Lantus U100) en un sitio periumbilical (= Prueba T).

Los dos tratamientos R y T se administrarán a grupos cruzados en dos periodos de tratamiento (PE 1 y PE 2) con las dos secuencias R-T o T-R aleatoriamente asignadas a los sujetos.

Para evitar la interferencia de sujetos con tratamiento de insulina estándar con la medición del pinzamiento, los sujetos tienen que abstenerse del uso de insulinas basales y cambiar a insulinas de corta acción a partir de

- 48 horas antes de la dosificación en D1 de PE1 y PE2, si se trata de productos de insulina de acción prolongada, es decir, Lantus (insulina glargina), Levemir (detemir) o insulinas ultralentas,
- 24 horas antes de la dosificación en D1 de PE1 y PE2 si se trata de productos de insulina de acción intermedia, es decir, insulina NPH.

6.2 DURACIÓN DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

- Duración total del estudio para un sujeto: aproximadamente 1 mes (hasta 7 meses)
- Duración de cada parte del estudio para un sujeto:
 - Cribado: 3 a 28 días (D-28 a D-3)
 - Periodo 1: 2 días (1 estancia durante la noche)
 - Lavado: 5 - 18 días (preferentemente 7 días entre dosificaciones consecutivas)
 - Periodo 2: 2 días (1 estancia durante la noche)
 - Visita de fin de estudio (EOS): 1 día entre D5 y D9 de PE2
- Visita después del estudio (PSV): 4 a 6 semanas después de la última dosificación (prueba para anticuerpos anti-lixisenatida)
- Visita de seguimiento (FUV): 3-6 meses tras la visita después del estudio; sólo para sujetos que se probaron positivos para anticuerpos anti-lixisenatida en PSV.

6.3 ANÁLISIS PROVISIONAL

No se planeó análisis provisional.

6.4 COMITÉS DEL ESTUDIO

6.4.1 Comité de evaluación de reacciones alérgicas

Como la lixisenatida es un péptido que posiblemente puede generar reacciones alérgicas, se ha establecido un Comité de evaluación de reacciones alérgicas (ARAC). El ARAC es un comité de expertos en el campo de la alergia, independiente del esponsor y de los investigadores, implementado para evaluar reacciones alérgicas o reacciones similares a alérgicas que puede producirse durante el estudio. La misión del ARAC es adjudicar de un modo oportuno todos los acontecimientos alérgicos o alérgicos posibles.

Algunas veces pueden producirse reacciones transitorias en el sitio de inyección, de naturaleza irritante, que no requieren intervención y que son de significancia discutible. Estas reacciones no se considerarían que son reacciones alérgicas, pero tienen que documentarse como acontecimientos adversos. Prácticamente todos los síntomas enumerados en el CRF "Formulario complementario de reacciones alérgicas" son posibles reacciones adversas que pueden ser de naturaleza alérgica y que pueden necesitar ser tratadas según juicio médico, excluyendo otra etiología distinta de alergia.

Los acontecimientos adversos obviamente no son de origen alérgico (por ejemplo, reacciones en el sitio de inyección local) no deben registrarse en el Formulario complementario de reacciones alérgicas.

Podría considerarse que los acontecimientos adversos que pueden constituir una reacción alérgica (por ejemplo, picor generalizado, picor nasal, hinchamiento en el sitio de inyección, rubor, urticaria, hinchamiento en los labios, ojos, cara, lengua, manos, pies, nudo en la garganta, dificultad para tragar, ronquera, cambio en el tono de voz, incapacidad para hablar, sibilancias, opresión en el pecho, estridor, etc) se informan en el Formulario complementario de reacciones alérgicas.

El ARAC revisa los casos informados y determina la naturaleza del acontecimiento, confirma la naturaleza alérgica del diagnóstico alternativo basándose en la información informada por el investigador.

7. SELECCIÓN DE SUJETOS

Pueden enrolarse sujetos que cumplen los requisitos para el estudio basándose en los criterios de inclusión y exclusión criterios. Además de las reglas de inclusión, la información proporcionada en la Sección 10.3 y la Sección 10.5 (reglas de detención) debe considerarse a partir del cribado durante el final del estudio.

7.1 NÚMERO DE SUJETOS PLANEADO

Van a enrolarse al menos 22 sujetos para tener 18 sujetos masculinos y femeninos evaluables.

7.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Demografía

- I 01. Sujetos masculinos o femeninos, entre 18 y 65 años de edad, ambos incluidos, con diabetes mellitus tipo 1 durante más de un año como se define por la Asociación americana de la diabetes (Referencia 1)
- I 02. Dosis de insulina total de $< 1,2$ U/kg/día
- I 03. Peso corporal entre 50,0 kg y 95,0 kg, ambos incluidos, si es hombre, entre 50,0 kg y 85,0 kg ambos incluidos si es mujer, Índice de masa corporal entre $18,0$ y $30,0$ kg/m², ambos incluidos

Estado de salud

- I 04. Péptido C en suero negativo en ayunas ($< 0,3$ nmol/l)
- I 05. Glicohemoglobina (HbA1c) $\leq 9,0\%$
- I 06. Pauta de insulina estable durante al menos 2 meses antes del estudio (con respecto a la seguridad del sujeto y la integridad científica del estudio)
- I 07. Hallazgos normales en historia médica y ensayos físicos (sistema cardiovascular, pecho y pulmones, tiroides, abdomen, sistema nervioso, piel y mucosa, y sistema musculoesquelético), a menos que el investigador considere que alguna anomalía es clínicamente irrelevante y que no interfiere con la conducción del estudio (con respecto a la seguridad del sujeto e integridad científica del estudio)
- I 08. Constantes vitales normales después de 10 minutos de descanso en la posición supina: 95 mm de Hg $<$ tensión arterial sistólica < 140 mm de Hg; 45 mm de Hg $<$ tensión arterial diastólica < 90 mm de Hg; 45 lpm $<$ frecuencia cardíaca < 100 lpm
- I 09. ECG de 12 derivaciones estándar normal después de 10 minutos de descanso en la posición supina; 120 ms $<$ PQ < 220 ms, QRS < 120 ms, QTc ≤ 440 ms si es hombre, 450 ms si es mujer
- I 10. Parámetros de laboratorio en el transcurso de la normalidad (o umbral de cribado definido para el sitio del investigador), a menos que el investigador considere una anomalía que es clínicamente irrelevante para pacientes con diabetes; sin embargo, la creatinina en suero deberá estar estrictamente por debajo de la norma de laboratorio superior; enzimas hepáticas (AST, ALT) y la bilirrubina (a menos que el sujeto tenga síndrome de Gilbert documentado) no deberá estar por encima de 1,5 ULN

Sólo sujetos femeninos

- I 11. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas (posmenopáusicas de menos de dos años o no quirúrgicamente estériles durante más de 3 meses) deben tener una prueba de embarazo por β -HCG en suero negativa en el cribado y una prueba de embarazo por β -HCG en orina negativa en el Día 1 en PE1 y PE2 y deberán usar un procedimiento altamente eficaz de control de la natalidad, que se define como aquellos que producen una baja tasa de ineficacia (es decir, inferior al 1% por año) según la Nota para la orientación sobre estudios de seguridad no clínica para la conducción de ensayos clínicos humanos para productos farmacéuticos (CPMP/ICH/286/95, modificaciones). Durante todo el estudio, los sujetos femeninos con posibilidad de quedar embarazadas deberán usar dos procedimientos de anticoncepción independientes, por ejemplo, diafragma y preservativo recubierto de espermicida. El uso de un preservativo y cremas espermicidas no es suficientemente fidedigno.
- Para mujeres posmenopáusicas con presencia de menos de dos años de posmenopausia, y no quirúrgicamente estériles durante más de 3 meses, se determinará el estado hormonal (FSH > 30 UI/L, estradiol < 20 pg/ml)

Regulaciones

- I 12. Tener el consentimiento informado escrito dado antes de cualquier procedimiento relacionado con el estudio
- I 13. Cubierto por un sistema de seguro sanitario en el que, si aplica, y/o en cumplimiento de las recomendaciones de las leyes nacionales (alemanas) en vigor referentes a la investigación biomédica
- I 14. No estar bajo ninguna supervisión administrativa o legal

7.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Historia médica y estado clínico

- E 1. Cualquier historia o presencia de enfermedad cardiovascular clínicamente relevante, pulmonar, gastrointestinal, hepática, renal, metabólica (aparte de diabetes mellitus tipo 1), hematológica, neurológica, psiquiátrica, sistémica (que afecta al cuerpo en conjunto), ocular, ginecológica (si es una mujer) o infecciosa; cualquier enfermedad infecciosa aguda o signos de enfermedad aguda
- E 2. Más de un episodio de hipoglucemia grave con convulsión, coma o que requiere asistencia de otra persona durante los 6 meses previos
- E 3. Cefaleas graves frecuentes y / o migraña, náuseas recurrentes y / o vómitos (más de dos veces al mes)
- E 4. Pérdida de sangre (≥ 300 ml) en el transcurso de 3 meses antes de la inclusión
- E 5. Hipotensión sintomática (independientemente de la disminución de la tensión arterial), o hipotensión postural asintomática definida por una disminución en TAS igual a o mayor que 20 mm de Hg en el

- transcurso de tres minutos cuando se cambia de la posición supina a la posición de pie
- 5 E 6. Presencia o historia de una alergia a fármaco o enfermedad alérgica clínicamente significativo según el juicio del investigador
- E 7. Probabilidad de requerir tratamiento durante el periodo del estudio con fármacos no permitidos por el protocolo del estudio clínico
- E 8. Participación en un ensayo con cualquier fármaco en investigación durante los últimos tres meses
- E 9. Síntomas de una enfermedad clínicamente significativa en los 3 meses antes del estudio que, según la opinión del investigador, podría interferir con los fines del estudio
- 10 E 10. Presencia de fármaco o alcoholismo (consumo de alcohol > 40 gramos / día)
- E 11. Fumar más de 5 cigarros o equivalente por día, incapaz de abstenerse de fumar durante el estudio
- E 12. Consumo excesivo de bebidas con bases de xantina (> 4 copas o vasos / día)
- E 13. Si es mujer, embarazo (definido como prueba en sangre de β -HCG positiva), lactancia materna
- Sustancia interferente
- 15 E 14. Cualquier medicación (incluyendo hierba de san Juan) en el transcurso de 14 días antes de la inclusión, o en el transcurso de 5 veces la semivida de eliminación o semivida farmacodinámica de ese fármaco, sea cual sea el uso más largo y regular de cualquier medicación distinta de insulinas en el último mes antes del inicio del estudio con la excepción de hormonas tiroideas, fármacos hipolipemiantes y antihipertensores y, si es mujer, con la excepción de contracepción hormonal o terapia de reemplazo hormonal en la menopausia, cualquier vacunación en el transcurso de los últimos 28 días
- 20
- Condiciones generales
- E 15. Sujeto que, en el juicio del investigador, es probable que no cumpla durante el estudio, o incapaz de cooperar debido a un problema de lenguaje o pobre desarrollo mental
- 25 E 16. Sujeto en periodo de exclusión de un estudio previo según regulaciones aplicables
- E 17. Sujeto con el que no puede contactarse en caso de emergencia
- E 18. El sujeto es el investigador o cualquier subinvestigador, ayudante de investigación, farmacéutico, coordinador del estudio u otro personal del mismo, directamente implicado en la conducción del protocolo.
- 30 Estado biológico
- E 19. Reacción positiva a cualquiera de las siguientes pruebas: antígeno de superficie de la hepatitis B (Ag de HB), anticuerpos del núcleo anti-hepatitis B (Ab anti-HBc) si el compuesto tiene posibles actividades inmunitarias, virus anti-hepatitis C (anti-VHC2) anticuerpos, anticuerpos del virus antihumano de la inmunodeficiencia humana 1 y 2 (Ab anti-VIH1 y anti-VIH2)
- 35 E 20. Resulta positivo en la detección de fármaco en orina (anfetaminas / metanfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, cannabinoides, cocaína, opiáceos)
- E 21. Prueba de alcohol positiva
- Específico para el estudio
- 40 E 22. Sujetos dieron positivo para anticuerpos contra agonistas de GLP-1 (por ejemplo exenatida, lixisenatida) en el cribado
- E 23. Hipersensibilidad conocida a análogos de GLP-1 (por ejemplo, exenatida), insulina glargina y excipientes
- E 24. Historia de pancreatitis desconocida, pancreatitis crónica y/o pancreatectomía
- E 25. Gastroparesis conocida clínicamente relevante
- 45 E 26. Historia personal o historia familiar de cáncer medular tiroideo o una afección genética que predispone a cáncer de tiroides medular
- E 27. Cualquier historia o presencia de trombosis venosa profunda en las piernas o una aparición frecuente de trombosis venosa profunda en las piernas en parientes de 1º grado (padres, hermanos o hijos)
- 50 8 TRATAMIENTOS
- 8.1 PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN
- Lixisenatida (código de producto: AVE0010)
- La lixisenatida se usará como dos formulaciones diferentes:
- 55 - Disolución para inyección que contiene 800 µg/mL de lixisenatida en Lantus U100 (premezcla)
- Disolución para inyección que contiene 100 µg/mL de lixisenatida
- Dosis de lixisenatida: 20 µg
- Recipiente: cartuchos de vidrio de 3 mL
- Insulina glargina
- La insulina glargina se usará como dos formulaciones diferentes:
- 60 - Disolución de Lantus U100 para inyección que contiene 100 U/mL de insulina glargina (producto comercializado)
- Disolución para inyección que contiene 800 µg/mL de lixisenatida en Lantus U100 (premezcla)
- Dosis de insulina glargina: 0,6 U/kg
- Recipiente: cartuchos de vidrio de 3 mL
- 65
- Vía de administración: subcutáneamente

Condiciones: en ayunos

Duración del tratamiento: 1 día en cada periodo, dosis única

Inicio: 12:00 en el Día 1 (D1) en los periodos de tratamiento 1 y 2 (PT1/2)

Se proporcionarán tratamientos adicionales para el 100% de los sujetos incluidos

- 5 Los materiales que se dispensan deberán ser guardados por el investigador hasta la conciliación completamente documentada realizada con el esponsor al final del estudio. El investigador deberá esperar la autorización escrita del esponsor antes de proceder a su destrucción.

Preparación de las formulaciones

- 10 El presente estudio evaluará la biodisponibilidad relativa y la actividad de 0,6 U/kg de insulina glargina y 20 µg de lixisenatida administradas como dos tratamientos diferentes

Tabla 74 – Tratamientos

	Referencia (R)		Prueba (T)
	Inyecciones simultáneas separadas de insulina glargina (Lantus® U100) y lixisenatida (100 µg/mL) en sitios periumbilicales opuestos		Inyección de una mezcla en el sitio de insulina glargina (Lantus® U100) y lixisenatida (800 µg/mL en Lantus® U100) en un sitio periumbilical
Compuesto	Lixisenatida	Lantus U100	Lixisenatida Lantus U100
Dosis	20 µg	0,6 U/kg	20 µg 0,6 U/kg
Forma	Disolución para inyección que contiene 100 µg/mL de lixisenatida ^a	Disolución para inyección que contiene 100 U/mL de insulina glargina ^b	Lixisenatida mezclada en el sitio ^d e insulina glargina usando una premezcla ^c (800 µg/mL de lixisenatida en Lantus U100) diluida en Lantus U100

^a Se proporcionará disolución de Lixisenatida (100 µg/mL) para inyección por Sanofi-Aventis

^b La disolución de Lantus U100 para inyección está comercialmente disponible y se comprará a través de la CRO

^c La disolución de premezcla (800 µg/mL de lixisenatida en Lantus U100) será proporcionada por Sanofi-Aventis

^d La mezcla en el sitio que consiste en un volumen fijo de la disolución de premezcla de insulina glargina/lixisenatida diluida con un volumen variable de Lantus U100 se preparará por la CRO

- 15 Como la dosis de insulina glargina individual se determina por el peso corporal, mientras que la dosis de lixisenatida es fija, para la mezcla en el sitio (prueba, disolución de premezcla de lixisenatida/insulina glargina diluida en Lantus U100), un volumen fijo de la premezcla se diluirá con un volumen variable de disolución de Lantus U100, dependiendo del peso corporal del sujeto.

20 Tabla 75 – Dosificación y preparación de la mezcla en el sitio

Peso (kg)	Dosis de Lantus (U)	Volumen de Lantus U100 (µL)	Volumen de premezcla ^a de lixisenatida (µL)	Volumen de mezcla en el sitio (µL) ^b	Conc. de lixisenatida (µg/U)	Conc. de lixisenatida (µg/mL)
50	30	275	25	300	0,67	66,67
55	33	305	25	330	0,61	60,6
60	36	335	25	360	0,56	55,56
65	39	365	25	390	0,51	51,28
70	42	395	25	420	0,48	47,62
75	45	425	25	450	0,44	44,44
80	48	455	25	480	0,42	41,67
85	51	485	25	510	0,39	39,22
90	54	515	25	540	0,37	37,04
95	57	545	25	570	0,35	35,09
100	60	575	25	600	0,33	33,33

^e Lixisenatida 800 µg/mL en Lantus U100. Mezcla en el sitio = 25 µL de premezcla (lixisenatida 800 µg/mL en Lantus U100) + Lantus U100 [(6 µL*kg de peso corporal) - 25 µL]

- 25 Para la mezcla en el sitio, la disolución de premezcla (lixisenatida 800 µg/mL en Lantus U100) se proporcionará por Sanofi-aventis y los cartuchos de Lantus U100 se comprarán a través de la CRO. Las disoluciones de mezcla en el sitio individuales finales deberán prepararse por la CRO (Profil, Neuss), según el manual de farmacia en el día de la dosificación. Profil posee una licencia para fabricar el PI según la ley nacional. Para la mezcla en el sitio habrá un vial por sujeto.

Para la preparación de dosis individuales de la mezcla en el sitio se preparará una disolución que contiene 4 veces el volumen calculado según el manual de farmacia con el fin de garantizar una suficiente precisión de dosis:

Se sacarán $[(24 \text{ (}\mu\text{L/kg)}) \times \text{peso corporal (kg)}] - 100 \text{ }\mu\text{L}$ de Lantus® U100 +

100 μL de premezcla (lixisenatida 800 $\mu\text{g/mL}$ en Lantus® U100)

y se transferirán a un vial de vidrio estéril mediante jeringuillas.

La premezcla (lixisenatida en Lantus® U100) se añadirá a Lantus® U100 para evitar la adhesión de la lixisenatida. La mezcla se agita para establecer una disolución homogénea antes de sacar el volumen de dosificación individual $[6 \text{ (}\mu\text{L/kg)} \times \text{peso corporal (kg)}]$ para inyección.

Dosificación

Éste es un estudio de dosis única con en total 2 administraciones de medicación del estudio que comprende en total 3 inyecciones, de forma que los sujetos se expondrán a tratamiento 2 veces. Los sujetos se aleatorizarán (1:1) a secuencias R T, T R de forma que cada sujeto reciba el tratamiento de referencia (R, inyección simultánea separada) y el tratamiento de prueba (T, mezcla en el sitio).

Las inyecciones se administrarán a la izquierda o a la derecha del ombligo, usándose ambos sitios para inyecciones simultáneas separadas. Un periodo de lavado de 5 a 18 días separará días de dosificación consecutivos, la preferencia serán 7 días (7 días entre dosificaciones consecutivas). La duración del periodo de lavado puede variar individualmente permitiendo que se ajuste a las necesidades de tanto el participante como el investigador. Por experiencia, 5 días comprenden un periodo mínimo para la recuperación que permite 1 pinzamiento por semana para un participante, mientras que 18 días representan una pausa de 3 semanas entre días de dosificación, permitiendo a los sujetos la libertad de satisfacer obligaciones no relacionadas con el estudio, si son inevitables.

Sujetos bajo condiciones en ayunas recibirán inyecciones s.c. únicas de 0,6 U/kg de Lantus y 20 μg de lixisenatida por separado simultáneamente como medicación de referencia R en sitios periumbilicales opuestos en el transcurso de 1 minuto, o una inyección de una formulación de mezcla en el sitio como medicaciones de prueba T en un sitio periumbilical.

La hora para la administración es a aproximadamente las 12:00 h en el Día 1 en los periodos de tratamiento 1 y 2.

La administración del PI puede posponerse durante hasta 2 h en el caso de que el nivel de glucosa diana no se haya alcanzado 4 horas después del inicio de la fase de ejecución (prepinzamiento).

Si el nivel de glucosa diana no puede establecerse en el transcurso de 6 horas después del inicio de la fase de ejecución, la visita se terminará y el sujeto puede programarse para una nueva visita de dosificación 1 - 7 días después.

Cálculo de la dosis de PI (insulina glargina)

Para calcular la cantidad de Lantus administrada para cada sujeto (0,6 U/kg), el peso corporal (en kg) se determinará con una cifra decimal y la cantidad de insulina calculada se redondeará por arriba o por abajo a números enteros como se muestra en los siguientes ejemplos:

un sujeto con un peso corporal de 75,3 kg recibirá 45 U de insulina ($75,3 \times 0,6 = 45,18$ que se redondea por abajo a 45);

un sujeto con un peso corporal de 74,4 kg recibirá 45 U de insulina ($74,4 \times 0,6 = 44,64$, que se redondea a 45).

El peso corporal registrado durante PE1 D1 se usará para el cálculo de medicación de la dosis del estudio para todos los periodos de tratamiento. La dosis de medicación del estudio no cambiará si cambia el peso de un sujeto menos de o igual a 2 kg entre PE 1 y PE2. Si el peso corporal de un sujeto cambia más de 2 kg entre PE 1 y PE2, la dosis de medicación del estudio se recalculará basándose en el peso en PE2/D1.

8.2 JERINGUILLAS Y AGUJAS

Las siguiente jeringuillas con agujas unidad se usarán para administrar el IP: Becton Dickinson, Ref 305502, dimensiones: 1 ML 27 G 3/8 0,40x10. Las jeringuillas serán suministradas por el investigador.

8.3 OTROS PRODUCTOS

Otros productos usados durante el procedimiento de pinzamiento se describen en

Tabla 76 – Preparación de infusión

Código de fármaco	INN	Formulación	Fabricante	Dosis/vía de administración
Glucosa	Glucosa	Disolución al 20 % para infusión	Certificado, seleccionado por PROFIL	Infusión iv
Heparina Intramed	sódica Heparina	Vial que contiene 5 mL de disolución	Certificado, seleccionado por	Infusión iv

Código de fármaco	INN	Formulación	Fabricante	Dosis/vía de administración
Cloruro sódico al 0,9 %	Cloruro sódico	(5000 UI/mL) Disolución	PROFIL Certificado, seleccionado por PROFIL	Infusión iv
Apidra	Insulina glulisina	100 U/mL inyección	para Sanofi-aventis	Infusión iv

El investigador proporcionará la disolución de glucosa, la disolución de cloruro sódico y la heparina.

5 Disolución de glucosa: la disolución de glucosa al 20% se infundirá con el Biostator para mantener la glucosa en sangre de sujetos individuales al nivel diana determinado. Una segunda bomba de infusión (parte del Biostator) administrará disolución de cloruro sódico al 0,9 % para mantener la línea patente. En el caso de la cantidad de disolución de glucosa al 20% necesaria supere la capacidad de infusión del Biostator, se engranará una segunda bomba de infusión de glucosa.

10 Las bombas se validan una vez al año y los documentos de validación se guardan en un archivo central en el sitio.

Heparina: se infundirá una disolución de heparina de baja dosis (10.000 unidades de heparina/100 mL de solución salina) mediante un catéter de doble luz. La disolución de heparina se recogerá junto con la sangre usada para la medición de la glucosa en sangre en el Biostator en la otra luz del catéter y tiene como objetivo evitar la coagulación de la sangre en el sistema.

15 Insulina glulisina: se administrarán 15 U Apidra [100 U/mL] a 49 mL de solución salina, a la que 1 mL de la propia sangre del sujeto se añade para evitar adhesión, producir una concentración de 0,3 U/mL, que se infundirá a una tasa individual para lograr euglucemia.

20 8.4 DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS DE CEGADO
No procede.

25 8.5 MÉTODO DE ASIGNACIÓN DE SUJETOS AL GRUPO DE TRATAMIENTO
Los PI se administrarán según el protocolo del estudio clínico sólo a sujetos que han dado el consentimiento informado escrito.

30 Los sujetos que cumplen todos los criterios de inclusión/exclusión serán asignados a un número de sujetos en aumento según el orden cronológico de inclusión en la mañana del D1. El número de sujeto de 9 dígitos que consiste en 3 componentes (276 001 001, 276 001 002, 276 001 003, etc.), del que los 3 primeros dígitos (276) son el número de país, los 3 dígitos del medio son el número de sitio y los e últimos dígitos son el número en aumento de sujetos dentro del sitio. El número de sujeto permanece invariable y permite que el sujeto se identifique durante el estudio completo.

35 La administración del PI será según la aleatorización en la secuencia de tratamiento.

Se genera la lista de número del kit de tratamiento aleatorizado. A los sujetos que cumplen todos los criterios de inclusión/exclusión se les asignará un número de tratamiento en un orden previamente planeado siguiendo una lista de números del kit de tratamiento aleatorizado:

- 40 • El siguiente sujeto elegible siempre recibirá el siguiente número de tratamiento según la lista de aleatorización
- Sujetos adicionales tendrán un número de identificación diferente (es decir, 500 + el número del sujeto que se retiró del estudio). Cada sujeto recibirá el mismo tratamiento y secuencia de tratamiento que el sujeto que se retiró del ensayo
- 45 • Cribados de sujetos suspensos: por ejemplo, 901, 902 (que va registrarse en el CRF sólo en el caso de que el AE se produzca durante el periodo de cribado después de firmar el consentimiento informado)

Los sujetos sacados del estudio conservan su número de sujeto y su número de tratamiento, si ya lo tienen asignado. A los nuevos sujetos siempre tiene que repartírseles un nuevo número de sujeto y, si aplica, un nuevo número de tratamiento.

50 Notas: la aleatorización de un sujeto se producirá después de la confirmación del investigador de la elegibilidad de sujetos para este estudio. Los parámetros de referencia serán los parámetros disponibles los más próximos antes de la aleatorización.

55 8.6 ENVASADO Y ETIQUETADO
El PI se proporcionará en cartuchos de 3 mL (disolución de premezcla de lixisenatida/Lantus y disolución de lixisenatida 100 µg/mL). Se juntarán 10 cartuchos de lixisenatida de 100 µg/mL en una capa de reagrupación. Los 10 cartuchos de premezcla de Lantus y lixisenatida 100 µg/mL se juntarán en una caja de reagrupación. El número

respectivo de PI se envasará bajo la responsabilidad de Sanofi-Aventis según buenas prácticas de fabricación y requisito de regulación local y se proporcionará a la CRO. El contenido del etiquetado es según las especificaciones y requisitos de regulación local. Lantus U100 está comercialmente disponible y será pedido por la CRO. La mezcla en el sitio se preparará y se etiquetará por la CRO en el día de la dosificación.

8.7 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Todos los PI se almacenarán en una habitación cerrada con llave apropiada bajo la responsabilidad del investigador, y sólo debe ser accesible a personal autorizado. El PI tiene que almacenarse a +2°C a +8°C, protegerse de la luz y no debe congelarse.

8.8 ACCESO AL CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN DURANTE EL ESTUDIO

No procede.

8.9 RESPONSABILIDADES

El investigador, el farmacéutico de la clínica u otro personal permitido para almacenar y dispensar PI será responsable de asegurar que el PI usado en el estudio se mantiene con seguridad como se especifica por el esponsor y según los requisitos de regulación aplicables.

El farmacéutico de la clínica en la CRO (Profil) es responsable de la fabricación de la mezcla en la disolución de mezcla en el sitio para inyección (véase la Tabla 75) según el procedimiento descrito en el protocolo del ensayo clínico y el manual de farmacia. Profil es además responsable de solicitar y mantener durante el transcurso del estudio una licencia de fabricación según la ley nacional, y de cumplir todos los requisitos necesarios para la fabricación del PI.

Todos los PI deberán dispensarse según el protocolo del ensayo clínico y la prescripción del investigador y es la responsabilidad del investigador garantizar que se mantiene un registro preciso del PI expedido y devuelto.

8.10 RECUPERACIÓN DE TRATAMIENTOS Y/O DESTRUCCIÓN

Se establecerá un diario de tratamiento detallado del PI devuelto o destruido con el investigador (o el farmacéutico) y refrendado por el investigador y el equipo de monitorización.

8.11 TRATAMIENTO CONCOMITANTE

El uso de medicación concomitante no está permitido después del cribado y la firma del formulario de consentimiento informado hasta el EOS con la excepción de fármacos mencionados bajo los Criterios de exclusión 0 (Sección 7.3).

Los participantes tendrán que abstenerse de usar insulinas basales y cambiar a insulinas de corta acción a partir de

- 48 horas antes de la dosificación en D1 de PE1 y PE2, si se trata de productos de insulina de acción prolongada, es decir, Lantus (insulina glargina), Levemir (detemir) o insulinas ultralentas,
- 24 horas antes de la dosificación en D1 de PE1 y PE2 si se trata de productos de insulina de acción intermedia, es decir, insulina NPH.

Después, los niveles de glucosa en sangre se controlarán únicamente por la inyección subcutánea de la insulina usual de acción corta prescrita por el médico práctico del sujeto. La última inyección subcutánea de insulina de acción corta será no después de 9 horas antes la administración del fármaco del estudio. Los sujetos en la terapia con bomba pueden permanecer en la tasa de infusión basal hasta las 06:00 en el D1.

Para acontecimientos adversos sintomáticos que no están poniendo en peligro la seguridad de los sujetos (por ejemplo, cefalea), la medicación concomitante deberá reservarse para acontecimientos adversos de intensidad grave o de intensidad moderada que persistan durante una larga duración. En particular, el uso de acetaminofeno/paracetamol está prohibido si hay un riesgo conocido de hepatotoxicidad, o tan pronto como se produzcan anomalías de enzimas del hígado.

Sin embargo, si por cualquier razón se requiere un tratamiento específico, debe mantenerse un registro preciso en la forma de registro apropiada, que incluye el nombre de la medicación (denominación común internacional), dosificación diaria y duración para tal uso. El esponsor deberá ser informado en el transcurso de 48 h mediante e-mail o fax, con la excepción de tratamiento de cefalea.

Para tratamientos orales que dependen de concentraciones umbral para la eficacia tales como anticonceptivos (píldora), los pacientes deberán ser informado para que tomen esos tratamientos al menos 1 hora antes de la inyección del producto en investigación o aproximadamente 11 horas después de la inyección del producto en investigación.

El tratamiento de reacciones posiblemente alérgicas será conforme a las recomendaciones como se publicaron en cualquier sitio (referencia 2). Dependiendo de la gravedad de la reacción alérgica puede considerarse el tratamiento de con antihistamínicos, corticosteroides y epinefrina.

Los sujetos no tomarán ninguna medicación de no ensayo que interferirá con el control metabólico o la sensibilidad a

insulina de sujetos durante todo el estudio y en las dos semanas antes el estudio.

8.12 RECuento Y CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

• Cumplimiento de PI:

- 5 - El PI se administrará bajo supervisión médica directa, y el investigador o su delegado(a) completará un registro apropiado
- La ingestión de PI se confirmará por resultados de ensayo de fármaco en plasma/suero medibles

• Recuento de PI:

- 10 - El investigador cuenta el número de cartuchos y viales que quedan en los envases devueltos, luego lo cumplimenta en el formulario del diario de tratamiento
- El investigador registra la información de dosificación en la(s) página(s) apropiada(s) del cuaderno de recogida de datos (CRF)
- 15 - Entonces, el equipo de monitorización responsable del estudio comprueba los datos de los CRF comparándolos con el PI y formas de recuento apropiadas

Los cartuchos y los viales usados deberán ser guardados por el investigador hasta la conciliación completamente documentada con el esponsor al final del estudio.

9 EVALUACIÓN DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

20 El presente estudio se diseña para evaluar la biodisponibilidad relativa (exposición) y la actividad (disposición de glucosa), además de la seguridad y la tolerabilidad clínica y biológica de 0,6 U/kg de insulina glargina y 20 µg de lixisenatida administradas como mezcla en el sitio de lixisenatida (800 µg/mL de lixisenatida en Lantus® U100 diluida en Lantus® U100) en comparación con lixisenatida (100 µg/mL) y Lantus® U100 administradas simultáneamente por separado en un entorno de pinzamiento euglucémico en sujetos con diabetes mellitus tipo 1.

9.1 FARMACODINÁMICA

9.1.1 Pinzamiento euglucémico

30 El efecto farmacodinámico de la insulina glargina, principalmente la duración de la acción de la insulina, se evaluarán por la técnica de pinzamiento euglucémico.

35 Durante el pinzamiento euglucémico, la concentración de glucosa en sangre, la tasa de infusión de glucosa (GIR) y la cantidad necesaria para mantener la concentración de glucosa en sangre de un sujeto a su nivel diana se medirán y se registrarán continuamente el dispositivo Biostator™ (sistema de monitorización continua de glucosa, Life Sciences Instruments, Elkhart, IN, EE.UU.).

40 La cantidad de glucosa requerida es una medida de la captación de glucosa mediada por insulina en tejidos (actividad de eliminación de glucosa o de reducción de glucosa). El Biostator™ determina los niveles de glucosa en sangre en intervalos de 1 min y ajusta la tasa de infusión de glucosa en respuesta a cambios de glucosa en sangre usando un algoritmo predefinido.

Durante el pinzamiento se monitorizarán continuamente la concentración de glucosa en sangre venosa arterializada, que refleja el aporte para la utilización de glucosa total de todos los tejidos, además de tasas de infusión de glucosa.

45 Se tomarán muestras de sangre venosa para la determinación de la concentración de lixisenatida e insulina glargina en plasma.

Procedimiento de pinzamiento

50 Para evitar la interferencia de sujetos con tratamiento de insulina estándar con la medición del pinzamiento, los sujetos tienen que abstenerse del uso de insulinas basales y cambiar a insulinas de corta acción a partir de

- 48 horas antes de la dosificación en D1 de PE1 y PE2, si se trata de productos de insulina de acción prolongada, es decir, Lantus (insulina glargina), Levemir (detemir) o insulinas ultralentas,
- 24 horas antes de la dosificación en D1 de PE1 y PE2 si se trata de productos de insulina de acción intermedia, es decir, insulina NPH.

60 Después, los niveles de glucosa en sangre se controlarán únicamente por la inyección subcutánea de la insulina usual de acción corta prescrita por el médico práctico del sujeto. La última inyección subcutánea de insulina de acción corta será no después de 9 horas antes la administración del PI. Los sujetos en la terapia con bomba pueden permanecer en la tasa de infusión basal hasta las 06:00 en el D1.

65 Durante los periodos de tratamiento 1 y 2 (PT 1, PT2), los sujetos son ingresados en la clínica en la mañana del D1 después de un ayuno durante la noche de al menos 10 h. En la mañana del Día 1, el procedimiento de prepinzamiento empieza y los sujetos se conectan al Biostator. La concentración de glucosa en sangre se ajusta a 4,4 – 6,6 mmol/L (80 – 120 mg/dL) y se mantiene dentro de estos límites mediante administraciones de bolo iv de un análogo de insulina de acción rápida (por ejemplo, insulina glulisina) y posteriores infusiones individuales, con

infusión de glucosa si se necesita. La duración del prepinzamiento es 4 horas (aproximadamente 08:00 hasta 12:00).

La glucosa en sangre del sujeto debe ajustarse 60 min antes de la administración de la medicación del estudio a aproximadamente 5,5 mmol/L (100 mg/dL), que va a mantenerse continuamente mediante infusión iv de disolución de glucosa hasta el final del prepinzamiento. La infusión de insulina va a interrumpirse inmediatamente antes de la administración de la medicación del estudio.

En el momento de tiempo 0 (T0 en D1 en PT1 y PT2, aproximadamente 12:00), los sujetos recibirán medicación de referencia o de prueba (R, T, véase la Tabla 74) como se asignó por la aleatorización. Las inyecciones se administrarán a la izquierda o a la derecha del ombligo, usándose ambos sitios para inyecciones simultáneas separadas.

La administración del PI puede posponerse durante hasta 2 h en el caso de que el nivel de glucosa diana no se haya alcanzado 4 horas después del inicio de la fase de ejecución (prepinzamiento). Si el nivel de glucosa diana no puede establecerse en el transcurso de 6 horas después del inicio de la fase de ejecución, la visita se terminará y el sujeto puede programarse para una nueva visita de dosificación 1 - 7 días después.

El objetivo de cualquier complementación de insulina basal es añadir a o incluso sustituir la secreción de insulina endógena entre comidas. En sujetos sin secreción de insulina endógena, como los invitados a participar en este estudio, la insulina exógena deberá proporcionar justamente la cantidad de insulina requerida para disponer de la producción de glucosa hepática. Si se iguala perfectamente, no existe necesidad de glucosa adicional para compensar el exceso de insulina. La tasa de infusión de glucosa resultante se aproxima a cero. Una vez cesa la acción de la insulina acción, la concentración de glucosa en sangre aumenta. Los tiempos hasta la aparición de la subida y a los tiempos de concentraciones de glucosa en sangre que superan los umbrales predefinidos pueden ser leídos por el Biostatator.

Se espera que la dosis seleccionada de 0,6 U/kg esté por encima de la necesidad basal promedio que a su vez producirá alguna demanda de glucosa reflejada en una GIR considerable hasta e incluso más allá de 24 h.

El parámetro correspondiente indicativo del rendimiento del pinzamiento, es decir, la precisión para mantener glucosa en sangre al nivel de referencia, es la variabilidad de la glucosa en sangre con respecto al periodo de pinzamiento. Una medida para la variabilidad de la glucosa en sangre es el coeficiente de variación (% de CV) por pinzamiento individual.

Un coeficiente bajo de variación en glucosa en sangre durante 24 h es el requisito previo para evaluar apropiadamente el efecto de la insulina en los entonos del pinzamiento.

El periodo de pinzamiento no deberá superarse 24 h después de la inyección de la medicación del estudio, el final predefinido del pinzamiento. Los sujetos deben continuar ayunando durante todo el periodo del pinzamiento de glucosa (prepinzamiento y pinzamiento), mientras que tienen acceso a voluntad a agua.

En el caso de que la glucosa en sangre pase 11,1 mmol/L (200 mg/dL) antes de 24 h durante 30 minutos después de cesar la infusión de glucosa y el investigador confirme que se ha excluido cualquier posible error que conduzca a falsos niveles de glucosa en sangre por encima de 11,1 mmol/L (200 mg/dL), el análogo de insulina de rápida acción (por ejemplo insulina glulisina) usado en el tiempo de administración previo al PI del pinzamiento se administrará para prolongar el periodo de observación a 24 h para el muestreo farmacocinético de sangre. En ese caso, el sponsor tiene que ser informado.

Los sujetos se desconectarán del entorno del pinzamiento cuando la glucosa en sangre esté bien en el transcurso del intervalo isoglucémico.

Los participantes resumirán su medicación del estudio previo en el día de alta a PE1 a PE2, es decir, Día 2. El periodo de observación de TEAE será desde la dosificación en el Día 1 hasta 72 horas después, en PE1 a PE2.

El efecto de los PI debe durar aproximadamente 24 h, que es por lo que los participantes se confinarán al instituto durante 2 días.

Un de lavado de 5 a 18 días separará días del periodo de pinzamiento consecutivos, la preferencia será 7 días (7 días entre dosificaciones consecutivas). La duración del periodo de lavado puede variar individualmente permitiendo que se ajuste a las necesidades de tanto el participante como el investigador. Por experiencia, 5 días comprenden un periodo mínimo para la recuperación que permite 1 pinzamiento por semana para un participante, mientras que 18 días representan una pausa de 3 semanas entre días de dosificación, permitiendo a los sujetos la libertad de satisfacer obligaciones no relacionadas con el estudio, si son inevitables.

El cribado y D1 de PE1 no deben separarse más de 28 días, mientras que el EOS debe producirse no antes de D5 de PE2, o no después de D9 de PE2, respectivamente.

9.1.2 Tiempos de muestreo farmacodinámico

Continuamente va a sacarse sangre venosa arterializada a una tasa de 2 mL/h para la determinación de la concentración arterial de glucosa en sangre cada minuto a partir de 4 horas (máximo 6 horas) antes de la administración del PI (prepinzamiento) hasta 24 h después de la medicación (pinzamiento).

Las muestras de sangre venosa arterializada (0,2 mL) para la calibración simultánea de Biostator, que es un requisito técnico, se recogerán al menos en intervalos de 30 minutos después de la conexión al Biostator hasta 24 horas después de la medicación.

9.1.3 Número de muestras farmacodinámicas

La glucosa en sangre se medirá continuamente durante el procedimiento de pinzamiento. Además, para la calibración del Biostator se recogerán 52 muestras por sujeto y periodo de tratamiento. En total se recogerán 52*2*22 muestras o 2288 muestras (véase la siguiente tabla).

Tabla 77 - Número de muestras de sangre y alícuotas por sujeto

Periodos	Glucosa ^a	Glucosa ^b
PE1	Continuamente	52
PE2	Continuamente	52
Total número de muestras por sujeto	Continuamente	104
Total número de muestras ^c	Continuamente	2288

^a monitorización continua de glucosa a 2 ml/h durante un máximo de 30 h
^b calibración
^c suponiendo que 22 sujetos completaron el estudio; el número podría ser más pequeño debido a abandonos

9.1.4 Procedimiento de manipulación PD

Tabla 78 – Procedimientos de manipulación de muestras

Analito	Glucosa
Volumen de la muestra de sangre	200 µl
Procedimientos de manipulación	La sangre va a llenarse en capilar y luego en la cubeta de muestra para el análisis inmediato

9.1.5 Parámetros PD

Se calculará el área bajo la GIR normalizada al peso corporal en el transcurso de 24 h (GIR-ABC₀₋₂₄) y el tiempo al 50% de el GIR-ABC total en el transcurso de 24 h (T50%-GIR-ABC₀₋₂₄). Además, se evaluarán la GIR máxima (GIR_{máx}) y el tiempo hasta GIR_{máx}, GIR-T_{máx}.

Se derivarán otros parámetros complementarios según convenga.

9.2 SEGURIDAD

9.2.1 Características demográficas de referencia

Las características demográficas de referencia consistirán en:

- Edad (años)
- Peso corporal (kg)
- Altura (cm)
- Índice de masa corporal (IMC) (kg/m²)

9.2.2 Evaluación de la seguridad en el nivel inicial y durante el estudio

- Examen físico en el cribado: sistema cardiovascular, pecho y pulmones, tiroides, abdomen, sistema nervioso, piel y mucosa, y sistema musculoesquelético e historia médica y quirúrgica relevante, historia de diabetes (diagnóstico de diabetes, aparición de tratamiento con insulina, complicaciones tardías); sólo van a documentarse los hallazgos relevantes para el estudio, estado de tabaquismo pasado presente
- Examen físico en la predosis y durante el estudio: sistema cardiovascular, abdomen y pulmones; sólo van a documentarse los hallazgos relevantes para el estudio
- Temperatura corporal (auditiva)
- Constantes vitales: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial sistólica y diastólica medida después de 10 minutos en posición de descanso supina, frecuencia cardíaca y tensión arterial sistólica y diastólica también después de 3 minutos en posición de pie (excepto para mediciones sin programar cuando se conectaron al Biostator)
- Pruebas de laboratorio (en condiciones en ayunas para muestras de sangre):
- Hematología: cifra de glóbulos rojos (RBC), hematocrito (Hct), hemoglobina (Hb), cifra de glóbulos blancos (WBC) con diferencial (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos), plaquetas, INR y aPTT
- Bioquímica:

- Electrolitos en plasma: sodio, potasio, bicarbonato, cloruro, calcio
- Función hepática: AST, ALT, fosfatasa alcalina, gamma-glutamyl-transferasa (γGT), bilirrubina total y conjugada
- Función renal: creatinina, BUN
- 5 - Metabolismo: Glucosa, albúmina, proteínas totales, colesterol total, triglicéridos, HbA1c (en el cribado, D1 PE1 y EOS), LDH, amilasa, lipasa
- Posible toxicidad muscular: creatinina-fosfocinasa (CPK)
- Serología: antígeno de la hepatitis B (Ag de HB), anticuerpos del núcleo anti-hepatitis B (Ab anti-HBc), anticuerpos anti-hepatitis C (anti-VHC2), anticuerpos anti-VIH1 y anti-VIH2
- 10 • Muestra de sangre archivística: se recogerá una muestra de sangre de 15 ml en un tubo seco de tapón rojo, se centrifugará a aproximadamente 1500 g durante 10 minutos a 4°C; entonces el suero se transferirá a tres tubos de almacenamiento que se tapanán inmediatamente y se congelarán en un posición vertical a -20°C. Esta muestra se usará si se produce cualquier asunto de seguridad inesperado para garantizar que un valor de referencia de prefármaco está disponible para parámetros previamente no evaluados (por ejemplo, serología).
- 15 Si esta muestra no se usa, el investigador la destruirá después de la autorización del esponsor
- Análisis de orina: proteínas, glucosa, sangre, cuerpos de cetona, pH
 - Cualitativo: va a realizarse una tira reactiva en un espécimen recientemente secretado para la detección cualitativa usando una tira reactiva;
 - Cuantitativo: se requerirá una medición cuantitativa para el recuento de glucosa, proteína, eritrocitos y leucocitos en el supuesto caso de que la prueba de la muestra de orina sea positiva para cualquiera de los parámetros anteriores mediante tira reactiva de orina (por ejemplo, para confirmar cualquier parámetro positivo de la tira reactiva mediante una medición cuantitativa).
- 20 • Detección de fármaco en orina: anfetaminas/metanfetaminas, barbitúricos, benzodiazepinas, cannabinoides, cocaína, opiáceos
- 25 • Prueba de alcoholemia
- Prueba de embarazo/hormonas (si es mujer): β-HCG en plasma en el cribado, en β-HCG de orina de PE1 y PE2 sólo; FSH/estradiol plasma si es posmenopáusica menos de 2 años de 2 años y sólo en el cribado
- Acontecimientos adversos: espontáneamente informados por el sujeto u observados por el investigador. Como la lixisenatida puede producir náuseas y vómitos, se prestará particular atención a síntomas gastrointestinales
- 30 • Telemetría por ECG (derivación única)
- ECG de 12 derivaciones (automático)
- Anticuerpos anti-lixisenatida: los anticuerpos anti-lixisenatida se determinarán en el nivel inicial de cada periodo de ensayo (D1), y se sacará una muestra de sangre final después de 4-6 semanas adicionales en la visita después del estudio (PSV). Si un sujeto da positivo para anticuerpos anti-lixisenatida durante la visita después del estudio, se tomará una muestra de seguimiento en el transcurso de un periodo de 3 a 6 meses después de la visita después del estudio. Para sujetos que han recibido tratamiento con agonistas de GLP-1 antes, la prueba con anticuerpos anti-lixisenatida se realizará en la visita de cribado
- 35 • Las muestras de sangre para pruebas de laboratorio deberán tomarse bajo condiciones en ayunas.
- 40 Metodología de ECG
Telemetría por ECG
 - La telemetría por ECG se monitorizará continuamente por el personal médico. Todos los acontecimientos arrítmicos se documentarán mediante impresión y se incluirán en el CRF del sujeto. Esta documentación debe permitir el diagnóstico del acontecimiento, el tiempo de manifestación y la duración, y será firmado por el investigador o delegado. Los registros de telemetría por ECG deben mantenerse para un posible reanálisis teniendo en cuenta la exposición del producto en investigación.
- 45 ECG de doce derivaciones
 - Los ECG de doce derivaciones se registrarán después de al menos 10 minutos en posición supina usando un dispositivo electrocardiográfico (MAC 5500). Los electrodos se colocarán en el mismo sitio para cada registro de ECG durante todo el estudio (los sitios de unión de las derivaciones se marcarán con un bolígrafo indeleble).
 - Los ECG siempre deben registrarse antes del muestreo PK (si se realiza). Las muestras PK necesitan sacarse tan pronto como sea posible (en el transcurso de 15 minutos) después del ECG.
 - Cada ECG consiste en un registro de 10 segundo de las 12 derivaciones simultáneamente, que conducen a:
 - 50 - una única impresión de ECG de 12 derivaciones (25 mm/s, 10mm/mV) con FC, PR, QRS, QT, QTc evaluación automática de la corrección que incluye fecha, tiempo, iniciales y número del sujeto, firma del investigador, y al menos 3 complejos para cada derivación. Se registrarán la opinión médica del investigador y los valores automáticos en el CRF. Esta impresión se conservará al nivel del sitio
 - 55 - un almacenamiento digital que permite la eventual lectura posterior por un laboratorio central de ECG: cada archivo digital se identificará por el tiempo teórico (día y tiempo DxxTxxHxx), fecha real y hora real (reloj contador), código del estudio del esponsor, número de sujeto (es decir, 3 dígitos) y números del sitio y país, si es relevante.
 - 60 - el registro digital, los datos almacenamiento y la transmisión (siempre que se requiere) necesitan cumplir todos los requisitos de regulación aplicables (es decir, FDA 21 CFR, parte 11).
- 65

Aviso: si las constantes vitales, ECG y las muestras de sangre se programan al mismo tiempo como una administración del producto en investigación y/o una comida, deberán hacerse antes de la administración del producto en investigación y/o la comida. Siempre que las mediciones de constantes vitales, ECG y muestras de sangre para PK, PD o seguridad coincidan, se respetará el siguiente orden: ECG, constantes vitales, PD, PK y muestras de seguridad; con el fin de respetar el horario exacto de las muestra PK (se refieren al diagrama de flujo para la asignación de la ventana de tiempo para muestras PK), las otras medidas se harán antes del tiempo programado. El programa de evaluación deberá adaptarse al diseño del estudio

9.2.3 Anticuerpos anti-lixisenatida

Durante el estudio se determinarán anticuerpos anti-lixisenatida.

Tabla 79 - Número de muestras de sangre y alícuotas por sujeto

Periodos	Anticuerpos anti-lixisenatida / ID de muestra
Cribado ^c	1/ PEY00
PE1	1 / PE00
PE2	1 / PE01
Visita después del estudio	1 / PE02
Visita de seguimiento ^c	1 / PE03
Total número de muestras / sujeto	3-5
Total número de muestras ^a	3-5*22 = 66 (mín) -110 (máx) ^b

a Suponiendo que 22 sujetos completaron el estudio; el número podría ser más pequeño debido a abandonos

b Para sujetos que han sido tratados con lixisenatida antes también se tomará una muestra adicional en el cribado; se tomará una muestra de seguimiento 3 a 6 meses después de la visita después del estudio (PSV) para sujetos que dieron positivos para anticuerpos anti-lixisenatida en PSV

c no requerido para cada sujeto

Tabla 80 - Anticuerpo anti-lixisenatida - Procedimientos de manipulación de muestras

Analito	Anticuerpos anti-lixisenatida
Volumen de muestras de sangre	3 ml
Tipo de tubo de anticoagulante	K ₂ -EDTA
Procedimientos de manipulación	Almacenamiento de la sangre hasta la centrifugación: +4°C
Condiciones de la centrifuga	En el transcurso de 1 hora desde la recogida, a 1500 g durante 10 min at +4°C
Fraccionamiento de la alícuota de plasma ^a	1 ml + resto
Condiciones de almacenamiento del plasma	-20°C
Condiciones de transporte del plasma	Nieve carbónica

a Las muestras de plasma se fraccionarán en dos alícuotas con abundante volumen en la primera alícuota para permitir múltiples análisis. La primera alícuota con un volumen como se ha especificado se enviará al laboratorio bioanalítico, la segunda alícuota se quedará en el sitio.

Tabla 81 - Procedimiento bioanalítico

Analito	Anticuerpos anti-lixisenatida
Matriz	Plasma
Técnica analítica	BIAcore
Límite inferior de cuantificación	corte
Intervalo del ensayo	no relevante
Volumen del ensayo	100 µl
Sitio de bioanálisis	Biomarker/Biologicals, Departamento de metabolismo global y farmacocinética, Sanofi-aventis, Fráncfort
Referencia del procedimiento	RPSMPK-DOH0754-BM1-EN-E01

9.2.4 Tolerabilidad local en el sitio de inyección

La evaluación de la reacción en el sitio de inyección tras la inyección de PI se normalizará según la Sección 14 (Evaluación de la respuesta de la piel). Los hallazgos en el sitio de inyección (tales como eritema, edema, pápulas, induración, vesículas, ampollas) se clasificarán principalmente según una puntuación de irritación global. Una reacción local en el sitio de inyección con una puntuación de ≥ 3 según la escala de puntuación se documentará adicionalmente como un acontecimiento adverso. A los sujetos se les pedirá que informen de sensaciones en el sitio de inyección.

9.3 FARMACOCINÉTICA

Para la evaluación de la farmacocinética de lixisenatida se derivarán el área bajo la curva de la concentración de lixisenatida en plasma (ABC) como $ABC_{\text{última}}$ y ABC, la eliminación aparente (CL/F), el volumen de distribución aparente (Vz/F) y la semivida terminal $t_{1/2\lambda_z}$, y se observarán la concentración pico $C_{\text{máx}}$ y el tiempo hasta $C_{\text{máx}}$ ($T_{\text{máx}}$).

5 Para la evaluación de la farmacocinética de insulina glargina se derivará el área bajo la curva de la concentración de insulina en suero (ABC) hasta 24 horas, ABC_{0-24} y el tiempo al 50% de ABC_{0-24} . Además, se observarán $C_{\text{máx}}$ y el tiempo hasta $C_{\text{máx}}$ ($T_{\text{máx}}$).

10 9.3.1 Tiempos de muestreo

La sangre va a recogerse para la determinación de concentraciones de lixisenatida en plasma en los momentos de tiempo 0H y 0H15, 0H30, 1H, 1H30, 2H, 2H30, 3H, 4H, 5H, 6H, 8H, 12H y 24H después de la inyección de medicación del estudio.

15 La sangre va a recogerse para la determinación de concentraciones de insulina glargina en suero en los momentos de tiempo 0H y 0H15, 0H30, 1H, 1H30, 2H, 4H, 6H, 8H, 10H, 12H, 14H, 16H, 18H, 20H, 22H y 24H después de la inyección de medicación del estudio.

20 Los tiempos de muestreo para la recogida de sangre pueden encontrarse en el diagrama de flujo del periodo (Sección 1.2).

9.3.2 Número de muestras farmacocinéticas

Lixisenatida: se recogerán 14 muestras de sangre por sujeto (N=22) y periodo de tratamiento (2), en total 616 muestras (véase la

25 Tabla 82).

Insulina glargina: se recogerán 17 muestras de sangre por sujeto (N=22) y periodo de tratamiento (2), en total 748 muestras (véase

30 En total se recogerán $31 \times 2 \times 22 = 1364$ muestras.

Tabla 82 - Número de muestras de sangre por sujeto

Periodos	Lixisenatida	Insulina (glargina)
Periodo 1	14	17
Periodo 2	14	17
Número total de muestras por sujeto	28	34
Número total de muestras ^a	$28 \times 22 = 616$	$34 \times 22 = 748$

^a suponiendo que 22 sujetos completaron el estudio; el número podría ser más pequeño debido a abandonos

9.3.3 Procedimiento de manipulación PK

35 El momento exacto de la administración de PI y la recogida de muestra debe registrarse en el CRF.

Tabla 83 – Procedimientos de manipulación de muestras

Analito	Insulina	Lixisenatida
Volumen de muestras de sangre	3 ml	3 ml
Tipo de tubo de anticoagulante	Tubos de recogida de sangre de PET Vacutainer que no contienen aditivos	K ₂ -EDTA
Procedimientos de manipulación	Almacenamiento de la sangre hasta la centrifugación: a temperatura ambiente (permite la coagulación durante 30 min, pero que no supere 1 hora)	Almacenamiento de la sangre hasta la centrifugación: +4°C
Condiciones de la centrifuga:	En el transcurso de 45 min desde la recogida, a 2000 g durante 10 min a +4°C	En el transcurso de 1 horas desde la recogida, a 1500 g durante 10 min a +4°C
Fraccionamiento de la alícuota de plasma/suero ^a	1 ml + resto	1 ml + resto
Condiciones de almacenamiento	-20°C (congelar inmediatamente las alícuotas)	-20°C
Condiciones de transporte	Nieve carbónica	Nieve carbónica

Analito	Insulina	Lixisenatida
a	Las muestras de plasma/suero se fraccionarán en dos alícuotas con abundante volumen en la primera alícuota para permitir múltiples análisis. La primera alícuota con un volumen como se ha especificado se enviará al laboratorio bioanalítico, la segunda alícuota se quedará en el sitio.	

9.3.4 Procedimientos bioanalíticos

Tabla 84 - Procedimiento bioanalítico

Analito	Lixisenatida	Insulina
Matriz	Plasma	Suero
Técnica analítica	ELISA tipo sándwich de doble anticuerpo	Radioinmunoensayo
Límite inferior de cuantificación	12 pg/mL	5,02 µU/mL 0,18 ng/mL o 30 pmol/L
Intervalo del ensayo	12- 220 pg/mL	5,02 - 150 µU/mL
Volumen del ensayo	100 µL	300 µL
Sitio de bioanálisis	Biomarker/Biologicals, Departamento de metabolismo global y farmacocinética, Sanofi-aventis, Fráncfort	Parexel, Bloemfontein; Sudáfrica
Referencia del procedimiento	VAA43648CH-IB-02	VAL030/01

- 5 No se observó interferencia analítica de insulina glargina sobre el ensayo de lixisenatida, o viceversa.

9.3.5 Parámetros PK

Se calcularán los siguientes parámetros farmacocinéticos usando procedimientos no compartimentales para concentraciones de lixisenatida en plasma y en suero de insulina glargina después de la dosis única.

10

Tabla 85 – Lista de parámetros farmacocinéticos y definiciones

Parámetros	Fármaco/analito	Definición/cálculo
$C_{\text{máx}}$	Lixisenatida / Insulina	Máxima concentración observada en plasma/suero
$t_{\text{máx}}$	Lixisenatida / insulina	Primer tiempo para alcanzar $C_{\text{máx}}$
$ABC_{\text{última}}$	Lixisenatida	Área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo calculada usando el procedimiento trapezoidal desde tiempo cero hasta el tiempo real, $t_{\text{última}}$ (tiempo correspondiente a la última concentración por encima del límite de cuantificación, $C_{\text{última}}$)
ABC_{0-24}	Insulina	Área bajo la curva de la concentración en suero frente al tiempo calculada usando el procedimiento trapezoidal desde tiempo cero hasta 24 horas después de la dosis
ABC	Lixisenatida	Área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo extrapolada al infinito según la siguiente ecuación: $ABC = ABC_{\text{última}} + \frac{C_{\text{última}}}{\lambda_z}$
CL/F	Lixisenatida	Eliminación del cuerpo total aparente de un fármaco a partir del plasma calculado usando la siguiente ecuación: $CL / F = \frac{\text{Dosis}_{\text{EV}}}{ABC_{\text{EV}}}$
V_z / F	Lixisenatida	Volumen aparente de la distribución durante la fase terminal (λ_z) calculado usando la siguiente ecuación: $V_z / F = \frac{CL / F}{\lambda_z}$
$t_{1/2z}$	Lixisenatida	Semivida terminal asociada a la pendiente terminal (λ_z) determinada según la siguiente ecuación: $t_{1/2z} = \frac{0,693}{\lambda_z}$ en la que λ_z es la pendiente de la recta de regresión de la fase terminal de la concentración en plasma frente a la curva de tiempo, en escala semilogarítmica. La semivida se calcula tomando la regresión de al menos tres puntos.

9.4 VOLUMEN SANGRE MUESTREADO

Tabla 86 – Volumen de sangre muestreado

Tipo	Volumen por muestra	Número de muestra	Total
Serología	2 mL	1	2 mL
Hematología	2,7 mL	4	10,8 mL
Coagulación	2 mL	4	8 mL
Bioquímica	5 mL	4	20 mL
Muestra archivística	15 mL	1	15 mL
Insulina	3 mL	34	102 mL
Lixisenatida	3 mL	28	84 mL
Anticuerpo de lixisenatida	3 mL	3 hasta 5 ^{b,c}	9 mL hasta 15 mL
Calibración de glucosa	0,2 mL	104	20,8 mL
Glucosa continuamente	2 mL/h	Max. 52	104 mL
β-HCG (si es mujer) ^a	0 mL	1	0 mL
FSH/estradiol en plasma (si es mujer) ^{a,d}	0 mL	1	0 mL
Total		233 hasta 235	375,6 mL 378,6 mL ^b 381,6 mL ^c

a Incluida en serología

b Para sujetos que han sido tratados con agonistas de GLP-1 antes se tomará una muestra adicional en el cribado

c Para sujetos que dieron positivos para anticuerpos anti-lixisenatida en la visita después del estudio se tomará una muestra adicional 3 a 6 meses después de PSV

d Si es posmenopáusica menos de 2 años

5

Tabla 87 – Volumen de sangre muestreado adicional para exámenes de laboratorio de sangre repetidos

Tipo	Volumen por muestra	Número de muestra	Total
Serología	2 mL	1	2 mL
Hematología + HbA1C	2,7 mL	1	5,4 mL
Coagulación	2 mL	1	4 mL
Bioquímica	5 mL	1	10 mL
Además total		4	21,4ml

9.5 MEDIDAS PARA PROTEGER EL CIEGO DEL ENSAYO

No procede.

10 10 SEGURIDAD DEL SUJETO

El investigador es la persona principal responsable tomar todas las decisiones clínicamente relevantes en caso de asuntos de seguridad. Si se considera necesario, la opinión de un especialista deberá preverse de un modo temporal (por ejemplo, fallo renal agudo, convulsiones, erupciones cutáneas, angioedema, paro cardíaco, modificaciones electrocardiográficas, etc).

15

10.1 MONITORIZACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Todos los acontecimientos se controlarán e informarán conforme a todas las reglamentaciones aplicables, y se incluirán en el informe clínico final del estudio.

20 10.2 DEFINICIONES DE ACONTECIMIENTO ADVERSO (AE) Y ACONTECIMIENTO ADVERSO IMPORTANTE (SAE)

Un acontecimiento adverso es cualquier aparición médica adversa en su sujeto administrado con un producto farmacéutico y que necesariamente no tiene que tener una relación causal con este tratamiento.

25

Un acontecimiento adverso importante es cualquier aparición médica adversa que a cualquier dosis:

- Produce muerte o
- Es potencialmente mortal o;
- Nota: El término “potencialmente mortal” en la definición de “importante” se refiere a un acontecimiento en el que el sujeto estaba en riesgo de muerte en el momento del acontecimiento; no se refiere a un acontecimiento que hipotéticamente podría haberse causado la muerte si fuera más grave.
- Requiere hospitalización hospitalaria o prolongación de la hospitalización existente o;
- Produce discapacidad/incapacidad persistente o significativa o;
- Es una anomalía congénita/defecto de nacimiento;
- Es un acontecimiento médicamente importante:

30

35

Deberá ejercitarse un juicio médico y científico en la decisión de si el informe facilitado es apropiado o no en otras

situaciones tales como acontecimientos médicos importantes que pueden no ser inmediatamente potencialmente mortales o producir muerte u hospitalización, pero pueden poner en peligro al sujeto o pueden requerir intervención para evitar uno de los otros resultados enumerados en la definición anterior.

- 5 Nota: ejemplos de tales acontecimientos son tratamiento intensivo en una sala de urgencias o en casa para broncoespasmo alérgico, discrasias sanguíneas, convulsiones, ALT > 3 ULN + bilirrubina total > 2 ULN o aumento de ALT asintomático ≥ 10 ULN que no produce hospitalización, o desarrollo de dependencia de fármacos o abuso de fármacos.

10.3 OBLIGACIÓN DEL INVESTIGADOR CON RESPECTO A LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

10 10.3.1 Acontecimientos adversos

Todos los AE independientemente de la gravedad o relación con PI, que se extiende desde la firma del formulario de consentimiento informado hasta el final del estudio, como se define por el protocolo para ese sujeto, debe registrarse en la(s) página(s) correspondiente(s) o pantalla(s) incluidas en el CRF.

- 15 Siempre que sea posible, el diagnóstico o el síndrome único deben informarse en lugar de síntomas. El investigador deberá especificar la fecha de aparición, intensidad (véanse las definiciones más adelante), acción tomada con respecto a un PI, tratamiento/terapia correctivo dado, investigaciones adicionales realizadas (por ejemplo, en caso de lesiones dermatológicas se requieren fotografías), resultado y su opinión en cuanto a si hay una posibilidad razonable o no de que el acontecimiento adverso fuera producido por el PI.

20 La gravedad de un AE se evalúa:

- Leve = ninguna modificación de las actividades diarias y no requiere tratamiento correctivo/sintomático obligatorio
- Moderado = impide las actividades diarias normales y/o requiere tratamiento correctivo/sintomático obligatorio
- Grave = previene las actividades diarias y requiere tratamiento correctivo/sintomático obligatorio

25 Las anomalías de laboratorio, de constantes vitales o de ECG van a registrarse como AE sólo si:

- sintomático, y/o
- requiere tanto tratamiento correctivo como consulta, y/o
- 30 • conduce a retirada del PI o modificación de la dosificación, y/o
- cumple un criterio de gravedad, y/o
- definido como un AE con monitorización preespecificada (AEPM) con notificación inmediata.

10.3.2 Acontecimientos adversos importantes

35 En el caso de un acontecimiento adverso importante, el investigador debe inmediatamente:

- ENVIAR (en el transcurso de 1 día de trabajo, preferentemente por fax o e-mail) la(s) página(s) del cuaderno de recogida del papel proporcionado firmado y fechado al representante del equipo de monitorización cuyo nombre, fax número y dirección de e-mail aparecen en el protocolo del ensayo clínico.
- 40 • ADJUNTAR la fotocopia de todos los exámenes llevados a cabo y las fechas en las que se realizaron estos exámenes. Debe prestarse atención en garantizar que se proteja la identidad del sujeto y que los identificadores del sujeto en el ensayo clínico sean apropiadamente mencionados en cualquier de documento fuente proporcionado al esponsor. Para los resultados de laboratorio, incluir los intervalos normales de laboratorio.
- 45 • INTRODUCIR la información relacionada con el acontecimiento adverso importante en las pantallas apropiadas del e-CRF
- Toda la documentación adicional, además de información adicional (para datos de laboratorio, medicación concomitante, estado del sujeto) deberá enviarse (por fax o e-mail) al equipo de monitorización en el transcurso de 1 día de trabajo desde el conocimiento. Además, deben hacerse cualquier esfuerzo por documentar
- 50 adicionalmente cada acontecimiento adverso importante que sea fatal o potencialmente mortal en el transcurso de la semana (7 días) tras la notificación inicial.

10.3.3 Observaciones de seguridad

55 El investigador deberá tomar todas las medidas apropiadas para garantizar la seguridad de los sujetos, notablemente deberá seguir el resultado de SAE/AE con monitorización preespecificada hasta que la recuperación clínica sea completa y los resultados de laboratorio vuelvan a ser normales o hasta que la progresión se haya estabilizado o muerte. En todos los casos, esto puede implicar que las observaciones continúen más allá de la última visita planeada por el protocolo, y que puedan requerirse investigaciones adicionales por el equipo de monitorización según sea requerido por el esponsor.

60 Si el tratamiento se interrumpe prematuramente, las observaciones del sujeto continuarán hasta el final del estudio como se define por el protocolo para ese sujeto.

65 En el caso de cualquier acontecimiento adverso importante/AEPM con notificación inmediata que llame la atención del investigador en cualquier momento después del ensayo clínico y que sea considerado por él/ella que ha sido producido por el producto en investigación con una posibilidad razonable, este deberá informarse al equipo de

monitorización.

10.3.4 Acontecimientos adversos con monitorización preespecificada (AEPM)

Los acontecimientos adversos que requieren monitorización preespecificada son AE (importantes o no importantes) que necesitan monitorizarse, documentarse y controlarse de un modo preespecificado descrito en el protocolo.

Para cada AEPM definido, considerar cuidadosamente la necesidad de recoger información específica adicional que impactaría en el diseño del estudio y/o CRF, tal como:

- Afección preexistente o relacionado estilo de vida de interés para el AE (por ejemplo, hábitos, factor de riesgo cardiovascular, ...),
- Lista esperada de signos y síntomas asociados
- Acciones correctivas (por ejemplo, retirada del tratamiento, tratamiento concomitante, ...),
- Acciones de diagnóstico (por ejemplo, prueba(s) o resultado(s) de procedimiento, ...),
- Factores descriptivos adicionales,
- Secuelas.

10.3.4.1 AEPM con notificación inmediata

Para estos AE, el esponsor será informado inmediatamente (es decir, en el transcurso de 1 día de trabajo), como por la notificación de SAE descrita en la Sección 0, aunque no cumpla un criterio de gravedad, usando las páginas correspondientes en el CRF (que va a enviarse) o pantallas del e-CRF.

- QTc ≥ 500 ms
 - En apariciones de prolongación de medición automática de QTc ≥ 500 ms, confirmada por una lectura manual por el investigador, o un físico delegado por el investigador, usando la fórmula de Fridericia para corregir QT, el sujeto debería ponerse bajo supervisión en un entorno especializado. Se recogerán la administración del producto en investigación detenido y muestras de sangre apropiadas. La posterior monitorización de ECG del sujeto deberá realizarse entonces en una base regular y clínicamente responsable hasta que el intervalo de QTc vuelva a un valor seguro como es determinado por el investigador de acuerdo con el esponsor.
- Embarazo
 - Embarazo que se produce en un sujeto femenino incluido en el ensayo clínico. El embarazo se registrará como un AE con monitorización preespecificada con notificación inmediata en todos los casos. Se calificará como un SAE solo si cumple los criterios de SAE.
 - En el caso de embarazo, el PI deberá interrumpirse.
 - El seguimiento del embarazo será obligatorio hasta que se haya determinado el resultado.
- Sobredosis sintomática con PI
 - Una sobredosis (accidental o intencionada) con el PI es un acontecimiento sospechado por el investigador o espontáneamente notificado por el sujeto (no basado en el recuento de PI sistemático) y definida como al menos dos veces de la dosis prevista en el transcurso del intervalo terapéutico previsto, ajustado según el fármaco probado.
- Pancreatitis y/o aumentos en las enzimas pancreáticas (amilasa, lipasa) 2 > ULN (véase también la Sección 10.4.2)

10.3.4.2 AEPM sin notificación inmediata

- Sobredosis asintomático con PI (véase también la sección anterior)
- Tolerabilidad local
 - La evaluación del sitio de inyección se normalizará según la Sección 14 (evaluación de la respuesta de la piel). Los hallazgos (tales como eritema, edema, pápulas, induración, vesículas, ampollas) se clasificarán principalmente según una puntuación de irritación global. Una reacción local del sitio de inyección con una puntuación de ≥ 3 según la escala de puntuación se documentará adicionalmente como un AE. Además, deberá ser consultado un dermatólogo si una puntuación es > 3.
- Reacción alérgica o similar a alérgica
 - En el caso de que un sujeto experimente una reacción alérgica o una reacción similar a alérgica ésta tiene que notificarse como un acontecimiento adverso. Se recoge información adicional sobre las formas de reacción alérgica específicas. Las reacciones alérgicas, o alérgicas posibles, serán adjudicadas por el Comité de evaluación de reacciones alérgicas (ARAC, véase la Sección 6.4.1).

10.3.5 Anomalías de laboratorio con monitorización preespecificada

Las anomalías de laboratorio deberán monitorizarse, documentarse y gestionarse según el diagrama de flujo relacionado en apéndices.

Las anomalías de laboratorio con monitorización preespecificada que son no específicas del estudio:

- Neutropenia,
- Trombocitopenia,
- Insuficiencia renal aguda,
- Sospecha de rabdomiolisis.

10.4 ESPECÍFICO PARA EL ENSAYO

10.4.1 Reglas de detención

La administración del PI puede posponerse durante hasta 2 h en el caso de que el nivel de glucosa diana no se haya alcanzado 4 horas después del inicio de la fase de ejecución (prepinzamiento) en el Día 1. Si el nivel de glucosa diana no puede establecerse en el transcurso de 6 horas después del inicio de la fase de ejecución, la visita se terminará y el sujeto puede programarse para una nueva visita de dosificación 1 - 7 días después.

Los sujetos que experimentan una reacción alérgica confirmada que es considerada estrechamente relacionada con la administración de PI por el investigador se sacarán de posterior tratamiento.

10.4.2 Monitorización de sospecha de pancreatitis

Debido a que se han informado de algunos casos pancreatitis aguda con el agonista de GLP-1 exenatida (Byetta), los sujetos enrolados en este estudio deberán ser seguidos de cualquier sospecha de pancreatitis aguda, es decir, con síntomas y/o signos de molestia abdominal aguda.

En el caso de dolor abdominal persistente grave que puede radiar a la espalda, frecuentemente con características de posición características, con posible aparición de náuseas, vómitos, fiebre y leucocitosis, adicionalmente deberá realizarse la medición de amilasa y lipasa. El diagnóstico de pancreatitis pueden ser supuesto si se excluyen otras causas de dolor abdominal (es decir, enfermedad de la vesícula biliar, etc) y se observa elevada amilasa/lipasa y además se observan cambios pancreáticos en ultrasonidos y/o CT o MRI (con contraste, según sea apropiado).

Los valores de amilasa y lipasa superiores a 2 veces ULN deberán repetirse en el transcurso de 7 días. Los valores de amilasa y lipasa superiores a 3 veces ULN deberán repetirse en el transcurso de 48 horas. Si el valor sigue por encima de 2 veces ULN, deberá repetirse semanalmente hasta que sea inferior a 2 veces ULN. Las elevaciones de amilasa y lipasa sin síntomas clínicos asociados deberán recibir una evaluación gastroenterológica con obtención de imágenes adicional, según convenga. Deberán recogerse todas las documentaciones de laboratorio o clínicas. Tan pronto como haya signos, síntomas y resultados de investigaciones que exploran la sospecha de pancreatitis (por ejemplo, resultados de laboratorio, informes de obtención de imágenes, evaluaciones del gastroenterólogo, etc) relacionados con la sospecha de pancreatitis, el investigador deberá investigarla e informarles en una forma de e-CRF específico.

Con cualquier diagnóstico de pancreatitis aguda, el tratamiento en investigación y otros fármacos posiblemente sospechosos deberán detenerse y el sujeto ser seguido adicionalmente clínicamente.

10.4.3 Tolerabilidad local

Todas las reacciones de la piel en el sitio de inyección del PI deben documentarse como un acontecimiento adverso si se observa una puntuación de ≥ 3 según el sistema de puntuación descrito en (Sección 14). Además, deberá consultarse un dermatólogo si una puntuación es > 3 .

10.4.4 Reacción alérgica o similar a alérgica

En el caso de que un sujeto experimente una reacción alérgica o una reacción similar a alérgica ésta tiene que notificarse como un acontecimiento adverso. Se recoge información adicional sobre las formas de reacción alérgica específicas. Las reacciones alérgicas, o alérgicas posibles, serán adjudicadas por el Comité de evaluación de reacciones alérgicas (ARAC, véase la Sección 6.4.1).

11. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

El material de la Sección 13 del protocolo del ensayo clínico es la base para el plan de análisis estadístico o un documento técnico estadístico para el estudio. Se redactará el borrador de este plan antes del primer enrolamiento y puede revisarse durante el estudio para acomodar las correcciones del protocolo del ensayo clínico y para hacer cambios para adaptarlo a asuntos inesperados en la ejecución del estudio y datos que afecten al análisis planeado. Estas revisiones se basarán en la revisión del estudio y los datos, y se emitirá un plan final antes del cierre de los datos.

11.1 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA

El objetivo primario del estudio es evaluar la biodisponibilidad relativa para insulina glargina y lixisenatida administradas como mezcla en el sitio y por separado simultáneamente. Basándose en el análisis estadístico de los Ejemplos 1 y 2, un valor de aproximadamente 0,300 puede esperarse para la DE en el transcurso de ABC_{última} de lixisenatida en la escala transformada de logaritmos naturales, mientras que para la insulina glargina se espera que sea más bajo. Con el fin del cálculo del tamaño de muestra se usaron DE interindividuales entre 0,25 y 0,35.

La Tabla 88 muestra la máxima imprecisión (en términos del intervalo de confianza al 90%) para la relación de medias geométricas ajustadas (mezcla en el sitio frente a por separado simultáneamente) que se obtendrán con el 90% de seguridad para el número total de sujeto N entre 16 y 20, suponiendo una DE real interindividual de valores entre 0,25 y 0,35 para log ABC.

Tabla 88 – Máxima imprecisión para cualquier relación por emparejamiento

Nivel de confianza: 90% Seguridad: 90%			Ancho máximo del IC al 90% para una relación observada igual a		
DE interindividual en escala logarítmica	Número total de sujetos	Máxima imprecisión (%)	0,9	0,95	1
0,250	16	17,4	(0,74;1,09)	(0,78;1,15)	(0,83;1,21)
	18	16,2	(0,75;1,07)	(0,80;1,13)	(0,84;1,19)
	20	15,2	(0,76;1,06)	(0,81;1,12)	(0,85;1,18)
0,275	16	18,9	(0,73;1,11)	(0,77;1,17)	(0,81;1,23)
	18	17,6	(0,74;1,09)	(0,78;1,15)	(0,82;1,21)
	20	16,6	(0,75;1,08)	(0,79;1,14)	(0,83;1,20)
0,300	16	20,5	(0,72;1,13)	(0,76;1,19)	(0,80;1,26)
	18	19,1	(0,73;1,11)	(0,77;1,17)	(0,81;1,24)
	20	17,9	(0,74;1,10)	(0,78;1,16)	(0,82;1,22)
0,325	16	22,0	(0,70;1,15)	(0,74;1,22)	(0,78;1,28)
	18	20,5	(0,72;1,13)	(0,76;1,19)	(0,79;1,26)
	20	19,3	(0,73;1,11)	(0,77;1,18)	(0,81;1,24)
350	16	23,5	(0,69;1,18)	(0,73;1,24)	(0,77;1,31)
	18	21,9	(0,70;1,15)	(0,74;1,22)	(0,78;1,28)
	20	20,6	(0,71;1,13)	(0,75;1,20)	(0,79;1,26)

La imprecisión es en términos de la distancia relativa (%) del límite de confianza al 90% inferior de la relación observada. La distancia del límite de confianza al 90% superior a partir de la relación observada será mayor debido a asimetría. Diseño del estudio: grupos cruzados de 2 secuencia de 2 tratamientos de 2 periodos.

Con 18 sujetos, si la DE interindividual real es nada menos que 0,3, la relación de tratamiento se estimará con una imprecisión máxima del 19,1% (es decir, el IC al 90% será 0,81 y $1/0,81 = 1,24$ veces la relación observada), con el 90% de seguridad. Se incluirán 22 sujetos con el fin tener 18 sujetos completados.

5

11.2 DESCRIPCIÓN DE SUJETOS

11.2.1 Disposición de sujetos

Se generará un resumen detallado de la responsabilidad del sujetos que incluye el recuento de sujetos incluidas, aleatorizados, expuestos (es decir, que recibieron cualquier cantidad de medicación del estudio), completos (es decir, sujetos que completaron todos los periodos del tratamiento del estudio), retirados junto con los motivos principales para la retirada para cada secuencia y para todos los en total.

10

La disposición de sujetos en la visita final se presentará en una lista que incluye grupo de secuencia, estado de disposición al final del estudio con los datos de la última administración del fármaco del estudio, fecha de visita final, motivo para la retirada. Todas las retiradas del estudio que tienen lugar en o después del inicio de la primera administración del fármaco del estudio se documentarán completamente en el cuerpo del informe del estudio clínico (CSR).

15

11.2.2 Desviaciones del protocolo

Antes de cerrar los datos del estudio, las desviaciones del protocolo del ensayo clínico se examinarán con respecto a criterios definidos para la definición de poblaciones (véase la Sección 0) y otros criterios del estudio que incluye:

20

25

- Criterios de inclusión y exclusión;
- Cumplimiento del tratamiento;
- Cumplimiento con el protocolo del ensayo clínico con respecto a terapias prohibidas;
- Cumplimiento con el protocolo del ensayo clínico con respecto a intervalos entre visitas y duración total del tratamiento; y
- Si se planearon o no la evaluación de la actividad y la seguridad, etc.

Las desviaciones cubiertas incluirán, pero no deben limitarse a:

30

- Sujetos sin ninguna evaluación (de cualquier variable) después de la aleatorización;
- Sujetos no expuestos;
- Sujeto sin cualquier evaluación de la variable primaria (si es relevante);
- Sujetos que entraron en el estudio aún cuando no cumplan los criterios de inclusión;

- Sujetos que desarrollaron criterios de retirada durante el estudio, pero que no se retiraron;
- Sujetos que recibieron el tratamiento equivocado o dosis incorrecta;
- Sujetos que recibieron una medicación concomitante prohibida.

Las principales desviaciones se enumerarán y se resumirán.

11.3 POBLACIÓN DEL ANÁLISIS

Todas las exclusiones de cualquier población de análisis (farmacodinámica, farmacocinética y/o seguridad) se documentarán completamente en el CSR.

Los sujetos excluidos de cualquier población de análisis se enumerarán con la secuencia de tratamiento, y con el motivo para la exclusión. Cualquier información relevante será completamente documentada en el CSR. Se tabularán las frecuencias de sujetos, globales y por tratamiento, para el análisis poblaciones.

Para el caso de sujetos que han recibido tratamientos que se diferenciaron de aquellos asignados según el programa de aleatorización se realizarán análisis según el tratamiento recibido en vez de según el tratamiento aleatorizado.

11.3.1 Población farmacodinámica

Todos los sujetos sin ninguna desviaciones importante relacionada con la administración del fármaco del estudio, y para los que están disponibles parámetros PD, se incluirán en la población farmacodinámica. Para sujetos con perfiles PD insuficientes en uno, pero no en ambos periodos de tratamiento, los parámetros de los perfiles suficientes se incluirán en el análisis.

Los datos farmacodinámicos para insulina glargina de aquellos sujetos se excluirán de la evaluación, que recibirán (por motivos de seguridad) insulina glulisina en el transcurso del periodo de observación de 24 h después de la administración del PI.

11.3.2 Población de seguridad

Todos los sujetos que se expusieron a algún tratamiento del estudio comparativo, independientemente de la cantidad de tratamiento administrada, se incluirán en la población de seguridad.

11.3.3 Poblaciones farmacocinéticas

Todos los sujetos sin ninguna desviación importante relacionada con la administración del fármaco del estudio, y para los cuales estarán disponibles parámetros PK, se incluirán en la población farmacocinética correspondiente (véase más adelante).

11.3.3.1 Población farmacocinética para insulina glargina

Todos los sujetos sin ninguna desviación importante relacionada con la administración del fármaco del estudio, y para los cuales estarán disponibles parámetros PK, se incluirán en la población farmacocinética para insulina glargina. Para los sujetos con perfiles PK de insulina insuficientes en uno, pero no en ambos periodos de tratamiento, los parámetros de los perfiles suficientes se incluirán en el análisis.

El ensayo bioanalítico para insulina glargina se interfiere por otras insulinas como insulina glulisina. Por tanto, los datos farmacocinéticos para insulina glargina de aquellos sujetos serán excluidos de la evaluación, que recibirán (por motivos de seguridad) insulina glulisina en el transcurso del periodo de observación de 24 h después de la administración del PI.

11.3.3.2 Población farmacocinética para lixisenatida

Todos los sujetos sin ninguna desviación importante relacionada con la administración del fármaco del estudio, y para los cuales estarán disponibles parámetros PK de lixisenatida, se incluirán en la población farmacocinética para lixisenatida. Para los sujetos con perfiles PK de lixisenatida insuficientes en uno, pero no en ambos periodos del tratamiento en estudio, los parámetros de los perfiles suficientes se incluirán en el análisis.

La formación de anticuerpos impacta con la exposición a lixisenatida y, por tanto, si se detecta en un sujeto durante el transcurso de este estudio, conducirá a la exclusión del periodo de tratamiento respectivo para la evaluación PK de lixisenatida.

11.4 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DE REFERENCIA

11.4.1 Características demográficas de sujetos, historia médica y diagnósticos

Se recogerán los siguientes datos: sexo, edad, altura, peso y raza. El índice de masa corporal (IMC) de referencia por sujeto se calculará a partir del peso corporal previo a la dosis y los datos de altura:

$$\text{IMC} = \text{peso corporal [kg]} / (\text{altura [m]})^2$$

Todas las variables referentes a las características demográficas y de antecedentes se enumerarán individualmente y se resumirán para la población de seguridad.

Las desviaciones de los criterios de inclusión relacionados con historia médica y diagnóstico se enumerarán y se describirán individualmente.

11.4.2 Parámetros farmacodinámicos de referencia
Ninguno.

5 11.4.3 Parámetros de seguridad de referencia

Para las variables de seguridad, el último valor programado antes la administración del fármaco del estudio dentro del periodo o dentro del estudio, sea o no procede a la variable, se tomará como valor de referencia. Si el valor de referencia previo a la dosis se vuelve a comprobar antes de la dosificación, el valor que se ha vuelto a comprobar se considerará como la referencia y se usará en estadística.

10 11.5 GRADO DE LA EXPOSICIÓN Y EL CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO
Los detalles de la dosificación del fármaco del estudio y la información complementaria se enumerarán individualmente y se resumirán si son apropiados.

15 La dosis total individual de insulina glargina se resumirá por tratamiento.

11.6 MEDICACIÓN /TERAPIA PREVIA/CONCOMITANTE

20 Las medicaciones/terapias previas y concomitantes (si las hay) se codificarán según la lista de referencia de fármacos de la Organización Mundial de la Salud (WHO-DRL, última versión en uso en el momento de cerrar la base de datos) se enumerarán individualmente.

La medicación de insulina concomitante se enumerará por separado.

25 11.7 ANÁLISIS DE VARIABLES FARMACODINÁMICAS

Todos los análisis farmacodinámicos englobarán los datos de la población farmacodinámica (definida en la Sección 0). No se harán ajustes del nivel alta para múltiples análisis.

30 Para la farmacodinámica de insulina glargina administrada con lixisenatida, la concentración de glucosa en sangre y la tasa de infusión de glucosa (GIR) se registrarán continuamente durante el procedimiento de pinzamiento.

11.7.1 Descripción de variables farmacodinámicas

35 Con el fin de lograr comparabilidad entre los sujetos bajo el peso corporal dependiendo de la dosificación de insulina, todos los valores para GIR se dividirán entre el peso corporal del sujeto en kg para el análisis. Por tanto, en lo siguiente, si no se establece de otro modo, GIR siempre se refiere a la tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal.

11.7.1.1 Variable PD primaria

40 Ninguna de las variables PD se considerará primaria.

11.7.1.2 Variables PD secundarias

Las siguientes variables PD se derivarán y se considerarán secundarias:

- Área bajo la curva de la tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal tiempo
[GIR-ABC₍₀₋₂₄₎ (mg/kg)]
 - 45 • Tiempo (h) al 50% de GIR-ABC₍₀₋₂₄₎ [T50%-GIR-ABC_(0-24h) (h)]
- GIR-ABC(0-24) se calculará según la regla rectangular para la función constante escalonada con escala de tiempo en minutos.

11.7.1.3 Variables PD adicionales

50 También se derivarán las siguientes variables PD adicionales:

- Tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal suavizada máxima [GIR_{máx} (mg/kg/min)]
- Tiempo hasta GIR_{máx} [GIR-T_{máx} (h)]

55 El máximo de la GIR normalizada al peso corporal bruto se someterá al ruido en el ajuste de GIR. Por tanto, la derivación de GIR_{máx} y el tiempo hasta GIR_{máx} se basarán en una técnica de suavizado LOESS (regresión localmente ponderada en representaciones dispersas de suavizado) para los datos de GIR normalizados al peso corporal bruto. Debido a la morfología esperada de los perfiles de GIR como conocidos bajo Lantus, se usará un factor de suavizado del 6% (SAS, PROC LOESS, factor 0,06).

Otras variables PD complementarias

60 Se derivarán otros parámetros complementarios como:

- El tiempo hasta el final de la infusión de glucosa se derivará como el último tiempo después de la dosificación con GIR por encima de cero.
 - El tiempo hasta el final del efecto se derivará como el último tiempo con glucosa en sangre a 130 mg/dl o por debajo. En particular, se definirá como el tiempo del final del pinzamiento (censura) en el que la glucosa en
- 65 sangre es 130 mg/dl o por debajo en el final del pinzamiento.

Variables PD adicionales pueden derivarse si se considera necesario para la interpretación de resultados.

11.7.2 Análisis PD primario

Ninguno de los análisis PD se considerará primario.

11.7.3 Análisis secundarios / análisis de variables secundarias

Los análisis estadísticos compararán el tratamiento de prueba (T) con el tratamiento de referencia (R).

Antes de los análisis descritos a continuación, el $GIR-ABC_{(0-24)}$ se transformará logarítmicamente (logaritmo natural).

El $GIR-ABC_{(0-24)}$ transformada logarítmicamente se analizará con un modelo lineal de efectos mixtos con términos fijos para la secuencia, el periodo y el tratamiento

$$\text{Logaritmo (parámetro)} = \text{secuencia} + \text{periodo} + \text{tratamiento} + \text{error},$$

y con una matriz R sin estructurar de varianzas y covarianzas del tratamiento (i, i) por sujeto en el transcurso de los bloques de secuencias usando SAS PROC MIXED.

El intervalo de confianza al 90% (IC) para la relación de medias geométricas (T/R) de tratamientos se obtendrá calculando la estimación y el IC al 90% para la diferencia entre las medias de tratamiento dentro del marco del modelo lineal de efectos mixtos y luego convirtiéndolas en la relación de medias geométricas por la transformación antilogarítmica. La equivalencia se concluirá si el IC al 90% para la relación está completamente dentro del intervalo de referencia de equivalencia de 0,80 a 1,25.

Las listas de relaciones individuales (tratamiento de prueba frente a tratamiento de referencia, T/R) se proporcionarán con la estadística descriptiva correspondiente.

$T50\%-GIR-ABC_{(0-24)}$ (h) se analizará no paramétricamente. Los IC para la diferencia de tratamientos en medianas se derivarán por el método de Hodges-Lehmann.

La distribución de valores de $T50\%-GIR-ABC_{(0-24)}$ se representará por representaciones de histograma para cada tratamiento. Además, se proporcionará un histograma de diferencias en $T50\%-GIR-ABC_{(0-24)}$ entre tratamientos (T-R).

11.7.3.1 Presentaciones descriptivas para perfiles de GIR

La GIR normalizada al peso corporal individual (mg/kg/min) se representará para valores brutos, suavizados y brutos acumulados.

Los perfiles de GIR normalizados al peso corporal medio y a la mediana del peso corporal, además de los perfiles acumulados en porcentaje medios y la mediana de los perfiles acumulados en porcentaje (24 h) con el tiempo se representarán por tratamiento.

11.7.3.2 Presentaciones descriptivas para parámetros PD derivados

Los parámetros PD se enumerarán individualmente y la estadística descriptiva se generará por tratamiento.

11.7.3.3 Comparación de tratamientos para parámetros PD adicionales

La relación de tratamientos (T/R) con límites de confianza se derivará para la máxima tasa de infusión de glucosa normalizada [$GIR_{\text{máx}}$ (mg/kg/min)] usando el modelo lineal de efectos mixtos correspondiente como se ha descrito anteriormente. Las comparaciones preliminares entre tratamientos se basarán en criterios de bioequivalencias convencionales (límites de confianza al 90% 0,80 a 1,25).

La distribución de valores de $GIR-T_{\text{máx}}$ se representará por representaciones de histograma para cada tratamiento. Además, se proporcionará un histograma de diferencias en $GIR-T_{\text{máx}}$ entre tratamientos.

11.7.3.4 Rendimiento del pinzamiento

Se representarán los perfiles individuales de concentración de glucosa en sangre.

La duración del pinzamiento se derivará por pinzamiento como el tiempo entre la dosificación y el final del pinzamiento en horas.

La variabilidad individual de glucosa en sangre por pinzamiento se derivará como el coeficiente de variación (% de CV) de valores de glucosa en sangre entre el inicio individual y el final individual del pinzamiento. El nivel de glucosa en sangre promedio individual por pinzamiento se derivará como la media aritmética de valores de glucosa en sangre entre el inicio individual el final individual del pinzamiento.

Los parámetros se enumerarán individualmente y se resumirán descriptivamente en el transcurso del tratamiento.

11.8 ANÁLISIS DE DATOS DE SEGURIDAD

La evaluación de la seguridad se basará en la revisión de los valores individuales (anomalías potencialmente clínicamente significativas), estadística descriptiva (tablas de resumen, gráficos) y, si se necesita, basándose en análisis estadístico (estimaciones apropiadas, intervalos de confianza). Los criterios de "anomalía potencialmente

clínicamente significativas" (PCSA) se usarán según criterios estándar de Sanofi-aventis. Los criterios se documentarán en el plan de análisis estadístico de este estudio. El análisis de seguridad se realizará según los patrones de Sanofi-aventis relacionados con el análisis y la información de datos de seguridad de ensayos clínicos.

- 5 Todos los análisis de seguridad englobarán datos de la población de seguridad.

Para todos los datos de seguridad, el periodo de observación se dividirá en segmentos de tres tipos diferentes:

- el periodo de pre-tratamiento se define como el tiempo entre el que el sujeto da el consentimiento informado y la primera administración de medicación del estudio comparativa.
- 10 • el periodo en tratamiento por periodo se define como el tiempo desde la (primera) medicación de la administración del estudio hasta 72 horas después.
- el periodo postratamiento se define como el tiempo después del periodo en tratamiento hasta tanto la (primera) administración de medicación del estudio en el siguiente periodo o el final del periodo de seguimiento.

15 11.8.1 Acontecimientos adversos

Todos los AE se codificarán usando MedDRA (la última versión en uso en el momento de cerrar la base de datos).

Se proporcionarán las siguientes listas para todos los acontecimientos adversos:

- Listas de todos los acontecimientos adversos (por sujeto)
- 20 • Lista de comentarios relacionados con acontecimientos adversos

20 11.8.1.1 Definiciones

Para los datos de seguridad, el periodo de observación se dividirá en segmentos de tres diferentes tipos:

- el periodo de pre-tratamiento se define como el tiempo entre el que el sujeto da el consentimiento informado y la primera administración de medicación del estudio comparativa.
- 25 • el periodo en tratamiento por periodo se define como el tiempo desde la (primera) medicación de la administración del estudio hasta 72 horas después.
- el periodo postratamiento se define como el tiempo después del periodo en tratamiento hasta tanto la (primera) administración de medicación del estudio en el siguiente periodo o el final del periodo de seguimiento.

30 Acontecimientos adversos emergentes del tratamiento

Todos los AE se clasificarán del siguiente modo:

- Acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAE): cualquier AE con una aparición (incl. Empeoramiento) durante un periodo en tratamiento
- Acontecimientos adversos no emergentes del tratamiento (NTEAE): cualquier AE no clasificado como TEAE#
- 35 • AE de pre-tratamiento, definidos como AE que se desarrollaron (o empeoraron) durante el periodo de pre-tratamiento antes la primera dosis de medicación del estudio comparativa
- AE pos-tratamiento, definidos como AE que se desarrollaron durante un periodo de pos-tratamiento sin empeoramiento durante una fase en tratamiento.

40 Asignación a tratamientos

Para fines de análisis, cada TEAE se asignará al último tratamiento administrado antes de la aparición (o empeoramiento) del AE. Si se desarrolla un TEAE en un tratamiento y empeora bajo un tratamiento posterior se considerará emergente del tratamiento para ambos tratamientos.

45 Falta de información

En el caso de falta de información o información con falta de coherencia, un AE se contará como un TEAE, a menos que pueda excluirse claramente que no es un TEAE (por ejemplo, mediante fechas parciales u otra información).

- 50 Si la fecha de inicio de un AE es incompleta o falta, se asumirá que se ha producido después de la primera administración de medicación del estudio, excepto si una fecha incompleta indica que el AE empezó antes del tratamiento.

11.8.1.2 Acontecimientos adversos emergentes del tratamiento

Los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento se enumerarán y se resumirán por tratamiento:

- 55 • Visión general de TEAE (número y porcentaje de sujetos con al menos un TEAE, TEAE grave, TEAE que conduce a retiradas, muerte (si se produce))
- Resumen de todos los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento por el sistema primario de clase de órganos y término preferido (número y porcentaje de sujetos con al menos un TEAE) ("tabla en texto")
 - Tabla sin número de acontecimientos (para el cuerpo del informe del estudio clínico)
 - 60 - Tabla con número de acontecimientos (para el apéndice del informe del estudio clínico)
- Listas de sujetos que presentan acontecimientos adversos emergentes del tratamiento por tratamiento, clase de sistema de órganos y término preferido

11.8.1.3 Muertes, acontecimientos adversos importantes y otros significativos

- 65 En el caso de cualquier incidencia, muerte, AE importante y otros AE significativos se enumerarán individualmente y

se describirán en el informe del estudio en detalle.

11.8.1.4 Acontecimientos adversos que conducen a retirada del tratamiento

En el caso de cualquier incidencia, las listas del sujeto individual se generarán para todos los acontecimientos adversos que conducen a la retirada del tratamiento.

11.8.2 Evaluaciones de laboratorio clínico

11.8.2.1 Datos de hematología y bioquímica

Los parámetros de seguridad del laboratorio se medirán en D1 de cada periodo y al EOS. Por programa, estos parámetros de seguridad no se evaluarán durante el periodo en tratamiento.

Los valores que van a usarse como referencia (hematología y bioquímica) serán los valores recogidos en la predosis del D1 en el primer periodo de tratamiento. Si cualquiera de las pruebas de referencia programadas se repite para cualquier sujeto, los últimos valores vueltos a comprobar se considerarán referencias, siempre que se hicieran antes de la administración del PI.

Se proporcionarán las siguientes tablas y listas:

- Se proporcionará una lista específica de datos individuales de sujetos con PCSA pos-referencia, clasificada por función y tiempo de medición
- Se enumerarán todos los datos individuales que incluyen valores que se han vuelto a comprobar para hematología y bioquímica planeada por función biológica y tiempo de medición. Si hay algunos, los datos de pruebas de laboratorio sin programar también se incluirán en esta lista. En estas listas, los datos individuales se marcarán con banderas cuando sean inferiores o superiores a los límites de laboratorio inferiores o superiores y/o cuando alcancen el límite absoluto de criterios de PCSA, si se definen
- También se proporcionará una lista de los datos de la función hepática para sujetos que experimentaron al menos una incidencia de ALT > 3ULN y al menos una incidencia de bilirrubina total > 2 ULN durante el estudio siendo al menos una de ellas después de la primera dosis. Los datos de la función hepática se expresarán como múltiplos de los ULN correspondientes
- Se proporcionará una lista con sujetos con bilirrubina conjugada > 35% bilirrubina total y bilirrubina total > 1,5 ULN
- Se proporcionará una lista para aumentar en ALT $\geq$ 2 ULN, que incluye notablemente la información sobre la ingesta del fármaco, historia médica y quirúrgica, hábitos de alcohol, factores de desencadenamiento, detalles de acontecimientos con valores de ALT, signos y síntomas asociados.
- Estadística descriptiva por tratamiento para datos brutos y cambios de la referencia previa
- Se proporcionará una lista de definiciones fuera del intervalo.

En las listas de sujetos con PCSA, los datos de la función hepática, CPK y eosinófilos se expresarán como múltiplos de los ULN correspondientes.

11.8.2.2 Análisis de datos de orina

Se enumerarán todos los resultados de pruebas de orina cualitativos (tira reactiva), que incluyen valores que se han vuelto a comprobar.

11.8.3 Constantes vitales

11.8.3.1 Tensión arterial y frecuencia cardíaca

La frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistólica y diastólica (TAS y TAD) se miden después de 10 minutos en posición de descanso supina y también después de 3 minutos en posición de pie, excepto cuando se conectaron al Biostator.

Los valores que van a como las referencias serán el valor de evaluación de la dosis previa en el D1 de cada periodo de tratamiento. Si cualquiera de las pruebas de referencia programadas se repetirse para cualquier sujeto, los últimos valores que se han vuelto a comprobar se considerarán referencias, siempre que se hicieran antes de la administración del PI.

Para frecuencia cardíaca y tensiones arteriales, las diferencias ortostáticas se calcularán como el cambio de la posición supina a de pie.

Para todos los parámetros se realizará un análisis "en tratamiento" que incluye todos los valores sin planear y los valores que se han vuelto a comprobar.

Se proporcionarán las siguientes tablas y listas:

- Se proporcionará tablas resumen de recuentos de sujetos con PCSA con tablas de incidencias de PCSA pos-referencia, independientemente del estado normal o anormal de la referencia
- Para frecuencia cardíaca y tensiones arteriales (posiciones supina y de pie), los datos brutos y los cambios de referencia (posición supina sólo) se resumirán en estadística descriptiva, para el tipo de medición (posición) de cada parámetro y el momento de tiempo, basándose en las mediciones de dosis previa planeadas y la referencia definida
- Se enumerarán todos los datos individuales, que incluyen valores sin planear y que han vuelto a comprobar (diferencia ortostática supina, de pie). En las listas, los valores se marcarán con una bandera cuando se llegue a los límites de los criterios de PCSA cuando se definan

- Se proporcionará una lista de datos de PCSA pos-referencia individuales
- En el apéndice también se enumerarán comentarios relacionados con evaluaciones de constantes vitales, si los hay.

- 5 **11.8.3.2** *Peso corporal, índice de masa corporal y temperatura corporal*
Los valores que van a usarse como referencias para el peso corporal y el IMC serán los valores recogidos en D1 de PE1. Los valores que van a usarse como referencias para la temperatura corporal serán los valores recogidos en el D1 de cada PE. Se enumerarán datos individuales que incluyen banderas (peso solo) para valores cuando alcanzan los límites de los criterios de PCSA.
- 10 **11.8.4** *ECG*
Se analizarán la frecuencia cardíaca, los intervalos de PQ, QRS y QT y QT corregido (QTc) de la lectura automática como valor de parámetro bruto y cambio de referencia.
- 15 Los valores que van a usarse como referencia serán el valor de predosis del Día 1 de cada periodo. Si cualquiera de las pruebas de referencia programadas se repite para cualquier sujeto, los valores que se han vuelto a comprobar se considerarán referencias, siempre que se hicieran antes de la administración del fármaco del periodo.
- 20 Para todos los parámetros se realizará un análisis en el tratamiento usando todas las evaluaciones pos-referencia hechas durante el periodo en tratamiento que incluye valores que se han vuelto a comprobar. Los recuentos de sujetos con PCSA de pos-referencia se proporcionarán en tablas resumen independientemente del estado normal o anormal de la referencia por grupo de tratamiento.
- 25 Los datos brutos para todos los parámetros se resumirán en estadística descriptiva por parámetro, tratamiento, visita y tiempo de medición.
- Los datos individuales, que incluyen valores que se han vuelto a comprobar, se enumerarán, se clasificarán por tratamiento, sujeto, visita y tiempo de medición. En las listas, los valores que alcanzan los límites de los criterios de PCSA se marcarán con banderas.
- 30 Se proporcionará una lista de datos individuales de sujetos con PCSA pos-referencia, se clasificará por tipo de medición y se clasificará por periodo, sujeto, visita y tiempo de medición.
- 35 Adicionalmente también se proporcionará una lista separada del perfil cardíaco para sujetos con QTc prolongado (>450 ms para hombres y >470 ms para mujeres) o cambios de referencia en QTc >60 ms (para hombres y mujeres) y una lista de sujetos con al menos una anomalía en la evaluación cualitativa (es decir, ECG anormal) después de la 1ª dosificación.
- 40 **11.8.5** *Otros parámetros de seguridad relacionados*
11.8.5.1 *Anticuerpos anti-lixisenatida*
Si es apropiado, se proporcionará una tabla resumen con el número de sujetos que desarrollan anticuerpos anti-lixisenatida durante el estudio. Se proporcionará la lista de sujetos individuales. Los comentarios, si los hay, se enumerarán en el apéndice.
- 45 **Manipulación de los datos para anticuerpos anti-lixisenatida**
Los datos de anticuerpos anti-lixisenatida se proporcionarán por Sanofi-aventis / Global Metabolism and Pharmacokinetics.
- 50 La base de datos se cerrará después de la disponibilidad de niveles de anticuerpos anti-lixisenatida en la visita después del estudio. Si los sujetos dan positivo para anticuerpos de lixisenatida en esta visita después del estudio (PSV), la base de datos se abrirá para subir datos de anticuerpos anti-lixisenatida obtenidos de la visita de seguimiento (FUV).
- 55 Todos los resultados para anticuerpos anti-lixisenatida, que incluyen los datos de PSV y FUV, estarán contenidos en la base de datos final para este estudio y estarán cubiertos por el análisis final de este estudio.
- 11.8.5.2** *Examen físico*
Se proporcionará la lista de comentarios relacionados con el examen físico, si los hay.
- 60 **11.8.5.3** *Tolerabilidad local en el sitio de inyección*
Se proporcionarán distribuciones de frecuencia por tratamiento para niveles de tolerabilidad local en el sitio de inyección. Se enumerarán datos individuales.
- 65 **11.8.5.4** *Reacciones alérgicas*
Listas de reacciones alérgicas
Cualquier caso de reacción alérgica se documentará como acontecimientos adversos con información

complementaria detallada. Todos los casos se describirán en detalle en el informe del estudio clínico.

Se enumerarán casos individuales y todos los datos complementarios.

5 Historia médica alérgica e historia médica familiar

La historia médica alérgica y la historia médica familiar van a documentarse para sujetos con cualquier incidencia de posible reacción alérgica. Todos los detalles de la historia médica alérgica y la historia médica familiar alérgica se enumerarán individualmente.

10 11.9 ANÁLISIS DE DATOS FARMACOCINÉTICOS

11.9.1 Parámetros farmacocinéticos

La lista de parámetros PK se enumera en la Sección 0. Además, $T_{50\%}\text{-}ABC_{(0-24)}$ para insulina se derivará en el contexto del análisis estadístico.

15 11.9.2 Análisis estadístico

Los parámetros farmacocinéticos de lixisenatida e insulina glargina se enumerarán y se resumirán usando al menos medias aritméticas y geométricas, desviación estándar (DE), error estándar de la media (EEM), coeficiente de variación (% de CV), mínimo, mediana y máximo para cada tratamiento.

20 Todos los análisis farmacocinéticos englobarán datos de las poblaciones farmacocinéticas correspondientes como se definen en la Sección 0. No se harán ajustes del nivel alfa para análisis múltiples.

Los análisis estadísticos compararán tratamiento de prueba (T) frente a tratamiento de referencia (R).

25 11.9.2.1 Análisis de la relación de tratamientos

Antes de todos los análisis descritos a continuación, los valores de $C_{\text{máx}}$, $ABC_{\text{última}}$ y ABC se transformarán logarítmicamente (logaritmo natural). El análisis se realizará para $C_{\text{máx}}$, $ABC_{\text{última}}$ y ABC para lixisenatida y para ABC_{0-24} para insulina glargina.

30 Los parámetros transformados logarítmicamente se analizarán con un modelo lineal de efectos mixtos con términos fijos para la secuencia, el periodo y el tratamiento

$$\text{Logaritmo (parámetro)} = \text{secuencia} + \text{periodo} + \text{tratamiento} + \text{error},$$

35 y con una matriz R sin estructurar de varianzas y covarianzas del tratamiento (i, i) por sujeto en el transcurso de los bloques de secuencias usando SAS PROC MIXED.

40 Para estos parámetros, la estimación y el intervalo de confianza al 90% (IC) para la relación de medias geométricas de tratamientos (Prueba / Referencia) se obtendrán calculando la estimación y el IC al 90% para la diferencia entre las medias de tratamiento dentro del marco del modelo lineal de efectos mixtos y luego convirtiéndolas en la relación de medias geométricas por la transformación antilogarítmica. La bioequivalencia se concluirá si el IC al 90% para la relación está completamente dentro del intervalo de referencia de equivalencia de 0,80 a 1,25.

45 Las listas de relaciones individuales de tratamientos (T/R) se proporcionarán con la estadística descriptiva correspondiente.

11.9.2.2 $T_{50\%}\text{-}ABC_{(0-24)}$ para insulina

La distribución de valores de $T_{50\%}\text{-}ABC_{(0-24)}$ para insulina se representará por representaciones de histograma para cada tratamiento. Además, se proporcionará un histograma de diferencias en $T_{50\%}\text{-}ABC_{(0-24)}$ entre tratamientos (T-R).

50 El $T_{50\%}\text{-}ABC_{(0-24)}$ (h) se analizará no paramétricamente. Los IC para la diferencia de tratamiento en medianas se derivarán por el método de Hodges-Lehmann.

11.9.2.3 $T_{\text{máx}}$ para lixisenatida

55 La $T_{\text{máx}}$ se resumirá por rango y mediana para cada tratamiento.

La distribución de valores de $T_{\text{máx}}$ se representará por representaciones de histograma para cada tratamiento. Además, se proporcionará un histograma de diferencias en $T_{\text{máx}}$ entre tratamientos (T-R).

11.10 Análisis de PK/PD

60 Si es apropiado se generará una muestra gráfica (por ejemplo, representaciones de dispersión) para explorar la relación PK/PD.

11.11 Análisis provisional

No está planeado ningún análisis provisional.

65

12 PATRONES ÉTICOS Y DE REGULACIÓN

12.1 PRINCIPIOS ÉTICOS

Este ensayo clínico se realizará según los principios establecidos por la 18th World Medical Assembly (Helsinki, 1964) y todas las correcciones aplicables establecidas por la Asambleas médicas mundiales, y las pautas de la ICH para buenas prácticas clínicas (GCP).

12.2 LEYES Y REGLAMENTACIONES

Este ensayo clínico se realizará con todas las leyes y reglamentaciones internacionales y las leyes y reglamentaciones nacionales de el (los) país (países) internacional(es) en (el) los que se realiza el ensayo clínico, además de cualquier pauta aplicable.

12.3 CONSENTIMIENTO INFORMADO

El investigador (según requisitos de regulación aplicables) o una persona designada por el investigador y bajo la responsabilidad del investigador deben informar completamente al sujeto de todos los aspectos pertinentes del ensayo clínico que incluye la información escrita que da la aprobación/opinión favorable por el Comité de ética (IRB/IEC) y las autoridades sanitarias. Todos los participantes deben ser informados al grado más completo posible del estudio en lenguaje y términos que puedan entender.

Antes de una participación del sujeto en el ensayo clínico, el formulario de consentimiento informado escrito deberá ser firmado, con el nombre cumplimentado y fechado personalmente por el sujeto o por el representante legamente aceptable del sujeto, y por la persona que realizó la discusión del consentimiento informado. Una copia del formulario del consentimiento informado escrito firmado y fechado se proporcionará al sujeto.

El formulario de consentimiento informado usado por el investigador para obtener el consentimiento informado del sujeto deberá ser revisado y aprobado por el esponsor antes de enviarse al Comité de ética (IRB/IEC) apropiado y las autoridades sanitarias para la aprobación/opinión favorable.

14.3.1 CÁMARA DE REVISIÓN INSTITUCIONAL/COMITÉ DE ÉTICA (IRB/IEC)

Según se requiera por la reglamentación local, el investigador o el sponsor deben enviar este protocolo del ensayo clínico al Comité de ética apropiado y las autoridades sanitarias, y se requiere mandar a la otra parte respectiva una copia de la aprobación/opinión favorable escrita y fechada firmada por el presidente con convenio del Comité de ética y autoridades sanitarias.

El ensayo clínico (código de estudio, título del protocolo del ensayo clínico y número de versión), los documentos revisados (protocolo del ensayo clínico, formulario del consentimiento informado, manual del investigador, CV del investigador, etc.) y la fecha de la revisión deben establecerse claramente en la aprobación/opinión favorable escrita del (IRB/IEC) y las autoridades sanitarias.

El producto en investigación no se cederá al sitio del estudio y el investigador no empezará el estudio antes de que la aprobación/opinión favorable escrita y fechada sea recibida por el investigador y el esponsor.

Durante el ensayo clínico, cualquier corrección o modificación al protocolo del ensayo clínico deberá enviarse al Comité de ética (IRB/IEC) y las autoridades sanitarias antes de la implementación, a menos que el cambio sea necesario para eliminar un riesgo inmediato para los pacientes, en cuyo caso el IRB/IEC deberá ser informado tan pronto como sea posible. También deben informarse de cualquier acontecimiento que probablemente afecte a la seguridad de los sujetos o la conducción continuada del ensayo clínico, en particular cualquier cambio en seguridad.

Todas las actualizaciones del manual del investigador serán enviadas al Comité de ética (IRB/IEC).

Un informe de progreso se envía al Comité de ética (IRB/IEC) y las autoridades sanitarias al menos anualmente y un resumen del resultado del ensayo al final del ensayo clínico.

13. USO DE SISTEMAS COMPUTERIZADOS

Los sistemas computerizados usados durante las diferentes etapas del estudio son:

- Para la entrada de datos y actividades de gestión, Oracle Clinical RDC versión 4.5.3
- Para actividades farmacocinéticas, WinNonlin, PKDMS
- Para datos bioanalíticos, WATSON
- Para actividades estadísticas, SAS® (versión 9.1, SAS Institute, NC USA)
- Para actividades de farmacovigilancia, Clintrace
- Para monitorizar actividades, IMPACT
- Para actividades de escritos médicos, DOMASYS.

La carga de datos está planeada para datos PD, de laboratorio y para anticuerpos anti-lixisenatida de este ensayo clínico.

14. EVALUACIÓN DE RESPUESTAS DE LA PIEL

Las reacciones a las inyecciones respectivas se documentarán en cuadernos de recogida de datos mediante un sistema numérico de puntuación definido a continuación:

Puntuación de irritación global:

Puntuación	Definición
0	Sin reacción
1	Eritema difícilmente perceptible
2	Leve: eritema ligero con o sin edema ligero
3	Moderado: eritema moderado, edema, con o sin pápulas
4	Intenso: eritema marcado, edema, induración, con o sin pápulas
5	Grave: eritema intenso con edema, vesículas o ampollas

Todas las reacciones con una puntuación ≥ 3 se informarán como acontecimientos adversos en cuadernos de recogida de datos.

5

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10

1. American Diabetic Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998;21:5-19
2. Samspon HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2006;117(2):391-397

15

3. Manual de farmacia

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 ó 2, comprendiendo dicha composición farmacéutica
 - (a) desPro³⁶Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ 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 la concentración del compuesto (a) está en el intervalo de 33 - 44 µg/ml y en la que la concentración del compuesto (b) está en el intervalo de 57 - 66 U/ml y en la que la composición se mezcla en el sitio en el día del tratamiento
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 ó 2 por administración de una dosis de 0,25 - 1,5 U/kg de compuesto (b) y 0,05 - 0,5 µg/kg de compuesto (a).
3. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 2, en la que la composición se administra parenteralmente.
4. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en la que el sujeto que va a tratarse es un sujeto adulto.
5. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que el sujeto que va a tratarse es obeso.
6. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 5, en la que el sujeto tiene un índice de masa corporal de al menos 30.
7. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en la que la diabetes mellitus tipo 2 no está adecuadamente controlada con insulina sola.
8. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en la que el sujeto que va a tratarse tiene un valor de HbA1c en el intervalo del 7% al 10% o/y una concentración de glucosa en plasma en ayunas de al menos 7 mmol/L o/y glucosa en plasma postprandial de 2 horas de al menos 11,1 mmol/L.
9. La composición farmacéutica para uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que se administra una dosis de 0,4 U/kg de compuesto (b) y 20 µg de compuesto (a).

Figura 1 – Concentraciones medias de lixisenatida en plasma para el tratamiento R1 y T1 en escalas lineales

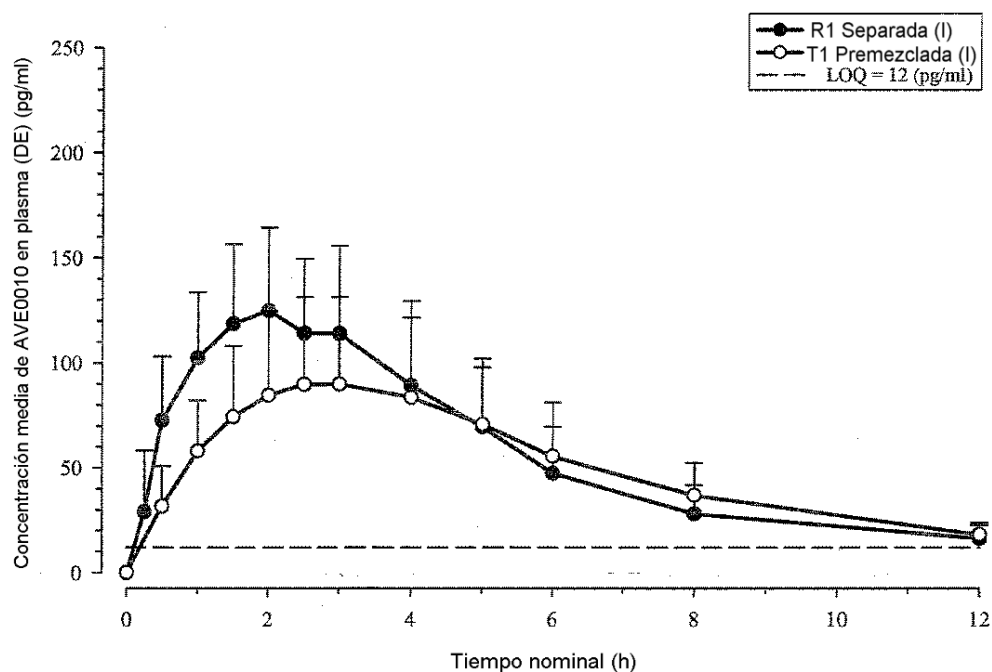


Figura 2 – Concentraciones medias de lixisenatida en plasma para el tratamiento R2 y T2 en escalas lineales

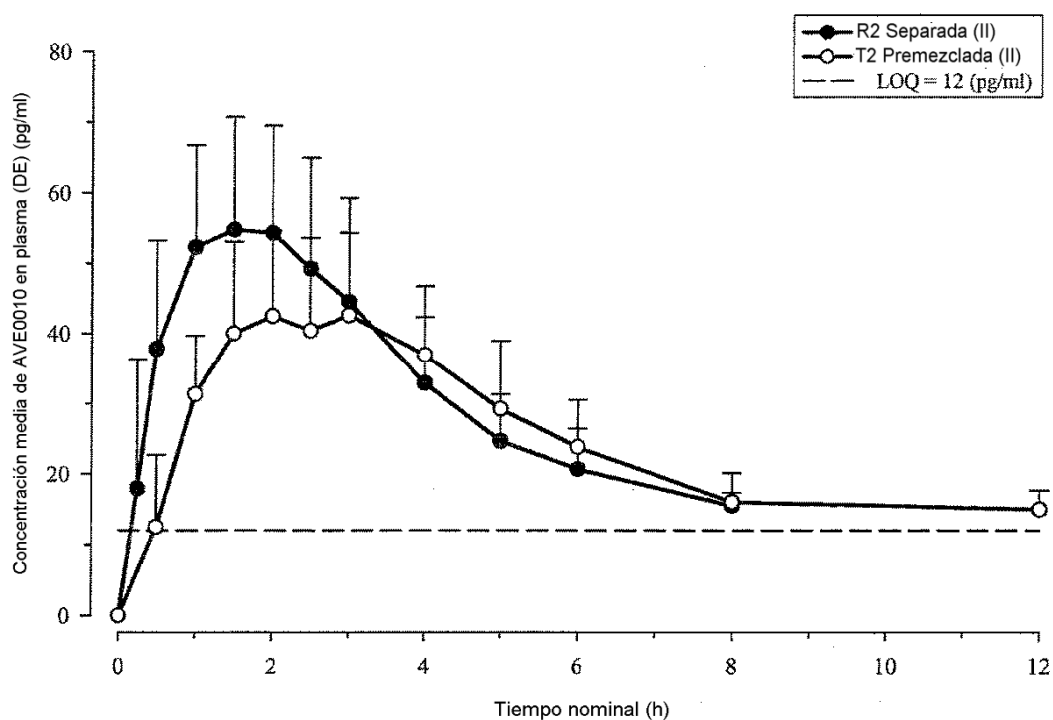


Figura 3 – Concentraciones medias de insulina glargina en suero (DE) para el tratamiento R1 y T1 en escalas lineales

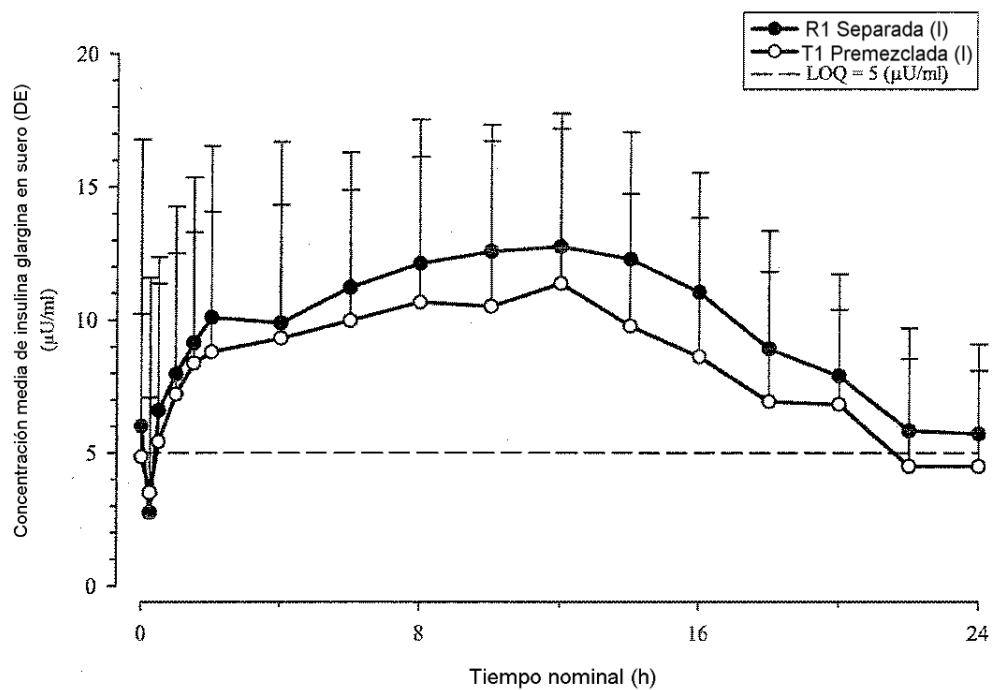


Figura 4 – Concentraciones medias de insulina glargina en suero (DE) para el tratamiento R2 y T2 en escalas lineales

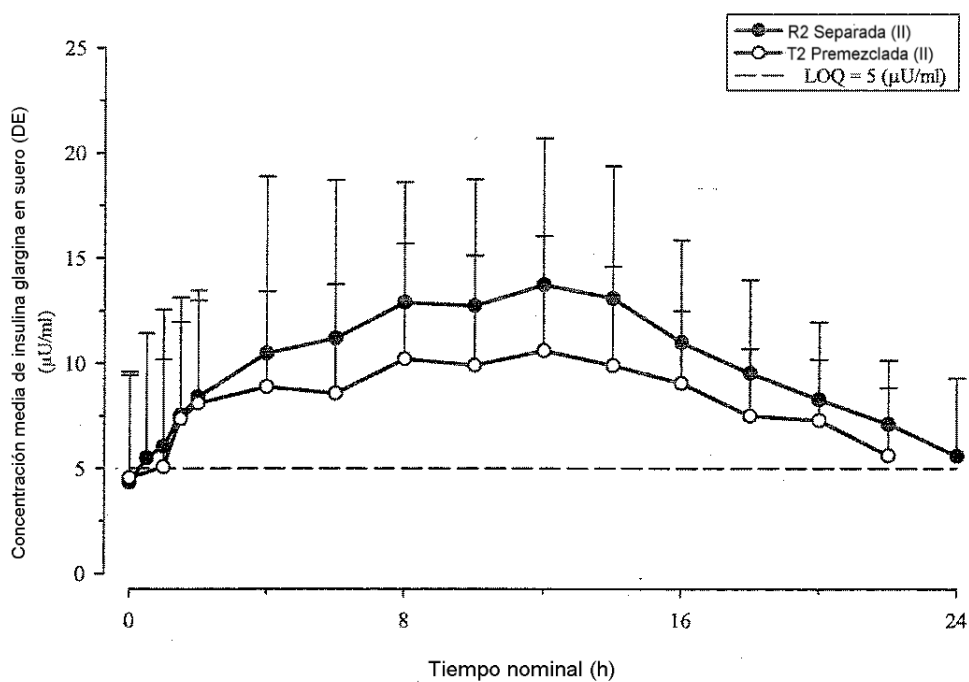


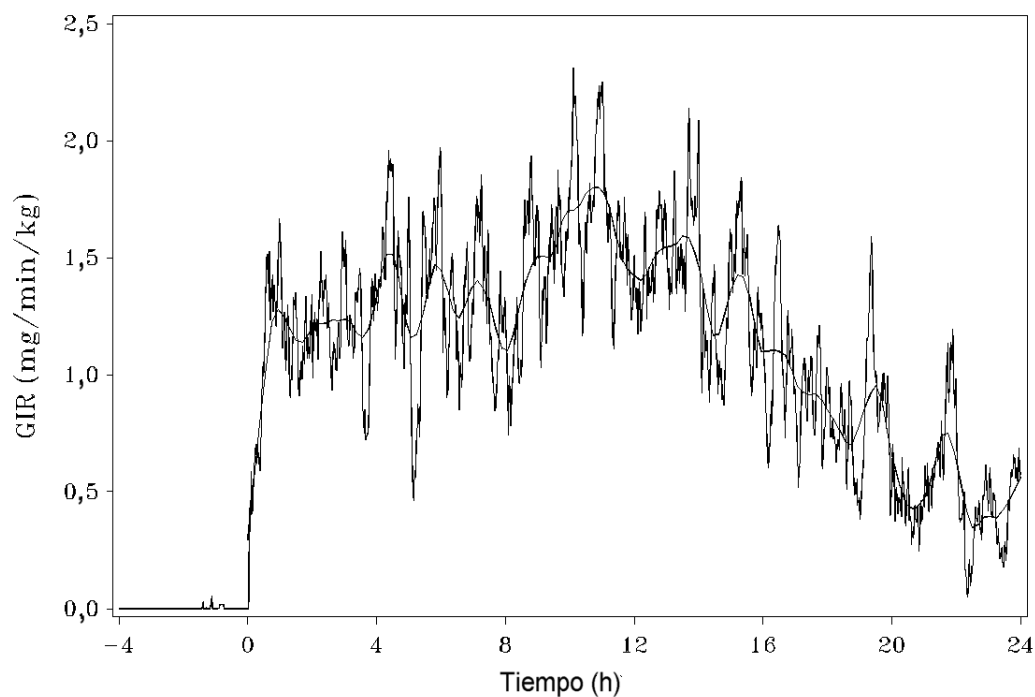
Figura 5 – GIR (perfiles brutos medios y suavizados medios) – Tratamiento=R1 (separada)

AVE 0010 / BDR 10880

Tasa de infusión de glucosa (normalizada al peso corporal)

(perfiles brutos medios y suavizados medios hasta 24 horas después de la dosificación)

Tratamiento = R1 (separada)



GIR = tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal

Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente.

R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada

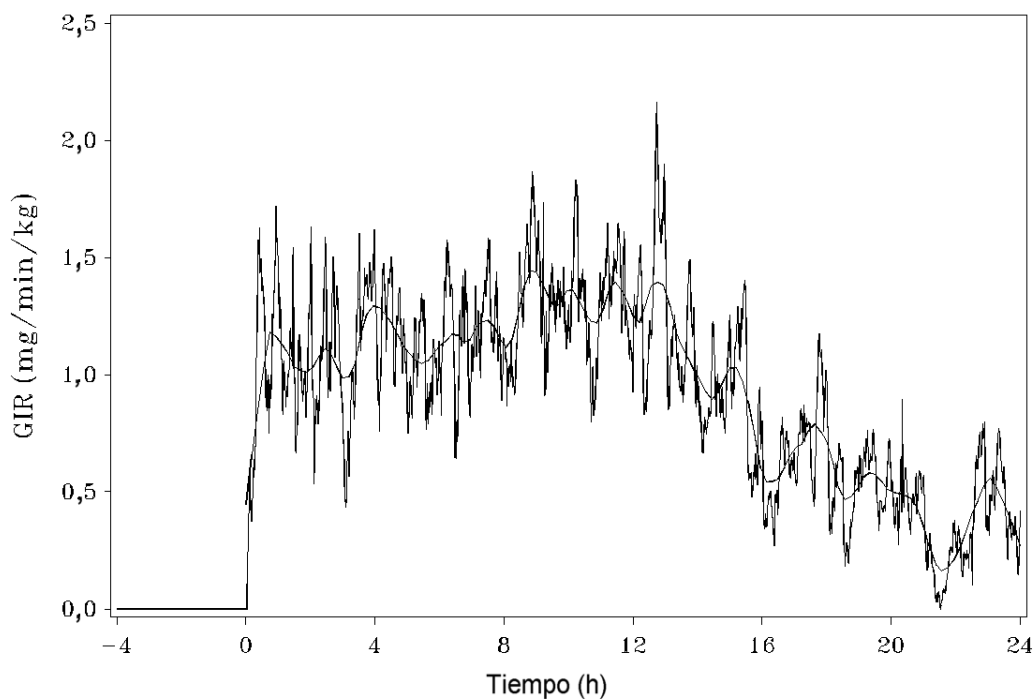
Figura 6 – GIR (Perfiles brutos medios y suavizados medios) – Tratamiento=T1 (mezclada)

AVE 0010 / BDR 10880

Tasa de infusión de glucosa (normalizada al peso corporal)

(perfiles brutos medios y suavizados medios hasta 24 h después de la dosificación)

Tratamiento = T1 (mezclada)



GIR = tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal

Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente.

R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada

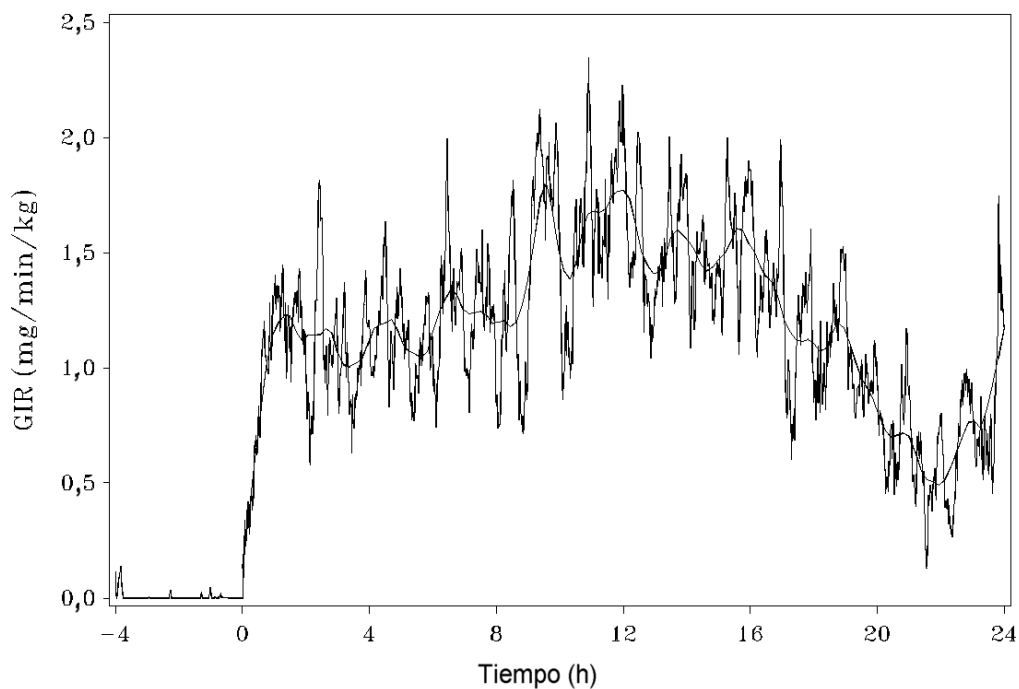
Figura 7 – GIR (Perfiles brutos medios y suavizados medios) – Tratamiento=R2 (separada)

AVE 0010 / BDR 10880

Tasa de infusión de glucosa (normalizada al peso corporal)

(perfiles brutos medios y suavizados medios hasta 24 h después de la dosificación)

Tratamiento = R2 (separada)



GIR = tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal

Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 $\mu\text{g/kg}$ y 0,100 $\mu\text{g/kg}$ de lixisenatida, respectivamente.

R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada

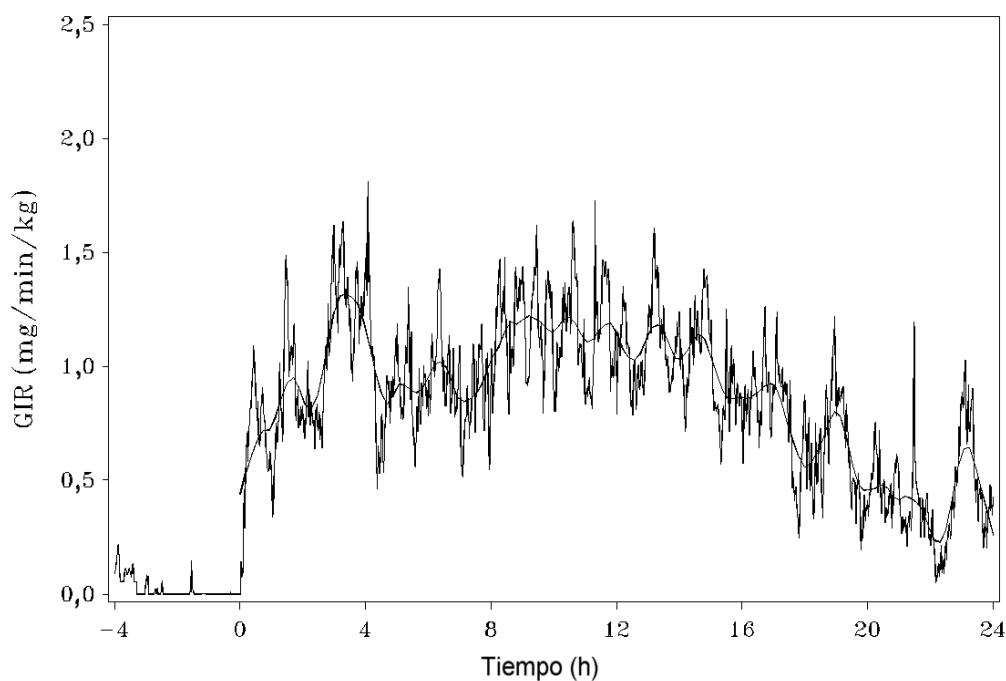
Figura 8 – GIR (Perfiles brutos medios y suavizados medios) – Tratamiento=T2 (mezclada)

AVE 0010 / BDR 10880

Tasa de infusión de glucosa (normalizada al peso corporal)

(perfiles brutos medios y suavizados medios hasta 24 h después de la dosificación)

Tratamiento = T2 (mezclada)



GIR = tasa de infusión de glucosa normalizada al peso corporal

Concentración 1 (R1 y T1) y Concentración 2 (R2 y T2) son tratamientos por kg de peso corporal de 0,4 U/kg de insulina glargina combinada con 0,264 µg/kg y 0,100 µg/kg de lixisenatida, respectivamente.

R1 y R2 son inyecciones simultáneas separadas; T1 y T2 son inyecciones de formulación premezclada

Figura 9

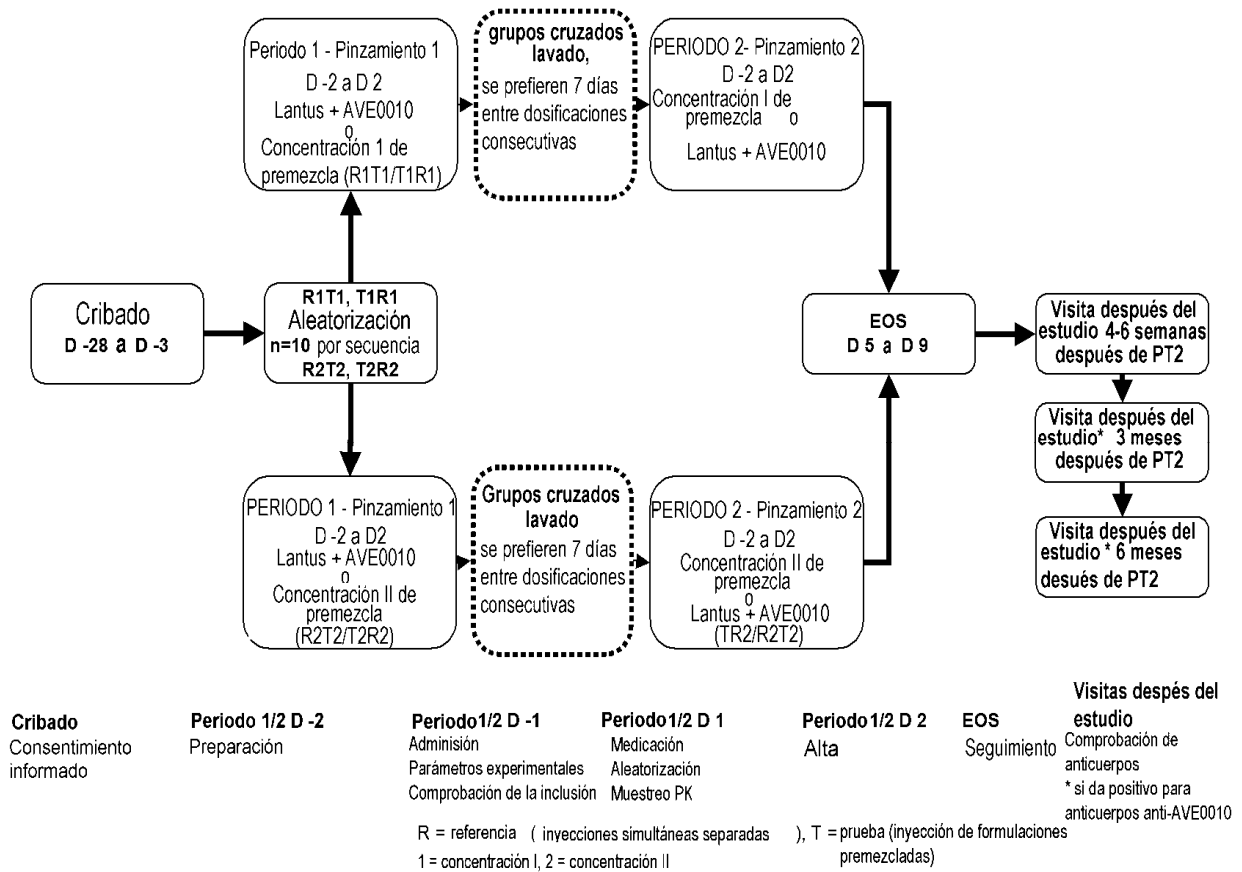


Figura 10

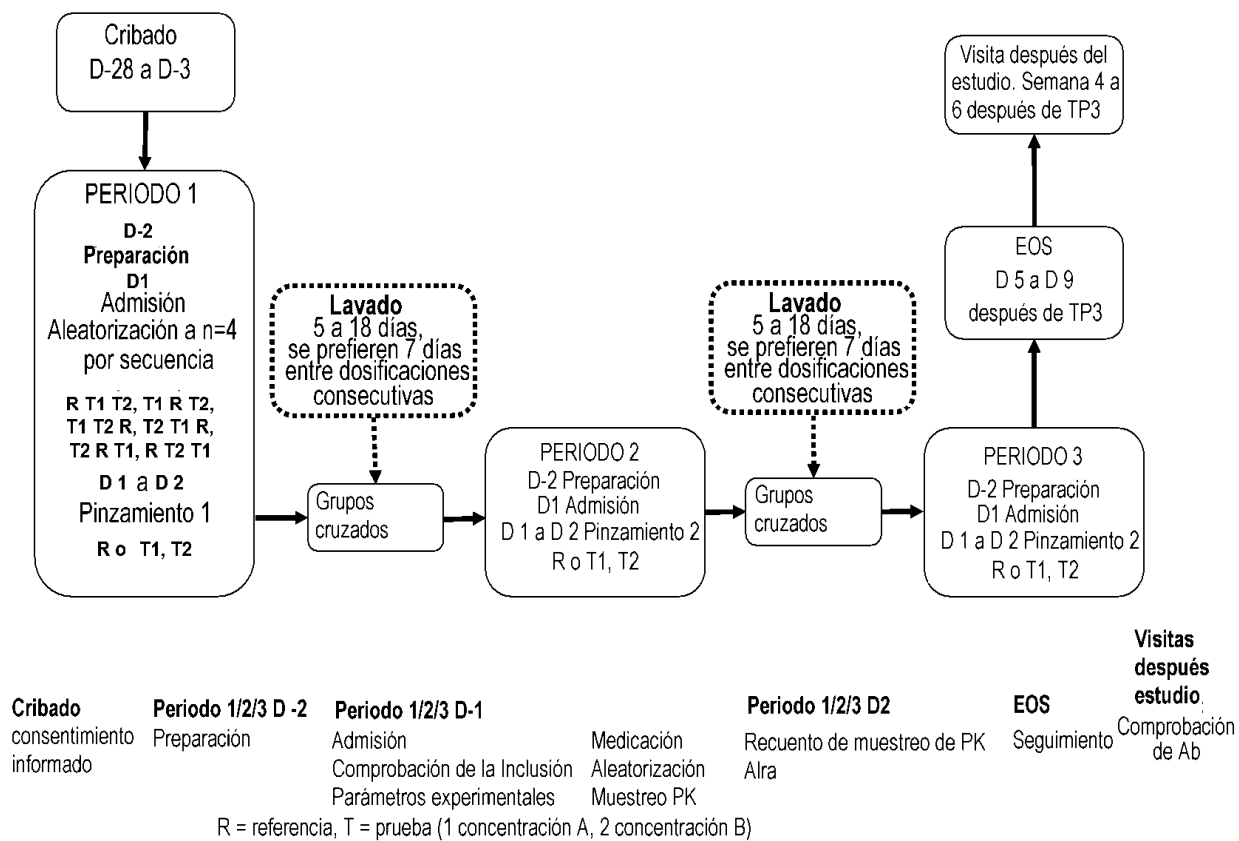


Figura 11 – Concentraciones medias de lixisenatida en plasma para el tratamiento Referencia (separada),

Prueba (mezcla A) y prueba 2 (mezcla B) en escalas lineales

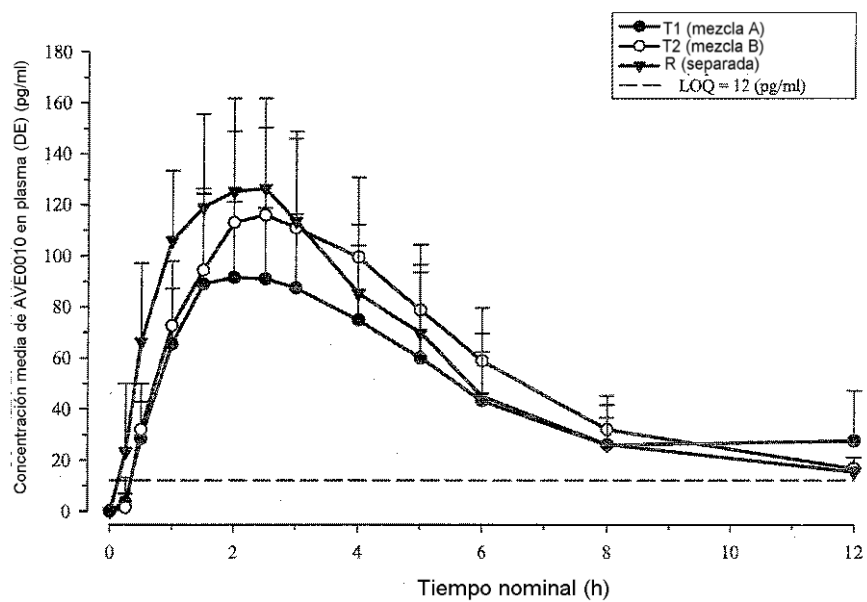


Figura 12 – Concentraciones medias de insulina glargina en suero (DE) para el tratamiento Referencia (separada), Prueba (mezcla A) y Prueba 2 (mezcla B) en escalas lineales

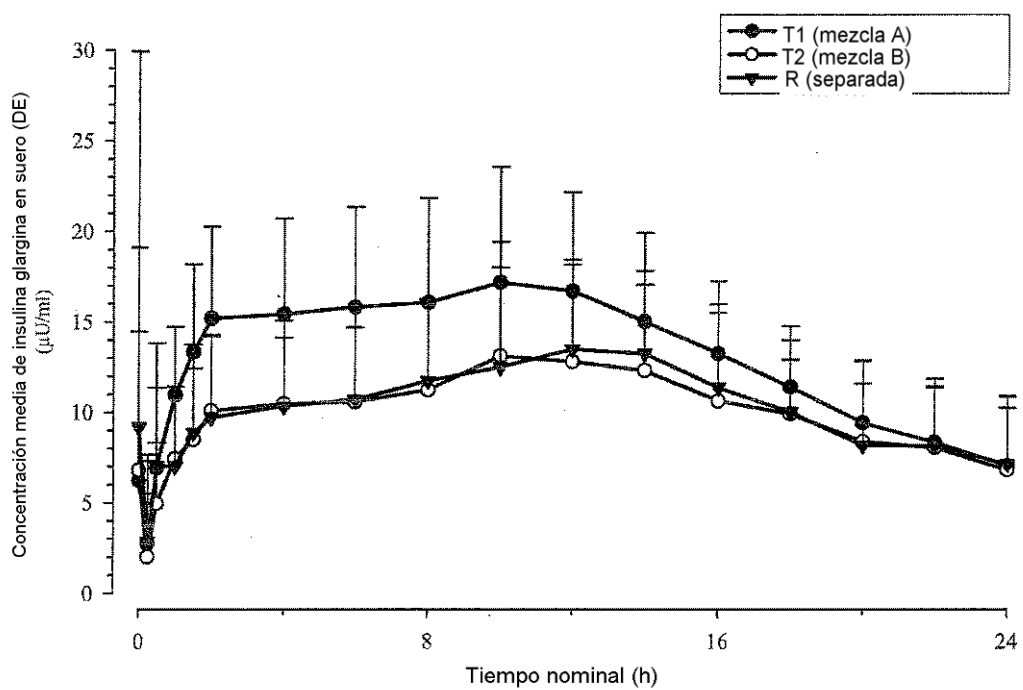


Figura 13 – GIR (Perfiles brutos medios y suavizados medios) – Tratamiento=R (separada)

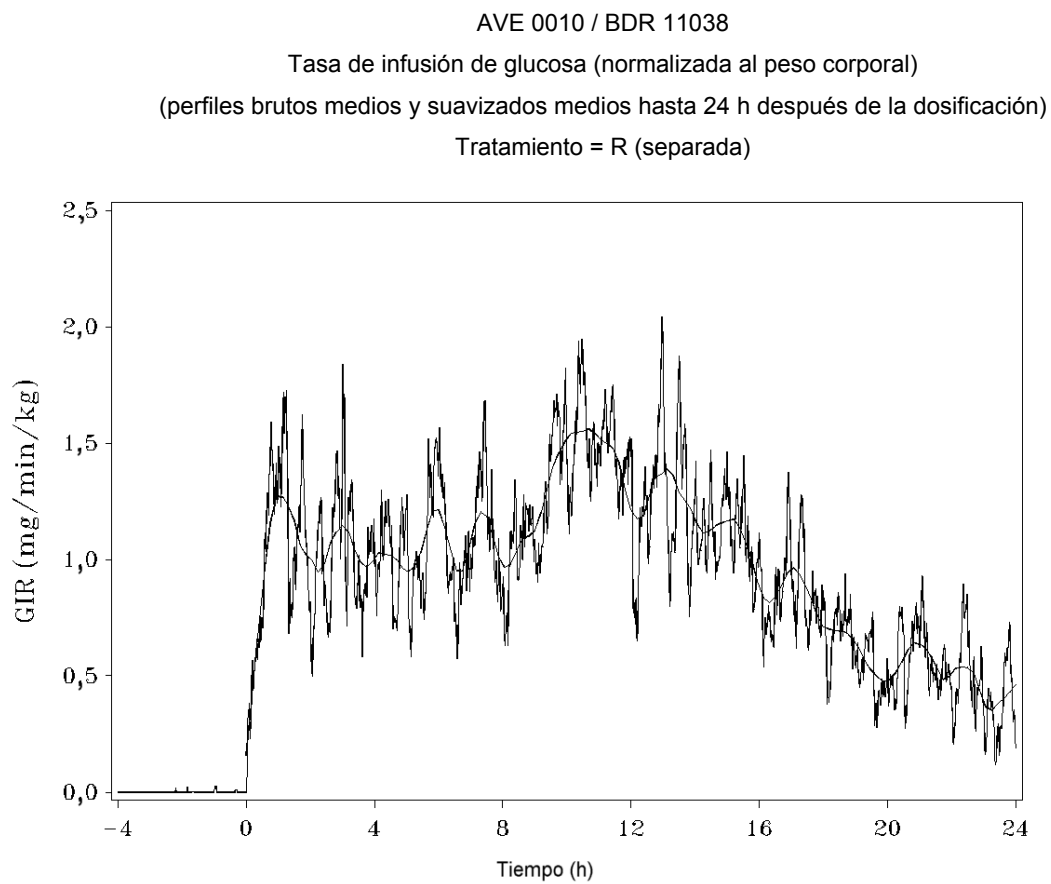


Figura 14 – GIR (Perfiles brutos medios y suavizados medios) – Tratamiento=T1 (mezcla A)

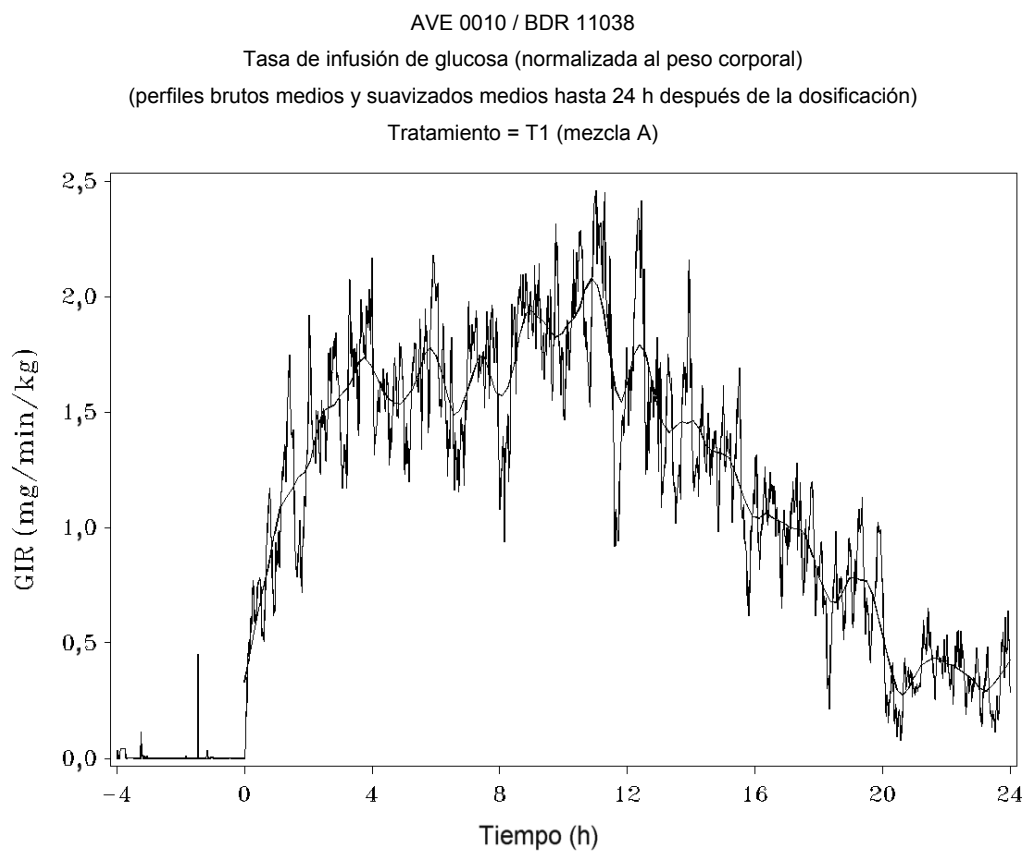


Figura 15 – GIR (Perfiles brutos medios y suavizados medios) – Tratamiento=T2 (mezcla B)

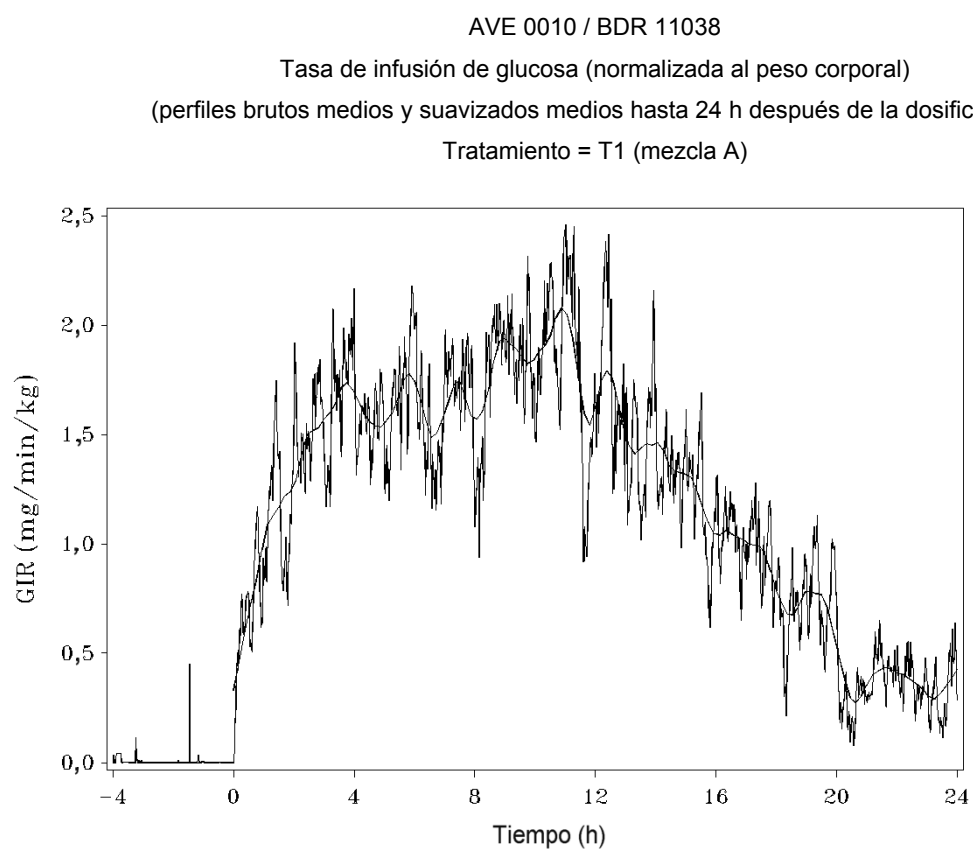
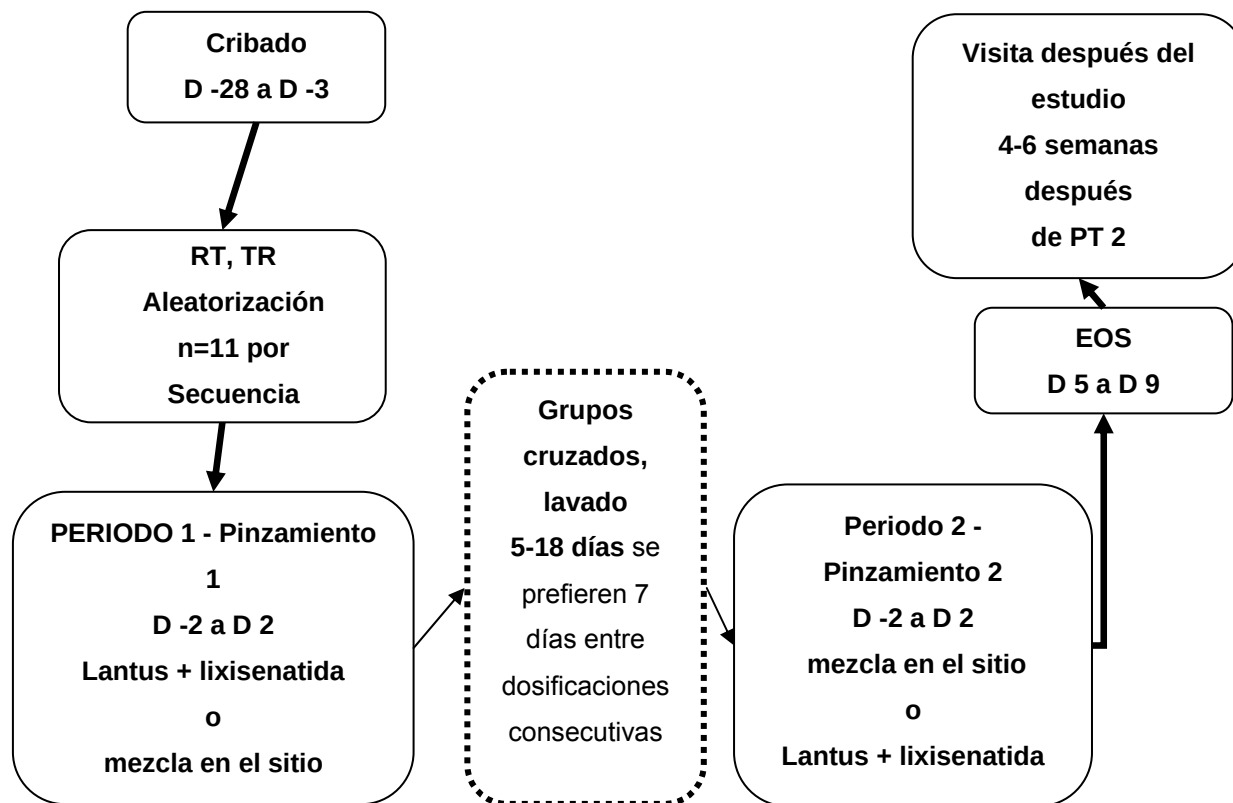


Figura 16



R = referencia, T = prueba (inyección de la mezcla en el sitio)