

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 949 095**

51 Int. Cl.:

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 38/28 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2015** **PCT/EP2015/079285**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016** **WO16092026**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2015** **E 15808177 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2023** **EP 3229828**

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

30 Prioridad:

12.12.2014 EP 14197685

10.11.2015 EP 15193940

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.09.2023

73 Titular/es:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
(100.0%)

Brüningstraße 50
65929 Frankfurt, DE

72 Inventor/es:

SOUHAMI, ELISABETH y
SILVESTRE, LOUISE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 949 095 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida

5 El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende (a) lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) insulina glargina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el compuesto (b) está presente en una concentración de 100 U/ml, y el compuesto (a) está presente en una concentración de 33 µg/ml, para su uso en el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2, en donde la composición farmacéutica se administra en combinación con metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

15 A diferencia de la diabetes de tipo 1, generalmente no hay una ausencia de insulina en la diabetes de tipo 2, pero en muchos casos, particularmente en casos progresivos, el tratamiento con insulina se considera la terapia más adecuada, si se requiere en combinación con fármacos antidiabéticos administrados por vía oral.

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

25 Existe un riesgo particular de pacientes con sobrepeso que padecen diabetes de tipo 2, por ejemplo, pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². En estos pacientes, los riesgos de diabetes se solapan con los riesgos de sobrepeso, conduciendo, por ejemplo, a un aumento de enfermedades cardiovasculares en comparación con los pacientes con diabetes de tipo 2 que tienen un peso normal. Así, es particularmente necesario tratar la diabetes en estos pacientes, a la vez que se reduce el sobrepeso.

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

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

SEQ ID NO: 1: Lixisenatida (44 aminoácidos)

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

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

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

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

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

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

La insulina glargina se desvela en el documento de patente US 5 656 722.

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

Una dosis de 100 U de insulina glargina requiere la inyección de 1 ml de Lantus[®] U100, conteniendo cada ml de Lantus[®] U100 100 U de insulina glargina. 100 U de insulina glargina se corresponden con 3,6378 mg de insulina glargina.

El documento de patente WO 2011/147980 desvela una mezcla en el sitio que comprende una concentración fija de insulina glargina y una concentración variable de lixisenatida. Este documento también desvela una preparación mezclada en el sitio a modo de ejemplo que contiene 100 U/ml de insulina glargina y 66,67 µg/ml (o 800/300*25 µg/ml) de lixisenatida, 60,6 µg/ml (o 800/330*25 µg/ml) de lixisenatida, 55,56 µg/ml (o 800/360*25 µg/ml) de lixisenatida, 51,28 µg/ml de lixisenatida (o 800/390*25 µg/ml de lixisenatida), 47,62 µg/ml (o 800/420*25 µg/ml) de lixisenatida, 44,44 µg/ml (o 800/450*25 µg/ml) de lixisenatida, 41,67 µg/ml (o 800/480*25 µg/ml) de lixisenatida, 39,22 µg/ml (o 800/510*25 µg/ml) de lixisenatida, 37,04 µg/ml (o 800/540*25 µg/ml) de lixisenatida, 35,09 µg/ml (o 800/570*25 µg/ml) de lixisenatida, o 33,33 µg/ml (o 800/600*25 µg/ml) de lixisenatida.

El documento de patente WO 2011/144673 desvela una formulación farmacéutica acuosa que comprende 200-1000 U/ml de insulina glargina, con la condición de que la concentración no sea 684 U/ml. La formulación puede comprender un análogo de exendina-4, tal como, por ejemplo, lixisenatida, exenatida o liraglutida.

Riddle (Diabetes Care 2013, 36(9), 2497-2503) desvela la administración combinada de lixisenatida, insulina glargina y metformina. El presente documento no dice nada sobre la administración de lixisenatida e insulina glargina en una formulación única.

El Ejemplo 1 describe un estudio aleatorizado, de 30 semanas, controlado con fármaco comparativo, sin ocultación, de 2 brazos de tratamiento, de grupos paralelos, multicéntrico, que compara la eficacia y seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con insulina glargina con o sin metformina en pacientes con T2DM. En este estudio se usa (I) una composición farmacéutica que comprende 100 U/ml de insulina glargina y 50 µg/ml de lixisenatida, y (II) una composición farmacéutica que comprende 100 U/ml de insulina glargina y 33 µg/ml de lixisenatida. Además, se usa una combinación de (I) y (II).

El Ejemplo 2 describe un estudio clínico aleatorizado de 3 brazos de tratamiento que compara la eficacia y seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con insulina glargina sola y con lixisenatida sola, además de metformina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

El Ejemplo 2 demuestra la superioridad estadística de la combinación de relación fija en comparación con insulina glargina en el cambio de HbA1c, además de la superioridad estadística de la combinación de relación fija con respecto a la lixisenatida (Tabla 9 del Ejemplo 2).

El Ejemplo 2 demuestra que significativamente más pacientes tratados con la combinación de relación fija alcanzaron una HbA1c <7 % y HbA1c ≤6,5 % en comparación con aquellos que recibieron insulina glargina o lixisenatida (Tabla 10 del Ejemplo 2).

El Ejemplo 2 demuestra que el tratamiento con la formulación de relación fija mejoró significativamente el control glucémico posprandial. La variación de la glucosa a las 2 horas mejoró significativamente en comparación con el tratamiento con insulina glargina (Tabla 11 del Ejemplo 2). También se observó una mejora por la formulación de relación de dosis fija para la glucosa en plasma posprandial (PPG) a las 2 horas en comparación con la lixisenatida e insulina glargina (Tabla 12).

El peso corporal disminuyó en los grupos de combinación de relación fija y de lixisenatida y aumentó en los grupos de insulina glargina. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el cambio del peso corporal entre el grupo de combinación de relación fija y el grupo de insulina glargina (Tabla 13).

Las reducciones en la glucosa en plasma en ayunas (FPG) fueron similares en el grupo de combinación de relación fija y de insulina glargina, y fue significativamente menor en el grupo de lixisenatida (Tabla 14).

Los pacientes tratados con la combinación de relación fija tuvieron una disminución mayor estadísticamente significativa en el perfil de SMPG de 7 puntos promedio en comparación con los pacientes tratados con insulina glargina y pacientes tratados con lixisenatida, respectivamente (Tabla 15).

En el ensayo clínico descrito en el Ejemplo 2, una mayor proporción de pacientes alcanzaron el criterio de valoración compuesto de HbA1c <7,0 % sin aumento de peso corporal en el grupo de combinación de relación fija en comparación con el grupo de insulina glargina y el grupo de lixisenatida (Tabla 16). Más pacientes alcanzaron el criterio de valoración compuesto triple de HbA1c <7,0 % sin aumento de peso corporal y sin hipoglucemia sintomática documentada (concentración de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l]) durante el estudio en el grupo de composición de relación de dosis fija en comparación con el grupo de insulina glargina y el grupo de lixisenatida, respectivamente (Tabla 17).

En resumen, la combinación de relación fija añadida a la metformina para pacientes no bien controlados con metformina con o sin un segundo fármaco antidiabético oral (OAD) mejoró significativamente HbA1c y redujo las variaciones de la glucosa a las 2 horas y PPG a las 2 horas, SMPG de 7 puntos promedio y peso corporal en comparación con insulina glargina. La combinación también mejoró significativamente HbA1c, FPG y SMPG de 7 puntos promedio en comparación con lixisenatida.

Las ventajas de empezar con la combinación de relación fija en comparación con empezar con cada componente solo en pacientes no bien controlados con un fármaco antidiabético oral se evidencia, por tanto, basándose en las ventajas demostradas para HbA1c y el peso corporal frente a la insulina glargina, y para HbA1c, FPG y la tolerabilidad gastrointestinal en comparación con lixisenatida.

El Ejemplo 3 describe un estudio clínico aleatorizado de 2 brazos de tratamiento que compara la eficacia y seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con insulina glargina con o sin metformina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.

La combinación de relación fija con o sin metformina para pacientes no adecuadamente controlados con insulina basal con o sin fármacos antidiabéticos orales mejoró significativamente HbA1c (Tabla 8 del Ejemplo 3), permitió que más pacientes alcanzaran el objetivo del tratamiento de HbA1c (Tabla 9), redujo las variaciones de la glucosa a las 2 horas (Tabla 10) y PPG a las 2 horas (Tabla 11), SMPG de 7 puntos promedio (Tabla 13) y peso corporal (Tabla 12) en comparación con la insulina glargina.

Un primer aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende

- a) Lixisenatida (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 donde el compuesto (b) está presente en una concentración de 100 U/ml, y el compuesto (a) está presente en una concentración de 33 µg/ml, para su uso en el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2, en donde la composición farmacéutica se administra en combinación con metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La relación de concentración entre el compuesto (b) y el compuesto (a) en la composición farmacéutica como se describe en el presente documento es una relación fija.

La composición farmacéutica como se describe en el presente documento no es preferentemente una composición o formulación mezclada en el sitio. La composición o formulación mezclada en el sitio se prepara "en el sitio", por ejemplo, poco antes (por ejemplo, menos de 10 min, menos de 20 min o menos de 30 min) de la administración o/y en presencia del paciente que va a tratarse. En este contexto, una composición o formulación mezclada en el sitio puede ser una composición o formulación preparada a partir de al menos dos composiciones separadas, que comprende cada una al menos una de lixisenatida e insulina glargina. En particular, una formulación o composición mezclada en el sitio es una composición preparada a partir de dos composiciones separadas, la primera composición que comprende lixisenatida e insulina glargina y la segunda composición que comprende insulina glargina. Más particular, en este contexto, la formulación o composición mezclada en el sitio se prepara a partir de una primera composición que contiene 800 µg/ml de lixisenatida y 100 U/ml de insulina glargina y una segunda composición que contiene 100 U/ml de insulina glargina. En este contexto, la composición o formulación mezclada en el sitio puede comprender un volumen fijo de la primera composición y un volumen variable de la segunda composición.

Aún otro aspecto de la presente invención es una combinación farmacéutica, que comprende

- (i) una composición farmacéutica que comprende (a) lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) insulina glargina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el compuesto (b) está presente en una concentración de 100 U/ml, y el compuesto (a) está presente en una concentración de 33 µg/ml, y
- (ii) metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma

La composición o combinación de la presente invención puede usarse para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, o/y para el tratamiento de afecciones asociadas a la diabetes de tipo diabetes mellitus de tipo 2. Dichas afecciones incluyen una disminución de la tolerancia a la glucosa, una elevada concentración de glucosa en plasma posprandial, un aumento en la concentración de glucosa en plasma en ayunas, o/y un elevado valor de HbA_{1c}, en comparación con, por ejemplo, personas que no padecen diabetes de tipo 2 o con una afección normoglucémica.

La composición o combinación de la presente invención puede usarse en el control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2. En la presente invención, "mejora del control glucémico" o "control glucémico" en particular se refiere a la mejora de la tolerancia a la glucosa, mejora de la concentración de glucosa en plasma posprandial, mejora de la concentración de glucosa en plasma en ayunas, o/y mejora del valor de HbA_{1c}.

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

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

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

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

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

La composición farmacéutica como se describe en el presente documento se administra en combinación con metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en particular como adicional al tratamiento con metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La metformina es la denominación común internacional de la 1,1-dimetilbiguanida (Número CAS 657-24-9). En la presente invención, el término "metformina" incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

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

En la presente invención, los términos "adicional", "tratamiento adicional", "terapia adicional" y "además de" se refieren al tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 con la metformina y la composición de la presente invención, como se describe en el presente documento. La composición de la presente invención y la metformina pueden administrarse por diferentes vías de administración. La metformina puede administrarse por vía oral, y la composición de la presente invención puede administrarse por vía parenteral.

El paciente que va a tratarse por la composición de la presente invención que padece diabetes de tipo 2 puede ser un paciente que padece diabetes de tipo 2, en el que el diabetes de tipo 2 no está adecuadamente controlado mediante el tratamiento con metformina sola, por ejemplo, mediante el tratamiento con metformina durante al menos 2 o al menos 3 meses, por ejemplo, con una dosis de al menos 1,0 g/día o al menos 1,5 g/día de metformina. En particular, la diabetes de tipo 2 no está adecuadamente controlada mediante el tratamiento con metformina sola al inicio del tratamiento con la composición o combinación de la presente invención.

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

tratamiento con insulina glargina sola al inicio del tratamiento con la composición o combinación de la presente invención.

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

El paciente que va a tratarse por la composición de la presente invención que padece diabetes de tipo 2 puede ser un paciente que padece diabetes de tipo 2, en el que la diabetes de tipo 2 no está adecuadamente controlada mediante el tratamiento con al menos un fármaco antidiabético oral e insulina glargina sola, tal como metformina e insulina glargina sola, o con al menos un fármaco antidiabético oral y lixisenatida sola, tal como metformina y lixisenatida sola, por ejemplo, mediante el tratamiento durante al menos 2 o al menos 3 meses. En particular, la diabetes de tipo 2 no está adecuadamente controlada mediante el tratamiento con al menos un fármaco antidiabético oral e insulina glargina sola, tal como metformina e insulina glargina sola, o con al menos un fármaco antidiabético oral y lixisenatida sola, tal como metformina y lixisenatida sola al inicio del tratamiento con la composición o combinación de la presente invención. El fármaco antidiabético oral puede seleccionarse del grupo que consiste en metformina, sulfonilureas, inhibidores de DPP-4, inhibidores de SGLT-2 (inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2) y glinidas, y combinaciones de los mismos. Combinaciones preferidas comprenden dos de estos antidiabéticos orales, por ejemplo, metformina más sulfonilurea, metformina más inhibidor de DPP-4, metformina más glinida, metformina más inhibidor de SGLT-2, sulfonilurea más inhibidor de DPP-4.

El fármaco antidiabético oral puede ser un único fármaco antidiabético oral, tal como metformina sola, sulfonilurea sola, inhibidor de DPP-4 (inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4) solo, inhibidor de SGLT-2 solo, o una glinida sola.

En la presente invención, la diabetes de tipo 2 de un paciente no está adecuadamente controlada si al menos un parámetro fisiológico que describe la concentración de glucosa en sangre (es decir, el valor de HbA1c, la concentración de glucosa en plasma posprandial, la variación de la glucosa en plasma posprandial o/y la concentración de glucosa en plasma en ayunas) supera los valores normoglucémicos, como se describe en el presente documento. En particular, la diabetes de tipo 2 de un paciente que no está adecuadamente controlada puede tener

(i) un valor de HbA1c en el intervalo del 7 % al 10 % o incluso mayor,

(ii) una variación de la glucosa posprandial, en particular una variación de la glucosa posprandial a las 2 horas, de al menos 2 mmol/l, o incluso mayor,

(iii) una concentración de glucosa en plasma posprandial, en particular una concentración de glucosa posprandial a las 2 horas, de al menos 10 mmol/l, o incluso mayor, o/y

(iv) una glucosa en plasma en ayunas de al menos 7,0 mmol/l o al menos 8,0 mmol/l, o incluso mayor.

Antes del inicio del tratamiento de la presente invención, el paciente que va a tratarse puede haber recibido al menos un fármaco antidiabético oral (OAD), tal como metformina, sulfonilurea, inhibidor de DPP-4, inhibidor de SGLT-2 (inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2) o/y una glinida, opcionalmente combinado con lixisenatida o insulina glargina. Antes del inicio del tratamiento de la presente invención, el paciente que va a tratarse puede haber recibido una combinación de al menos dos de estos antidiabéticos orales, por ejemplo, metformina más sulfonilurea, metformina más inhibidor de DPP-4, metformina más glinida, metformina más inhibidor de SGLT-2, sulfonilurea más inhibidor de DPP-4, opcionalmente combinado con lixisenatida o insulina glargina. Antes del inicio del tratamiento de la presente invención, el paciente que va a tratarse puede también haber recibido un único fármaco antidiabético oral (OAD), tal como metformina sola, sulfonilurea sola, inhibidor de DPP-4 (inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4) solo, inhibidor de SGLT-2 solo, o glinida sola, opcionalmente combinado con lixisenatida o insulina glargina. Al inicio del tratamiento según la presente invención, el tratamiento con un fármaco antidiabético oral, especialmente un fármaco antidiabético oral que no es metformina, puede interrumpirse.

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

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

El paciente que va a tratarse por la composición de la presente invención puede ser un paciente adulto. El paciente puede tener una edad de al menos 18 años, puede tener una edad en el intervalo de 18 a 80 años, de 18 a 50 años, o 40 a 80 años, o 50 a 60 años, o 50 a 64 años, o 65 a 74 años, o al menos 75 años. El paciente puede tener al menos 50 años de edad. El paciente puede ser más joven de 50 años.

El paciente que va a tratarse por la composición de la presente invención puede ser un paciente que no recibe un tratamiento antidiabético, por ejemplo, ser insulina o/y compuestos relacionados, metformina o agonistas de GLP-1 tales como lixisenatida, en particular al inicio del tratamiento de la presente invención. En particular, el paciente que va a tratarse no recibe un agonista de receptor de GLP-1 (tal como lixisenatida) o/y una insulina.

El paciente que va a tratarse por la composición de la presente invención puede padecer diabetes mellitus de tipo 2 durante al menos 1 año o al menos 2 años. En particular, en el paciente con diabetes de tipo 2, la diabetes mellitus de tipo 2 se ha diagnosticado al menos 1 año o al menos 2 años antes de la aparición de terapia por la composición o combinación de la presente invención.

El paciente con diabetes de tipo 2 puede tener un valor de HbA_{1c} de al menos aproximadamente el 9 %, al menos el 8,5 %, al menos el 8 %, al menos aproximadamente el 7,5 % o al menos el 7,0 %, o el paciente puede tener un valor de HbA_{1c} de aproximadamente el 7 % a aproximadamente el 10 %, en particular (I) cuando el paciente se trata con (a) metformina, una sulfonilurea, un inhibidor de DPP-4, un inhibidor de SGLT-2 o/y una glinida, o una combinación de los mismos, opcionalmente con lixisenatida o insulina glargina, (b) metformina, (c) metformina y lixisenatida, (d) insulina glargina, o (e) metformina e insulina glargina sola, o (II) sin un tratamiento antidiabético. En particular, estos valores de HbA_{1c} se alcanzan al inicio del tratamiento con la composición o combinación de la presente invención, o antes de tal tratamiento, por ejemplo, en el plazo de un mes antes de tal tratamiento. La combinación de antidiabéticos orales puede ser una combinación de al menos dos antidiabéticos orales, por ejemplo, metformina más sulfonilurea, metformina más inhibidor de DPP-4, metformina más glinida, metformina más inhibidor de SGLT-2, sulfonilurea más inhibidor de DPP-4, opcionalmente combinada con lixisenatida o insulina glargina. Se prefiere un valor de HbA_{1c} de al menos aproximadamente el 8 % o al menos aproximadamente el 8,5 %.

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

En otro aspecto más de la presente invención, la composición o combinación como se describe en el presente documento puede usarse para mejorar la tolerancia a la glucosa en un paciente que padece diabetes de tipo 2, como se describe en el presente documento.

En otro aspecto más de la presente invención, la composición o combinación como se describe en el presente documento puede usarse para mejorar la concentración de glucosa en plasma posprandial en un paciente que padece diabetes de tipo 2, como se describe en el presente documento.

En otro aspecto más de la presente invención, la composición o combinación como se describe en el presente documento puede usarse para mejorar la variación de la glucosa en plasma posprandial, en particular la variación de la glucosa posprandial a las 2 horas, en un paciente que padece diabetes de tipo 2, como se describe en el presente documento.

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

En otro aspecto más de la presente invención, la composición o combinación como se describe en el presente documento puede usarse para mejorar el perfil de SMPG de 7 puntos promedio. La glucosa en plasma autocontrolada (SMPG), como se usa en el presente documento, es en particular la "glucosa en plasma autocontrolada de 7 puntos". "Glucosa en plasma autocontrolada de 7 puntos" se refiere en particular a la medición de la glucosa en plasma siete veces al día y el cálculo de la concentración de glucosa en plasma promedio a partir de la misma. El valor de la "glucosa en plasma autocontrolada de 7 puntos" es en particular una concentración de glucosa en plasma promedio que incluye condiciones en ayunas y posprandiales. En particular, las mediciones de concentración de glucosa en plasma se realizan antes del desayuno, después del desayuno (por ejemplo, 2 horas después del desayuno), antes de la comida, después de la comida (por ejemplo, 2 horas después de la comida), antes de la cena, después de la cena (por ejemplo, 2 horas después de la cena) y a la hora de irse a la cama. El tratamiento por la combinación de la presente invención, como se describe en el presente documento, puede mejorar la glucosa en plasma autocontrolada.

En otro aspecto más de la presente invención, la composición o combinación como se describe en el presente documento puede usarse para mejorar el peso corporal en un paciente que padece diabetes de tipo 2, como se describe en el presente documento.

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

El paciente con diabetes de tipo 2 puede tener una glucosa en plasma posprandial, en particular una concentración de glucosa en plasma posprandial a las 2 horas, de al menos 10 mmol/l, al menos 12 mmol/l, al menos 13 mmol/l, al menos 14 mmol/l, al menos 14,5 mmol/l, al menos 15 mmol/l, al menos 16 mmol/l, o al menos 17 mmol/l, en particular (I) cuando el paciente se trata con (a) metformina, una sulfonilurea, un inhibidor de DPP-4, un inhibidor de SGLT-2 o/y una glinida, o una combinación de los mismos, opcionalmente con lixisenatida o insulina glargina, (b) metformina, (c) metformina y lixisenatida, (d) insulina glargina, o (e) metformina e insulina glargina sola, o (II) sin un tratamiento antidiabético. En particular, estas concentraciones de glucosa en plasma se alcanzan al inicio del tratamiento con la composición o combinación de la presente invención, o antes de tal tratamiento, por ejemplo, en el plazo de un mes antes de tal tratamiento. Estas concentraciones de glucosa en plasma superaron las concentraciones normoglucémicas. La combinación de antidiabéticos orales puede ser una combinación de al menos dos antidiabéticos orales, por ejemplo, metformina más sulfonilurea, metformina más inhibidor de DPP-4, metformina más glinida, metformina más inhibidor de SGLT-2, sulfonilurea más inhibidor de DPP-4, opcionalmente combinada con lixisenatida o insulina glargina. Se prefiere una glucosa en plasma posprandial, en particular una concentración de glucosa en plasma posprandial a las 2 horas, de al menos 14 mmol/l, al menos 14,5 mmol/l o al menos 15 mmol/l.

El paciente con diabetes de tipo 2 puede tener una variación de la glucosa (en particular una variación de la glucosa posprandial a las 2 horas) de al menos 2 mmol/l, al menos 3 mmol/l, al menos 4 mmol/l, al menos 5 mmol/l, al menos 5,5 mmol/l, al menos 6 mmol/l, al menos 6,5 mmol/l, o al menos 7 mmol/l, en particular (I) cuando el paciente se trata con (a) metformina, una sulfonilurea, un inhibidor de DPP-4, un inhibidor de SGLT-2 o/y una glinida, o una combinación de los mismos, opcionalmente con lixisenatida o insulina glargina, (b) metformina, (c) metformina y lixisenatida, (d) insulina glargina, o (e) metformina e insulina glargina sola, o (II) sin un tratamiento antidiabético. En particular, estas variaciones de la glucosa en plasma se alcanzan al inicio del tratamiento con la composición o combinación de la presente invención, o antes de tal tratamiento, por ejemplo, en el plazo de un mes antes de tal tratamiento. Estas variaciones de la glucosa en plasma superaron las condiciones normoglucémicas. La combinación de antidiabéticos orales puede ser una combinación de al menos dos antidiabéticos orales, por ejemplo, metformina más sulfonilurea, metformina más inhibidor de DPP-4, metformina más glinida, metformina más inhibidor de SGLT-2, sulfonilurea más inhibidor de DPP-4, opcionalmente combinada con lixisenatida o insulina glargina. Se prefiere una variación de la glucosa de al menos 5 mmol/l o al menos 7 mmol/l.

En la presente invención, la variación de la glucosa es en particular la diferencia de la concentración de glucosa en plasma posprandial a las 2 horas y la concentración de glucosa en plasma 30 minutos antes de una prueba de comida (variación de la glucosa posprandial a las 2 horas). En la presente invención, la variación de la glucosa también puede calcularse como la diferencia de la concentración de glucosa en plasma posprandial a los 30 min o 1 hora y la concentración de glucosa en plasma 30 minutos antes de una prueba de comida (variación de la glucosa posprandial a los 30 min o 1 hora). Se prefiere que la variación de la glucosa sea una variación de la glucosa posprandial a las 2 horas.

"Posprandial" es un término que es muy conocido para un experto en la materia de la diabetología. El término "posprandial" describe en particular la fase después de una comida o/y exposición a glucosa bajo condiciones experimentales. En una persona sana, esta fase se caracteriza un aumento y posterior disminución en la concentración de glucosa en sangre. El término "posprandial" o "fase posprandial" normalmente termina hasta 2 h después de la ingestión de una comida o/y exposición a glucosa. En la presente invención, el término "glucosa en plasma posprandial" es en particular una glucosa en plasma posprandial a los 30 min, 1 hora o 2 horas, es decir, una glucosa en plasma posprandial determinada 30 min, 1 hora o 2 horas después de la ingestión de una comida o/y exposición a glucosa. En particular, la concentración de glucosa en plasma posprandial es una concentración de glucosa en plasma posprandial a las 2 horas.

El paciente con diabetes de tipo 2 como se ha desvelado en el presente documento puede tener una concentración de glucosa en plasma en ayunas de al menos 7 mmol/l, al menos 8 mmol/l, al menos 9 mmol/l, al menos 9,5 mmol/l, al menos 10 mmol/l, o al menos 11 mmol/l, en particular (I) cuando el paciente se trata con (a) metformina, una sulfonilurea, un inhibidor de DPP-4, un inhibidor de SGLT-2 o/y una glinida, o una combinación de los mismos, opcionalmente con lixisenatida o insulina glargina, (b) metformina, (b) metformina y lixisenatida, (c) insulina glargina, o (d) metformina e insulina glargina sola, o (II) sin un tratamiento antidiabético. En particular, estas concentraciones de glucosa en plasma se alcanzan al inicio del tratamiento con la composición o combinación de la presente invención, o antes de tal tratamiento, por ejemplo, en el plazo de un mes antes de tal tratamiento. Estas concentraciones de glucosa en plasma en ayunas superaron las concentraciones normoglucémicas. La combinación de antidiabéticos orales puede ser una combinación de al menos dos antidiabéticos orales, por ejemplo, metformina más sulfonilurea, metformina más inhibidor de DPP-4, metformina más glinida, metformina más inhibidor de SGLT-2, sulfonilurea más inhibidor de DPP-4, opcionalmente combinada con lixisenatida o insulina glargina. Se prefiere una concentración de glucosa en plasma en ayunas de al menos 7 mmol/l, al menos 9 mmol/l o al menos 9,5 mmol/l.

El paciente con diabetes de tipo 2 como se ha desvelado en el presente documento puede tener una concentración de glucosa en plasma autocontrolada de al menos 8 mmol/l, al menos 9 mmol/l, al menos 10 mmol/l, o al menos 11 mmol/l, en particular cuando el paciente se trata con (a) metformina, una sulfonilurea, un inhibidor de DPP-4, un inhibidor de SGLT-2 o/y una glinida, o una combinación de los mismos, opcionalmente con lixisenatida o insulina glargina, (b) metformina, (c) metformina y lixisenatida, (d) insulina glargina, o (e) metformina e insulina glargina sola, o (II) sin un tratamiento antidiabético. En particular, estas concentraciones de glucosa en plasma se alcanzan al inicio del tratamiento con la composición o combinación de la presente invención, o antes de tal tratamiento, por ejemplo, en el plazo de un mes antes de tal tratamiento. Estas concentraciones de glucosa en plasma superaron las concentraciones normoglucémicas. La combinación de antidiabéticos orales puede ser una combinación de al menos dos antidiabéticos orales, por ejemplo, metformina más sulfonilurea, metformina más inhibidor de DPP-4, metformina más glinida, metformina más inhibidor de SGLT-2, sulfonilurea más inhibidor de DPP-4, opcionalmente combinada con lixisenatida o insulina glargina. Se prefiere una concentración de glucosa en plasma autocontrolada de al menos 9 mmol/l o al menos 10 mmol/l.

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

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

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

La composición farmacéutica como se describe en el presente documento puede proporcionarse dentro de un recipiente, por ejemplo, una ampolla, un vial o una "pluma", como se describe en el presente documento, que van a ser usados por el paciente. Por ejemplo, la composición farmacéutica que es una formulación líquida puede proporcionarse dentro de un vial. De tal vial, el paciente puede extraer la dosis requerida en una jeringa (en particular una jeringa de un solo uso). En particular, la combinación de la presente invención puede proporcionarse en una pluma.

La dosis de la composición como se describe en el presente documento se puede determinar por uno de los agentes activos de la composición que va a administrarse, es decir, por la cantidad de insulina glargina o por la cantidad de lixisenatida. Se contempla que en este caso el segundo agente activo de la composición se administre en una cantidad definida por la relación de dosis fija de la composición.

La dosis de la composición como se describe en el presente documento puede determinarse por la cantidad de lixisenatida que va a administrarse.

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

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

La composición como se describe en el presente documento puede administrarse por una inyección por día.

La composición farmacéutica como se describe en el presente documento puede administrarse en una dosis de 0,05 a 0,5 µg/kg de peso corporal de lixisenatida.

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

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

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

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

La composición líquida de la presente invención 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 CaCl_2 . 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.

La composición líquida de la presente invención puede comprender metionina de 0,5 $\mu\text{g/ml}$ a 20 $\mu\text{g/ml}$, preferentemente de 1 $\mu\text{g/ml}$ a 5 $\mu\text{g/ml}$. Preferentemente, la composición líquida comprende L-metionina.

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

También se describe en el presente documento un método de mejora del control glucémico en pacientes con diabetes de tipo 2, comprendiendo dicho método administrar la composición de la presente invención a un paciente en necesidad del mismo. En el método de la presente invención, el paciente puede ser el paciente definido en el presente documento.

Todavía otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de la composición como se describe en el presente documento para la fabricación de una composición para el tratamiento de una indicación, enfermedad o afección médica, como se describe en el presente documento. Por ejemplo, la composición de la presente invención puede usarse para la fabricación de una composición para el tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 2, o/y para el tratamiento de afecciones asociadas a diabetes de tipo 2. En particular, la composición de la presente invención puede usarse para la fabricación de una composición para la mejora del control glucémico, mejora de la tolerancia a la glucosa, mejora de la concentración de glucosa en plasma posprandial, mejora de la variación de la glucosa en plasma posprandial, mejora de la concentración de glucosa en plasma en ayunas, o/y mejora del valor de HbA_{1c} . El paciente puede ser un paciente como se define en el presente documento.

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

Leyendas (Ejemplo 2)

Figura 1 - HbA_{1c} media (%) por visita - Población mITT. S = Selección (semana - 6), R = Preinclusión (semana -1), B = Nivel basal, LOCF = Última observación considerada. INS/LIXI = Combinación de relación fija, INS = Insulina glargina, LIXI = Lixisenatida. Nota: La representación incluyó todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de medicación de rescate.

Figura 2 - Cambio medio en HbA_{1c} (%) desde el nivel basal por visita - Población mITT. B = Nivel basal, LOCF = Última observación considerada. INS/LIXI = Combinación de relación fija, INS = Insulina glargina, LIXI = Lixisenatida. Nota: La representación incluyó todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de medicación de rescate.

Figura 3 - Peso corporal medio (kg). B = Nivel basal, LOCF = Última observación considerada. INS/LIXI = Combinación de relación fija, INS = Insulina glargina, LIXI = Lixisenatida. El análisis incluyó todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluye aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Figura 4 - Glucosa en plasma en ayunas media (mmol/l/[mg/dl]) por visita - Población mITT. S = Selección (semana -6), R = Preinclusión (semana -1), B = Nivel basal, LOCF = Última observación considerada. INS/LIXI = Combinación de relación fija, INS = Insulina glargina, LIXI = Lixisenatida. El análisis

incluyó todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluye aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Figura 5 - Glucosa en plasma en ayunas media (mmol/l/[mg/dl]) desde el nivel basal por visita - Población mITT. B = Nivel basal, LOCF = Última observación considerada. INS/LIXI = Combinación de relación fija, INS = Insulina glargina, LIXI = Lixisenatida. El análisis incluyó todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluye aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Figura 6 - SMPG de 7 puntos media (mmol/l/[mg/dl]) en el nivel basal y la semana 30. SMPG = Glucosa en plasma autocontrolada. INS/LIXI = Combinación de relación fija, INS = Insulina glargina, LIXI = Lixisenatida. El análisis incluyó todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluye aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Figura 7 - Dosis de insulina glargina diaria promedio media (U) por visita. LOCF = Última observación considerada. INS/LIXI = Combinación de relación fija, INS = Insulina glargina, LIXI = Lixisenatida. El análisis incluyó mediciones programadas obtenidas hasta la fecha de la última inyección de la IMP, que incluye aquellas obtenidas después de la introducción de terapia de rescate.

Figura 8 - Diseño del estudio gráfico del Ejemplo 2

* Se interrumpirán sulfonilurea, glinida, SGLT-2i o inhibidor de DPP4 en V2; la dosis de metformina diaria se irá aumentando durante la fase de preinclusión hasta una dosis diaria final de al menos 2000 mg o hasta la dosis tolerada.

** La insulina glargina se iniciará a 10 U durante la primera semana y luego se optimizará y se ajustará individualmente a lo largo del estudio para alcanzar y mantener SMPG en ayunas: 80-100 mg/dl (4,4-5,6 mmol/l) sin hipoglucemia.

*** El tratamiento de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida se iniciará con la Pluma A. La dosis diaria inicial de insulina glargina que va a administrarse durante la primera semana de tratamiento será 10 U: esto se corresponde con una dosis asociada inicial de lixisenatida de 5 µg según la relación fija de 2 U/1 µg de usada en la Pluma A. Después, las dosis se ajustarán individualmente a lo largo del estudio para alcanzar y mantener SMPG en ayunas: 80-100 mg/dl (4,4-5,6 mmol/l) sin hipoglucemia.

Figura 9 - Gráfica de HbA1c media (%) por visita - Población mITT. S = Selección (semana -8), R = Preinclusión (semana -1), B = Nivel basal, LOCF = Última observación considerada. INS/LIXI = Combinación de relación fija, INS = Insulina glargina. Nota: La representación incluyó todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de medicación de rescate.

Figura 10 - Gráfica de cambio medio en HbA1c (%) desde el nivel basal por visita - Población mITT. B = Nivel basal, LOCF = Última observación considerada. INS/LIXI = Combinación de relación fija, INS = Insulina glargina. Nota: La representación incluyó todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de medicación de rescate.

Figura 11 - Gráfica de cambio medio en el peso corporal (kg) desde el nivel basal por visita - Población mITT. B = Nivel basal, LOCF = Última observación considerada. INS/LIXI = Combinación de relación fija, INS = Insulina glargina. El análisis incluyó todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluye aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Figura 12 - Gráfica de SMPG de 7 puntos media en el nivel basal y la semana 30 - Población mITT. SMPG = Glucosa en plasma autocontrolada. INS/LIXI = Combinación de relación fija, INS = Insulina glargina. El análisis incluyó todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluye aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Figura 13 - Gráfica de la dosis de insulina glargina diaria media (U) por visita - Población mITT. Semana -6 = Primera semana de preinclusión, B = Nivel basal, LOCF = Última observación considerada. INS/LIXI = Combinación de relación fija, INS = Insulina glargina. Los análisis incluyó mediciones programadas obtenidas hasta la fecha de la última inyección de la IMP, que incluye aquellas obtenidas después de la introducción de terapia de rescate.

Figura 14 - Gráfica de glucosa en plasma en ayunas media por visita - Población mITT. S = Selección (semana -8), R = Preinclusión (semana -1), B = Nivel basal, LOCF = Última observación considerada.

INS/LIXI = Combinación de relación fija, INS = Insulina glargina. El análisis incluyó todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluye aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

5 Figura 15 - Diseño del estudio gráfico del Ejemplo 1

10 ¹ La insulina glargina debe ser inyectada por vía subcutánea una vez al día. La hora de la inyección (a cualquier hora del día, a la misma hora cada día) será determinada en la visita 2 y debe permanecer aproximadamente la misma durante todo el estudio (durante la fase de preinclusión para todos los pacientes y durante el periodo de tratamiento aleatorizado para pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento de insulina glargina).

15 ² La combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida debe ser inyectada una vez al día en la hora anterior al desayuno

³ Si se tomaba anteriormente, cualquier tratamiento antidiabético oral distinto de la metformina será interrumpido en la visita 2

20 **Ejemplo 1**

25 Un estudio aleatorizado, de 30 semanas, controlado con fármaco comparativo, sin ocultación, de 2 brazos de tratamiento, de grupos paralelos y multicéntrico, que compara la eficacia y seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con insulina glargina con o sin metformina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2

RESUMEN DEL ENSAYO CLÍNICO

COMPUESTO: Combinación de HOE901 (insulina glargina) / AVE0010 (lixisenatida)	
TÍTULO	Un estudio aleatorizado, de 30 semanas, controlado con fármaco comparativo, sin ocultación, de 2 brazos de tratamiento, de grupos paralelos y multicéntrico que compara la eficacia y seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con insulina glargina con o sin metformina en pacientes con T2DM
LOCALIZACIÓN DEL INVESTIGADOR / ENSAYO	Multinacional
FASE DE DESARROLLO	Fase III
OBJETIVO(S) DEL ESTUDIO	Objetivo principal Demostrar durante 30 semanas la superioridad sobre la reducción de HbA_{1c} de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida frente a la insulina glargina en pacientes con diabetes de tipo 2 con o sin metformina. Objetivo(s) secundario(s) Evaluar durante 30 semanas los efectos de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida frente a la insulina glargina en: • Porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos de HbA_{1c}; • Control glucémico en relación con una comida como se evalúa por la variación de la glucosa y la glucosa en plasma posprandial (PPG) a las 2 horas durante una prueba de comida normalizada; • Peso corporal; • Perfil de glucosa en plasma autocontrolada de 7 puntos (SMPG); • Porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos de HbA_{1c} sin aumento de peso corporal y/o hipoglucemia sintomática documentada; • Dosis de insulina glargina; • Glucosa en plasma en ayunas (FPG). Evaluar la seguridad y tolerabilidad en cada grupo de tratamiento. Evaluar el desarrollo de anticuerpos anti-insulina y anticuerpos anti-lixisenatida (relación fija, grupo de tratamiento de combinación para los últimos). Evaluar la concentración plasmática total y activa de la lixisenatida antes y tras la inyección (grupo de tratamiento de combinación de relación fija). Evaluar los efectos del tratamiento de cada grupo de tratamiento en los resultados comunicados por el paciente (PRO) medidos por los siguientes cuestionarios: • Medida del impacto relacionado con el tratamiento - diabetes (TRIM-D) • EuroQoL-5D (EQ-5D), • Impacto del peso sobre la calidad de vida-Lite (IWQoL-Lite) Evaluar la respuesta global del paciente al tratamiento para cada grupo de tratamiento usando escalas de evaluación de la eficacia del tratamiento global clasificadas por el paciente y médico

DISEÑO DEL ESTUDIO	Estudio sin ocultación, aleatorizado 1:1, controlado con fármaco comparativo, de 2 brazos, duración del tratamiento de 30 semanas, de grupos paralelos, multinacional y multicéntrico que compara la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con insulina glargina. La aleatorización se estratificará por valor de HbA_{1c} en la visita 5 (semana -1) (<8 %, ≥8 %) y uso de metformina en la selección (Y, N). El estudio comprenderá 3 periodos: • Un periodo de selección de hasta 8 semanas, que incluye - Una fase de selección de hasta 2 semanas: La visita de preinclusión puede realizarse en menos de 2 semanas después de la visita de selección si los datos de laboratorio están disponibles. - Una fase de preinclusión de 6 semanas: Cambio a (si procede) y/u optimización de la dosis de insulina glargina, continuar con metformina (si procede) y parar la sulfonilurea (SU), glinida, inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2i) o el inhibidor de dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4i) si previamente se tomaron en V2. • Un periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación de 30 semanas - Al final del periodo de selección, los pacientes cuya HbA_{1c} sea ≥7 % y ≤10 %, cuya SMPG en ayunas media calculada a partir de las automediciones durante los 7 días antes de la visita de aleatorización sea ≤140 mg/dl (7,8 mmol/l) y cuya dosis de insulina glargina diaria sea ≥20u o ≤50 U, entrarán en un periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación de 30 semanas que compara la combinación de relación fija de lixisenatida/insulina glargina con insulina glargina (± metformina para ambos tratamientos). • Un periodo de seguimiento de seguridad después del tratamiento de 3 días para todos los pacientes después de la interrupción de IMP permanente (excepto para pacientes que interrumpieron prematuramente el tratamiento del estudio; aquellos pacientes deben continuar en el estudio hasta la fecha programada de compleción del estudio).
POBLACIÓN DE ESTUDIO Principales criterios de selección	Criterios de inclusión: • Pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 diagnosticados al menos 1 año antes de la visita de selección. • Pacientes que han sido tratados con insulina basal durante al menos 6 meses antes de la visita de selección. • Pacientes que han sido tratados durante al menos 3 meses antes de la visita de selección con una pauta de insulina basal estable (es decir, tipo de insulina y tiempo/frecuencia de la inyección). • La dosis de insulina basal diaria total debe ser estable (± 20 %) y entre 15 y 40 U/día durante al menos 2 meses antes de la visita de selección. • Pacientes que han sido tratados con insulina basal sola o en combinación con una dosis estable durante al menos 3 meses antes de la visita de selección de 1 a 2 OAD que pueden ser: metformina (≥1500 mg/día o dosis tolerada máxima), una sulfonilurea, una glinida, un inhibidor de dipeptidil-peptidasa-4 o un inhibidor de SGLT-2. • Pacientes con FPG ≤180 mg/dl (10,0 mmol/l) en la visita de selección. • Consentimiento informado por escrito firmado. Criterios de exclusión: • Edad inferior a la mayoría de edad en la visita de selección. • HbA_{1c} en la visita de selección <7,5 % y >10 %. • Embarazo o lactancia, mujeres con potencial de procrear sin método anticonceptivo eficaz. • Uso de otros agentes hipoglucemiantes orales o inyectables distintos de los establecidos en los criterios de inclusión en un periodo de 3 meses antes de la selección. • Uso previo de una pauta de insulina distinta de insulina basal (por ejemplo, insulina prandial o premezclada) hace más de 3 meses.

		Nota: El tratamiento a corto plazo debido a enfermedad intercurrente que incluye diabetes gestacional se deja a criterio del investigador - Interrupción de un tratamiento previo con AR de GLP-1 debido a cuestión de seguridad/tolerabilidad o falta de eficacia. - Datos analíticos en la visita de selección, que incluyen: - Amilasa y/o lipasa >3 veces el límite superior del intervalo de la normalidad (ULN) de laboratorio; - ALT o AST >3 ULN; - Calcitonina ≥ 20 pg/ml (5,9 pmol/l); - Prueba de embarazo positiva. - Cualquier contraindicación al uso de metformina, según etiquetado local (por ejemplo, insuficiencia renal definida como creatinina >1,4 mg/dl en mujeres, >1,5 mg/dl en hombres, o eliminación de creatinina <60 ml/min, etc.) si el paciente está tomando metformina. - Paciente que tiene una alteración de la función renal con eliminación de creatinina <30 ml/min (usando la fórmula de Cockcroft y Gault) o enfermedad renal terminal para pacientes no tratados con metformina. - Contraindicación al uso de insulina glargina o lixisenatida. Antecedentes de hipersensibilidad a insulina glargina, lixisenatida o a cualquiera de los excipientes. - Antecedentes de reacción alérgica a cualquier AR de GLP-1 o insulina glargina o a metacresol. - Antecedentes personales o de familiares directos de cáncer de tiroides medular (MTC) o condición genética que predispone a MTC (por ejemplo, síndrome de múltiples neoplasias endocrinas). - Antecedentes de pancreatitis (a menos que la pancreatitis esté relacionada con cálculos biliares y ya se haya realizado colecistectomía), pancreatitis crónica, pancreatitis durante un tratamiento previo con terapias de incretina, pancreatectomía, cirugía del estómago/gástrica. Criterios de exclusión para la aleatorización al final del periodo de selección: - HbA_{1c} <7 % o >10 % en la visita 5 (semana -1). - La SMPG en ayunas media calculada a partir de las automediciones durante 7 días la semana antes de la visita de aleatorización (V6) es >140 mg/dl (7,8 mmol/l). - Dosis de insulina glargina diaria promedio <20 U o >50 U calculada para los 3 últimos días la semana antes de la visita 6. - Amilasa y/o lipasa >3 ULN en la visita 5 (semana -1).
Número esperado pacientes	total de	Aproximadamente 700 pacientes aleatorizados (350 por brazo).
TRATAMIENTO(S) DEL ESTUDIO		
Formulación de la(s) especialidad(es) farmacéutica(s) en fase de investigación:		Fármaco probado: Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida La combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida se suministra como una disolución acuosa estéril en un inyector de pluma SoloStar® desechable precargado (100 U/ml de insulina glargina con 33 o 50 µg/ml de lixisenatida dependiendo de la pluma) Dispositivos de inyector de pluma: El producto de combinación se autoadministra con un inyector de pluma SoloStar® desechable precargado. La dosis de la combinación se ajustará dependiendo de las necesidades de insulina glargina del paciente. Solo la dosis de insulina glargina aparece en la ventana de dosis de la pluma. La dosis (µg) de lixisenatida no aparece en la ventana de dosis, aunque la lixisenatida está premezclada en el cartucho. La dosis de lixisenatida se aumenta o reduce concomitantemente con cualquier cambio de dosis de insulina glargina y también depende de la relación fija de insulina glargina/lixisenatida del producto de combinación.

	Se usarán dos plumas con diferentes relaciones fijas de insulina glargina/lixisenatida para permitir el ajuste de insulina glargina de 10 a 60 U mientras que se limita la dosis de lixisenatida a un máximo de 20 µg/día: • Pluma A (etiqueta amarilla, botón de dosis amarillo): Inyector de pluma SoloStar® desechable precargado que contiene 3 ml de disolución estéril de 100 U/ml de insulina glargina y 50 µg/ml de lixisenatida en la relación de 2:1 (2 unidades de insulina glargina por 1 µg de lixisenatida). Esta pluma permite la administración de dosis de combinación diarias entre 10 U/5 µg y 40 U/20 µg. • Pluma B (etiqueta roja, botón de dosis rojo): Inyector de pluma SoloStar® desechable precargado que contiene 3 ml de disolución estéril de 100 U/ml de insulina glargina y 33 µg/ml de lixisenatida en la relación de 3:1 (3 unidades de insulina glargina por 1 µg de lixisenatida). Esta pluma permite la administración de dosis de combinación diarias entre 30 U/10 µg y 60 U/20 µg. Está prevista principalmente para ser usada por pacientes que requieren dosis de insulina glargina diarias entre 40 y 60 U. Sin embargo, también puede usarse para dosis de insulina glargina diarias entre 30 y 40 U tanto al inicio del tratamiento (véase más adelante) como durante la fase de tratamiento para permitir el aumento de dosis, por ejemplo, en caso de hipoglucemia sin necesidad de volver a la Pluma A. Pacientes que empezaron el tratamiento con la Pluma A y requieren una dosis diaria de insulina glargina superior a 40 U se cambiarán a la Pluma B. Fármaco de control: <i>Insulina glargina (Lantus)</i> La insulina glargina se suministra como una disolución acuosa estéril, en un inyector de pluma SoloStar® desechable precargado (100 U/ml de insulina glargina). Dispositivo de inyector de pluma: El inyector de pluma SoloStar® desechable precargado está específicamente etiquetado para el uso en el estudio y contiene en total 300 unidades/3 ml de insulina glargina. Se proporcionan inyectores de pluma precargados desechables Lantus® SoloSTAR® a todos los pacientes en V2 y a los pacientes aleatorizados al brazo de insulina glargina en V6 (semana 0, día 1) y a partir de aquí para la inyección de IMP.
Vía(s) de administración	Inyección subcutánea para ambas IMP
Pauta de dosis	Durante la fase de preinclusión: <u>Dosis inicial de insulina glargina</u> Desde el inicio de la preinclusión (visita 2), la única insulina basal permitida es la insulina glargina. Los pacientes que recibieron cualquier insulina basal distinta de insulina glargina antes de la selección cambiarán a insulina glargina una vez al día al principio de la visita 2. La dosis inicial de insulina glargina será la dosis de insulina basal previa si estuvieron recibiendo 1 inyección diaria o la dosis diaria total de insulina previa menos el 20 % si estuvieron recibiendo más de 1 inyección diaria. Los pacientes que recibieron insulina glargina antes del estudio empezarán la preinclusión en su nivel de dosis previa al estudio. La insulina glargina puede inyectarse a cualquier hora del día, pero a la misma hora cada día. El momento de la inyección una vez al día es a criterio del paciente e investigador y se fijará en el momento de la visita 2 y debe seguir siendo aproximadamente el mismo durante todo el estudio (durante la fase de preinclusión para todos los pacientes y también durante el periodo de tratamiento aleatorizado para pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento de insulina glargina). <u>Ajuste de la dosis de insulina glargina</u> Durante la fase de preinclusión, las dosis se ajustarán basándose en la SMPG en ayunas medida diariamente con el objetivo de mejorar el control glucémico en ayunas y permitir que los pacientes cumplan los criterios de aleatorización (HbA1c en la visita

	5 $\geq$ 7 % y $\leq$ 10 %; SMPG en ayunas media $\leq$ 140 mg/dl [7,8 mmol/l] medida durante 7 días la semana antes de la visita 6). El procedimiento de ajuste de dosis para alcanzar estos criterios, a la vez que se evita la hipoglucemia, se deja a criterio del investigador. Se permiten pequeñas disminuciones de la dosis en el caso de hipoglucemia, a discreción del investigador. Durante el periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación: <u>Grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida</u> <i>Pacientes que recibieron insulina glargina (Lantus) por la mañana durante la fase de preinclusión:</i> Pacientes que tienen el día antes de la visita 6 (D-1) una dosis de insulina glargina diaria • <30 U empezarán el tratamiento de combinación con la Pluma A a una dosis de 20 U de insulina glargina /10 μg de lixisenatida • $\geq$30U empezarán el tratamiento de combinación con la Pluma B a una dosis de 30 U de insulina glargina /10 μg de lixisenatida. La primera inyección se hará en el sitio la mañana de la aleatorización. <i>Pacientes que recibieron insulina glargina en otro momento del día distinto de la mañana durante la fase de preinclusión</i> Los pacientes tendrán que cambiar a una administración en el plazo de una hora antes del desayuno. Un procedimiento para la transición de la hora de administración se ofrece a continuación, si se desea pueden emplearse pautas de transición alternativas: • La mañana de la visita inicial (D1) después de la aleatorización: inyección mientras que el paciente está en el sitio de una dosis de insulina glargina igual a 1/2 - 2/3 (va a ser decidida por el investigador) de la dosis inyectada el día antes de la aleatorización (D-1) • A la mañana siguiente (D2), los pacientes que tienen el día antes de la visita 6 (D-1) una dosis diaria de insulina glargina de - <30 U empezarán el tratamiento de combinación con la Pluma A a una dosis de 20 U de insulina glargina /10 μg de lixisenatida - $\geq$30 U empezarán el tratamiento de combinación con la Pluma B a una dosis de 30 U de insulina glargina /10 μg de lixisenatida. <i>Para todos los pacientes</i> esta primera dosis (tanto 20 U/10 μg como 30 U/10 μg) se mantendrá estable durante 2 semanas. Durante dos semanas adicionales, el aumento de dosis, si fuera necesario, se limitará a un aumento máximo de +2 U y no más frecuentemente de una vez a la semana. Después de las 4 primeras semanas, las dosis se ajustarán una vez a la semana según el algoritmo descrito en la siguiente tabla para lograr objetivos glucémicos (SMPG en ayunas en el intervalo de 80 a 100 mg/dl [4,4 a 5,6 mmol/l]) sin hipoglucemia. A partir de aquí, hasta el final del estudio, la dosis se ajustará según sea necesario para mantener estos objetivos de SMPG en ayunas. <u>Algoritmo de ajuste de dosis</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Mediana de los valores de SMPG en ayunas de 3 días precedentes</th><th>Ajustes de la dosis de insulina glargina (U/día)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>140 mg/dl (>7,8 mmol/l)</td><td>+ 4</td></tr> <tr> <td>>100 y $\leq$140 mg/dl (>5,6 y $\leq$7,8 mmol/l)</td><td>+ 2</td></tr> <tr> <td>Objetivo glucémico: 80 y 100 mg/dl (4,4 y 5,6 mmol/l), ambos incluidos</td><td>Sin cambio</td></tr> <tr> <td>$\geq$60 y <80 mg/dl ($\geq$3,3 y <4,4 mmol/l)</td><td>-2</td></tr> <tr> <td><60 mg/dl (<3,3 mmol/l) o manifestación de 2 (o más) episodios hipoglucémicos sintomáticos o un episodio hipoglucémico grave (que requiere asistencia) documentados en la semana precedente.</td><td>- 2 a -4 o a criterio del investigador o representante médicamente cualificado</td></tr> </tbody> </table> <u>Grupo de insulina glargina (Lantus®)</u>	Mediana de los valores de SMPG en ayunas de 3 días precedentes	Ajustes de la dosis de insulina glargina (U/día)	>140 mg/dl (>7,8 mmol/l)	+ 4	>100 y $\leq$ 140 mg/dl (>5,6 y $\leq$ 7,8 mmol/l)	+ 2	Objetivo glucémico: 80 y 100 mg/dl (4,4 y 5,6 mmol/l), ambos incluidos	Sin cambio	$\geq$ 60 y <80 mg/dl ($\geq$ 3,3 y <4,4 mmol/l)	-2	<60 mg/dl (<3,3 mmol/l) o manifestación de 2 (o más) episodios hipoglucémicos sintomáticos o un episodio hipoglucémico grave (que requiere asistencia) documentados en la semana precedente.	- 2 a -4 o a criterio del investigador o representante médicamente cualificado
Mediana de los valores de SMPG en ayunas de 3 días precedentes	Ajustes de la dosis de insulina glargina (U/día)												
>140 mg/dl (>7,8 mmol/l)	+ 4												
>100 y $\leq$ 140 mg/dl (>5,6 y $\leq$ 7,8 mmol/l)	+ 2												
Objetivo glucémico: 80 y 100 mg/dl (4,4 y 5,6 mmol/l), ambos incluidos	Sin cambio												
$\geq$ 60 y <80 mg/dl ($\geq$ 3,3 y <4,4 mmol/l)	-2												
<60 mg/dl (<3,3 mmol/l) o manifestación de 2 (o más) episodios hipoglucémicos sintomáticos o un episodio hipoglucémico grave (que requiere asistencia) documentados en la semana precedente.	- 2 a -4 o a criterio del investigador o representante médicamente cualificado												

	Los pacientes que se aleatorizan al grupo de insulina glargina se administrarán el día de la aleatorización con la misma dosis diaria de insulina glargina que el día antes de la visita de aleatorización, y entonces continuarán con el ajuste de dosis de insulina según sea necesario durante el periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación. El momento de la inyección debe seguir siendo el mismo que el determinado en la visita 2 y usarse durante la fase de preinclusión. La dosis se ajustará semanalmente siguiendo el mismo algoritmo descrito anteriormente para la combinación de relación fija. En ambos grupos de tratamiento Los cambios de dosis se basan en una mediana de valores de SMPG en ayunas de los 3 últimos días medidos por el paciente usando glucómetros y accesorios suministrados por el patrocinador para este estudio. Las dosis pueden reducirse o modificarse en cualquier momento para hipoglucemia y según el mejor criterio clínico del investigador. La dosis de insulina glargina diaria total se seleccionará a 60 U. En caso de que se necesite una dosis >60 U de insulina glargina para mantener la HbA1c por debajo del valor umbral predefinido, la dosis debe mantenerse a 60 U y debe introducirse una terapia de rescate (véase la sección de Terapia de rescate más adelante). Todas las evaluaciones planificadas al final de la visita de tratamiento van a realizarse antes de iniciar la terapia de rescate.
Formulación de especialidad(es) farmacéutica(s) no en fase de investigación / (si procede)	Se considerarán el tratamiento de referencia metformina (comprimido de metformina comercial) y la terapia de rescate como NIMP
Vía(s) de administración	Administración por vía oral para metformina
Pauta de dosis	La terapia de referencia metformina (si procede) debe administrarse según el etiquetado de producto local. Si los pacientes están tomando metformina, debe ser a una dosis estable de al menos 1500 mg/día o dosis tolerada máxima durante al menos 3 meses antes de la selección. Esto debe continuar y la dosis debe seguir siendo estable durante todo el estudio, a menos que haya una cuestión de seguridad específica relacionada con este tratamiento. Sulfonilureas, glinidas, inhibidores de SGLT-2 e inhibidores de DPP-4, si se tomaron previamente, se detendrán al principio de la preinclusión (Visita 2).
Terapia de rescate	Se requieren SMPG en ayunas rutinaria y alertas del laboratorio central sobre FPG y HbA1c para garantizar que los resultados de los parámetros glucémicos siguen estando por debajo de los valores umbral predefinidos. En el supuesto caso de que FPG/HbA1c superara los valores umbral (véase la Sección 7.4), si no puede encontrarse el motivo para el insuficiente control de la glucosa, o si fracasan las acciones apropiadas o si es necesaria una dosis >60 U para reducir FPG/HbA1c para que esté por debajo de los valores umbral, puede añadirse una insulina de acción corta / rápida como terapia de rescate empezando con una administración diaria única que debe administrarse en otra comida distinta del desayuno en el grupo de combinación de relación fija, y en cualquier comida para el grupo de insulina glargina. No debe usarse otro OAD o insulina basal como medicación de rescate en ninguno de los brazos de tratamiento. Todas las evaluaciones planificadas al final de la visita de tratamiento van a realizarse antes de iniciar la terapia de rescate. Después de completarse estas evaluaciones e iniciar la terapia de rescate, el paciente seguirá en el estudio y se le continuará administrando el tratamiento del estudio (incluyendo la terapia de referencia). Las visitas y evaluaciones planificadas (excepto la prueba de comida normalizada) deben realizarse hasta la última visita programada.
CRITERIO(S) DE VALORACIÓN	Criterio de valoración principal Cambio en HbA1c desde el nivel basal hasta la semana 30. Criterio(s) de valoración secundario(s)

	Eficacia: • Porcentaje de pacientes que alcanzan HbA1c <7 % o ≤6,5 % en la semana 30 • Cambio en PPG a las 2 horas y en la variación de la glucosa en sangre durante la prueba de comida normalizada desde el nivel basal hasta la semana 30; • Cambio en el peso corporal desde el nivel basal hasta la semana 30; • Cambio en los perfiles de SMPG de 7 puntos desde el nivel basal hasta la semana 30 (cada momento de tiempo y valor diario promedio); • Porcentaje de pacientes que alcanzan HbA1c <7 % sin aumento de peso corporal en la semana 30; • Cambio en la dosis diaria de insulina glargina desde el nivel basal hasta la semana 30; • Cambio en FPG desde el nivel basal hasta la semana 30; • Porcentaje de pacientes que alcanzan HbA1c <7 % en la semana 30 sin hipoglucemia sintomática documentada [PG ≤70 mg/dl (3,9 mmol/l)] durante el periodo de tratamiento aleatorizado de 30 semanas; • Porcentaje de pacientes que alcanzan HbA1c <7 % sin aumento de peso corporal en la semana 30 y sin hipoglucemia sintomática documentada [PG ≤70 mg/dl (3,9 mmol/l)] durante el periodo de tratamiento aleatorizado de 30 semanas; • Cambio en PPG a los 30 minutos y 1 hora y variación de la glucosa en sangre durante la prueba de comida normalizada desde el nivel basal hasta la semana 30; • Porcentaje de pacientes que requieren una terapia de rescate durante el periodo de tratamiento sin ocultación de 30 semanas. Seguridad: • Hipoglucemia sintomática (hipoglucemia sintomática documentada, probable, grave); • Acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves y AESI, valores de laboratorio de seguridad, constantes vitales y electrocardiograma (ECG); • Inmunogenicidad (variables de anticuerpos): Anticuerpos anti-lixisenatida y/o anticuerpos anti-insulina (dependiendo del grupo de tratamiento) se medirán en el día 1 de la fase de tratamiento y en la semana 30. Otro(s) criterio(s) de valoración Parámetros farmacocinéticos • Se evaluarán las concentraciones plasmáticas totales y activas de lixisenatida en el periodo de tiempo de 1 a 4 horas después de la inyección en el día 1 de la fase de tratamiento y antes de la inyección, además de en el periodo de tiempo de 1 a 4 horas después de la inyección en la semana 30 (para pacientes en la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida). Resultados comunicados por el paciente (PRO) • Se evaluarán cambios en las puntuaciones de los resultados comunicados por el paciente (PRO) desde el nivel basal hasta la semana 30 para los cuestionarios de medida del impacto relacionado con el tratamiento - diabetes (TRIM-D), EuroQoL-5D (EQ-5D) e impacto del peso sobre la calidad de vida-Lite (IWQoL-Lite); • También se evaluará la escala de evaluación de la eficacia del tratamiento global clasificada por el paciente y por el médico al final del estudio.
PROGRAMA DE EVALUACIÓN	Programa de visitas: El programa de procedimientos/evaluaciones relacionados con el estudio se detalla en el Diagrama de flujo del estudio (Sección 1.2). Finalización prematura: Los pacientes que interrumpieron prematura y permanentemente la administración de IMP por cualquier motivo deben tener una visita tan pronto como sea posible con las evaluaciones normalmente planificadas para el día de la última dosis de IMP, es decir, "evaluación durante el tratamiento final", que incluye muestras FC y de anticuerpos, prueba de comida y evaluaciones de PRO, si es posible.

	Nota: Los pacientes que interrumpieron prematuramente la IMP deben continuar en el estudio hasta la fecha programada de compleción del estudio. Deben hacerse el seguimiento según los procedimientos del estudio como se ha especificado en el protocolo (excepto el seguimiento después del tratamiento de seguridad de 3 días, evaluaciones FC y de anticuerpos, prueba de comida y evaluaciones de PRO).
CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS	Determinación del tamaño de muestra Un tamaño de muestra de 350 pacientes por brazo proporcionará más del 95 % de potencia para detectar una diferencia del 0,4 % en el cambio de HbA1c desde el nivel basal hasta la semana 30 entre la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida e insulina glargina. Este cálculo supone una desviación estándar común del 1,1 % al 5 % de nivel de significancia (bilateral). Población de análisis: La población de eficacia principal será la población con intención de tratar modificada (mITT), que incluye todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la especialidad farmacéutica en fase de investigación, y tienen tanto una evaluación del nivel basal como al menos una evaluación después del nivel basal de cualquier criterio de valoración de la eficacia principal o secundario, independientemente del cumplimiento del protocolo del estudio y procedimientos. Los pacientes se analizarán en análisis de eficacia por la pauta de tratamiento adjudicada por IVRS/IWRS según el programa de aleatorización en la visita de aleatorización (como se aleatorizaron). Los análisis de seguridad se realizarán en la población de seguridad, definida como todos los pacientes aleatorizados expuestos a al menos una dosis de la especialidad farmacéutica en fase de investigación, independientemente de la cantidad de tratamiento administrada. Los pacientes se analizarán según la pauta de tratamiento en realidad recibida. Análisis del criterio de valoración de la eficacia principal Los análisis del criterio de valoración de la eficacia principal (cambio desde el nivel basal hasta la semana 30 en HbA1c) se realizarán usando la población mITT, usando valores de HbA1c obtenidos de las visitas programadas durante el periodo durante el tratamiento. El periodo durante el tratamiento para HbA1c se define como el tiempo desde la primera dosis de la especialidad farmacéutica en fase de investigación hasta 14 días después de la última dosis o hasta la introducción de terapia de rescate, sea cual sea primero. La prueba estadística será bilateral al nivel de alfa de 0,05. El método de análisis principal para el criterio de valoración de la eficacia principal será un modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM) en el marco de perdidos al azar. El modelo MMRM incluirá los grupos de tratamiento, estratos de aleatorización, visita, interacción del tratamiento por visita y país como factores de efecto fijo, y la interacción de HbA1c basal por visita como covariable. El valor basal se define como el último valor disponible antes de la primera administración de dosis de la especialidad farmacéutica en fase de investigación. El cambio medio ajustado en HbA1c desde el nivel basal hasta la semana 30 para cada grupo de tratamiento se estimará en el marco de este modelo, además de la diferencia entre grupos y el IC del 95 % para la media ajustada. El modelo MMRM se ejecutará usando el procedimiento MIXED de SAS® (Versión 9.2 o superior) (PROC MIXED) con una matriz de correlación no estructurada para modelar los errores dentro de los pacientes. Los parámetros se estimarán usando el método de probabilidad máxima restringida con el algoritmo de Newton-Raphson. El grado de libertad del denominador se estimará usando la aproximación de Kenward-Roger ajustando valores de las visitas programadas después de la aleatorización en el periodo durante el tratamiento. Este modelo solo usará las mediciones de HbA1c programadas obtenidas durante el periodo durante el tratamiento. Para el criterio de valoración de la eficacia principal se realizarán análisis de sensibilidad según sea necesario para explorar diferentes métodos para manipular datos no disponibles. Análisis de criterios secundarios de valoración de la eficacia Los criterios secundarios de valoración de la eficacia continuos se analizarán usando un método de MMRM similar. Las diferencias entre los grupos de tratamiento y los intervalos de confianza se estimarán dentro del marco de MMRM. Los criterios de

		valoración categóricos de la eficacia se analizarán por el método de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por los estratos de aleatorización. Análisis de seguridad Los análisis de seguridad para el periodo de tratamiento de 30 semanas serán descriptivos, basándose en la población de seguridad (aleatorizada y expuesta). Los acontecimientos adversos durante el tratamiento (TEAE) se definen como acontecimientos adversos (AE) que se desarrollaron o empeoraron o se volvieron más graves durante el periodo desde la administración de la primera dosis de los tratamientos del estudio hasta 3 días después de la última administración. Parámetros farmacocinéticos Se enumerarán concentraciones plasmáticas de lixisenatida (totales y activas) de pacientes en el grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida y se resumirán por visita y ventana de tiempo y por estado de anticuerpos anti-lixisenatida en la población FC, usando estadística descriptiva por N, media geométrica, coeficiente de variación, mediana, mínimo y máximo. Resultados comunicados por el paciente Se presentará la estadística descriptiva (media, mediana, desviación estándar e intervalo) para valores absolutos y para cambios desde el nivel basal (TRIM-D, EQ-5D y IWQOL-Lite) por brazo de tratamiento por visita para la puntuación global, subpuntuaciones, además de para cada punto de los tres cuestionarios de PRO. También se presentará la estadística descriptiva (media, mediana, desviación estándar e intervalo) para las escalas de evaluación global clasificadas por el paciente y por el médico por brazo de tratamiento al final del estudio.
DURACIÓN PERIODO ESTUDIO	DEL DE (por paciente)	Duración máxima de aproximadamente 39 semanas: un periodo de selección de hasta 8 semanas (con una fase de selección de hasta 2 semanas y una fase de preinclusión de 6 semanas), un periodo de tratamiento aleatorizado de 30 semanas y periodo de seguimiento de seguridad después del tratamiento de 3 días.

1. Diagramas de flujo

5 1.1 Diseño gráfico del estudio

El diseño gráfico del estudio se muestra en la Fig. 15

1.2 DIAGRAMA DE FLUJO DEL ESTUDIO

Periodo de estudio	Periodo de selección*					Periodo de tratamiento de aleatorización sin ocultación*																	Visita de seguimiento después del tratamiento
	Fase de selección	Fase de preinclusión																					
VISITA: Ventana de tiempo: V3-5: ± 3 días/ V 7-15: ± 3 días /V16-21 : ± 5 días/ V 22: -1/+3 día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21 ^b	22 V21+3 días	
SEMANA	-8	-6	-4	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30		
Consentimiento informado	x																						
Criterios de inclusión/ exclusión	x	x					x																
Antecedentes médicos, quirúrgicos, de diabetes, cardiovasculares y de alergias, hábitos de consumo de alcohol y tabaquismo, características demográficas, medicaciones previas	x																						
Examen físico	x					x																x	
Altura	x																						
Peso corporal	x					x				x			x		x		x		x		x		
Constantes vitales	x	x			x	x		x		x			x		x		x		x		x		
ECG de 12 derivaciones	x																					x	
Asesoramiento de dieta y estilo de vida		x				x																	
Contacto por IVRS/IVRS	x	x				x				x			x		x		x		x		x	x	
Aleatorización						x																	
Registro de medicación concomitante	Continuamente evaluada y registrada a lo largo de todo el estudio																						
AE/SAE/Hipoglucemia																							
Dispensación de glucómetro y entrenamiento (incluyendo entrenamiento sobre las mediciones de glucosa) ^c		x																					
Dispensación / recogida diaria (revisado en cada visita en el sitio)		x				x	x		x		x		x		x		x		x		x		
Entrenamiento para la autoinyección con Lantus® SoloStar® ^c		x																					
Dispensación de insulina glargina (Lantus® SoloStar®)		x				x				x			x		x		x		x				

Periodo de estudio	Periodo de selección*					Periodo de tratamiento de aleatorización sin ocultación*																	Visita de seguimiento después del tratamiento
	Fase de selección	Fase de preinclusión																					
VISITA: Ventana de tiempo: V3-5: ± 3 días/ V 7-15: ± 3 días /V16-21 : ± 5 días/ V 22: -1/+3 día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21 ^b	22 V21+3 días	
SEMANA	-8	-6	-4	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30		
Entrenamiento para la inyección usando plumas de combinación de relación fija desechables (Pluma A y Pluma B) ^d						x																	
Pluma de combinación de relación fija dispensada						x				x			x		x		x		x				
SMPG en ayunas diaria		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Perfiles de SMPG de 7 puntos (en 2 días diferentes en la semana antes de la visita)						x									x						x		
Ajuste de la dosis de insulina glargina		x	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Ajuste de la dosis de combinación de relación fija								x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Registro de dosis de IMP (en los 3 últimos días de cada semana hasta la semana 12 y luego los 3 últimos días en la semana antes de cada visita) ^d			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Cifra de plumas devueltas						x		x		x			x		x		x		x		x		
Comprobación del cumplimiento		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Cuestionarios de PRO (TRIM- D, EQ-5D, IWQoL-Lite)						x									x						x		
Escala de eficacia del tratamiento global clasificada por el paciente																					x		
Escala de evaluación de la eficacia del tratamiento global clasificada por el médico																					x		
Pruebas del laboratorio central																							
HbA _{1c} (laboratorio central)	x					x	x						x		x		x		x		x		
Glucosa en plasma en ayunas (laboratorio central)	x					x	x			x			x		x				x		x		

Periodo de estudio	Periodo de selección ^a					Periodo de tratamiento de aleatorización sin ocultación ^a																	Visita de seguimiento después del tratamiento
	Fase de selección	Fase de preinclusión																					
VISITA: Ventana de tiempo: V3-5: ± 3 días/ V 7-15: ± 3 días /V16-21: ± 5 días/ V 22: -1/+3 día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21 ^b	22 V21+3 días	
SEMANA	-8	-6	-4	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30		
Prueba de comida normalizada a las 2 h					x																x		
Triglicéridos totales; LDL; HDL-colesterol						x															x		
Análisis de orina y antígeno de superficie de la hepatitis B y anticuerpo de la hepatitis C	x																						
Relación de albúmina/creatinina (1ª orina de la mañana)		x																			x		
Mujeres solo: FSH, estradiol (si fuera necesario para definir el estado menopáusico)	x																						
Mujeres solo: prueba de embarazo en suero (si tiene potencial de procrear)	x				x										x						x		
Laboratorio de seguridad ^d : hematología, química del suero	x					x									x						x		
Amilasa, lipasa	x				x	x		x		x					x				x				
Calcitonina en suero	x					x									x						x		
Anticuerpos anti-lixisenatida y/o anticuerpos anti-insulina (dependiendo del grupo de tratamiento) ^h						x																x ^g	
Concentración plasmática total y activa de la lixisenatida (grupo de tratamiento de combinación de relación fija)						x															x		
Muestreo farmacogenético opcional ⁱ						x																	

^a Deben programarse llamadas telefónicas adicionales para fines de valoración tan frecuentemente como considere necesario el investigador; la visita de preinclusión (V2) puede realizarse en menos de 2 semanas después de la visita de selección (V1) si los datos de laboratorio están disponibles.

^b En caso de terapia de rescate, todas las evaluaciones (incluyendo la prueba de comida normalizada a las 2 h, pero excepto las evaluaciones FC y de anticuerpos) planificadas en V21 deben ser realizadas antes de empezar la medicación de rescate, los pacientes continúan entonces con el tratamiento de IMP, y todas las visitas y evaluaciones (incluyendo las evaluaciones FC y de anticuerpos, pero excepto la prueba de comida y evaluaciones de PRO) deben ser realizadas como se programó.

En caso de interrupción prematura de IMP, todas las evaluaciones (incluyendo la prueba de comida normalizada a las 2 h solo si el paciente recibió la IMP el día de la prueba de comida) planificadas en V21 deben ser realizadas antes de la interrupción prematura de IMP, los pacientes deben continuar en el estudio hasta la fecha programada de compleción del estudio, y todas las evaluaciones (excepto el seguimiento después del tratamiento de seguridad de 3 días, prueba de comida, evaluaciones FC y de anticuerpos y evaluaciones de PRO) deben ser realizadas como se programó,

^c Se repiten tan frecuentemente según sea necesario.

^d La falta de inyección de IMP debe registrarse en el e-CRF.

^e Análisis de orina en la selección: (pH, glucosa, cetonas, leucocitos, sangre, proteína).

^f Laboratorio de seguridad: hematología = WBC, RBC, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, hemograma diferencial (neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos). Química del suero = bilirrubina total, G-GT, AST, ALT, ALP, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, fósforo, calcio.

^g Se tomará una muestra adicional en la semana 30 para posibles mediciones adicionales de inmunogenicidad.

^h Tomar muestras para la evaluación de anticuerpos antes de la inyección.

ⁱ Las muestras también podrían recogerse en cualquier visita posterior.

5 2 LISTA DE ABREVIATURAS

ADA Asociación Americana de la Diabetes

AE Acontecimiento adverso

10 AESI Acontecimiento adverso de especial interés

ALP Fosfatasa alcalina

15 ALT Alanina aminotransferasa

ANCOVA Análisis de la covarianza

ARAC Comité de evaluación de reacciones alérgicas

20

	AST Aspartato aminotransferasa
	BID Bis in die = dos veces al día
5	IMC Índice de masa corporal
	Lpm Latido por minuto
	CAC Comité de adjudicación de acontecimientos cardiovasculares
10	CRF Cuaderno de recogida de datos
	CSR Informe del estudio clínico
15	IC Intervalo de confianza
	CMH Cochran-Mantel-Haenszel
	CMPC Comité de especialidades farmacéuticas
20	CT Tomografía computerizada
	D Día
25	DBP Tensión arterial diastólica
	dl Decilitro
	ADN Ácido desoxirribonucleico
30	DMC Comité de monitorización de datos
	DRF Formulario de resolución de discrepancias
35	eg Exempli gratia = por ejemplo
	EASD Asociación europea para el estudio de la diabetes
	ECG Electrocardiograma
40	e-CRF Cuaderno electrónico de recogida de datos
	EQ-5D EuroQol five dimension
45	EDTA Ácido etilendiaminatetraacético
	ELISA Enzimoimmunoanálisis de adsorción
	FPG Glucosa en plasma en ayunas
50	FSH Hormona estimulante del folículo
	FU Seguimiento
55	GCP Buenas prácticas clínicas
	G-GT Gamma-glutamyl transpeptidasa
	GI Gastrointestinal
60	GLP-1 Péptido 1 similar al glucagón
	GSO Agente de seguridad global
65	HbA1c Hemoglobina A1c glucosilada

	HBsAg Antígeno de superficie de la hepatitis B
	HCAb Anticuerpo de la hepatitis C
5	HDL Lipoproteína de alta densidad
	HLGT Término de grupo de alto nivel
	HLT Término de alto nivel
10	HRQoL Calidad de vida relacionada con la salud
	ICH Consejo Internacional de Armonización
15	ie Id est = es decir
	IEC Comité ético independiente
20	IMP Especialidad farmacéutica en fase de investigación
	IND Nuevo fármaco en fase investigación
	INR Relación normalizada internacional
25	IRB Comité de ética médica
	ITT Intención por tratar
30	IVRS/IWRS Sistema interactivo de respuesta por voz/web
	IWQOL-lite Impacto del peso sobre la calidad de vida
	kg Kilogramo
35	LDL Lipoproteína de baja densidad
	LOCF Última observación considerada
	LLOQ Límite inferior de cuantificación
40	LLT Término de menor nivel
	MTC Cáncer de tiroides medular
45	MedDRA Diccionario médico para actividades de registro farmacéutico
	Met Metformina
50	MMRM Modelo de efectos mixtos con medidas repetidas
	IRM Imagen por resonancia magnética
	µg Microgramo
55	mITT Intención por tratar modificada
	ml Mililitro
60	mmHg Milímetro de mercurio
	mmol Milimol
	ms Milisegundo
65	N Número

	NGSP Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina
	OAD Antidiabético oral
5	OC Casos observados
	PCSA Anomalías posiblemente clínicamente significativas
	pg Picogramo
10	FC Farmacocinética
	pmol Picomol
15	PPG Glucosa en plasma posprandial
	PRO Resultado comunicado por el paciente
	PSAC Comité de evaluación de la seguridad pancreática
20	PT Término preferido
	PTC Reclamación técnica de producto
25	QD Quaque die = una vez al día
	QoL Calidad de vida
	RBC Número de eritrocitos
30	s Segundo
	s.c. Subcutáneo
35	SAE Acontecimiento adverso grave
	SAS Sistema de análisis estadístico
	SBP Tensión arterial sistólica
40	DE Desviación estándar
	SMPG Glucosa en plasma automedida
45	SOC Clase de sistemas y órganos
	SU Sulfonilurea
	T2DM Diabetes mellitus de tipo 2
50	TEAE Acontecimiento adverso durante el tratamiento
	TRIM-D Medida del impacto relacionada con el tratamiento para la diabetes
55	TSH Hormona estimulante de la tiroides
	ULN Límite superior del intervalo de la normalidad
	V Visita
60	VAS Escala visual analógica
	WBC Número de leucocitos
65	OMS Organización Mundial de la Salud

WHO-DD Diccionario de fármacos de la Organización Mundial de la Salud

3 INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTO

- 5 El presente ejemplo evaluará la eficacia y seguridad de la combinación de la insulina basal glargina (Lantus®) y el agonista del receptor de GLP-1 lixisenatida en pacientes con T2DM no suficientemente controlada con insulina basal.

10 La lixisenatida (AVE0010) es un polipéptido con pronunciadas actividades agonistas de GLP-1 que fue autorizado en 2013 en la Unión Europea, Japón, México y Australia (bajo nombre comercial Lyxumia®) y se ha presentado en varios otros países. La actual indicación autorizada de Lyxumia en la UE es el tratamiento de adultos con diabetes mellitus de tipo 2 para lograr el control glucémico en combinación con especialidades farmacéuticas hipoglucemiantes orales y/o insulina basal cuando éstas, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

15 La insulina glargina (HOE901 o Lantus®), un análogo de la insulina humana, proporciona suministro de insulina basal de 24 horas después de una inyección subcutánea de dosis única. Lantus® se comercializa desde junio de 2000 en Europa y desde mayo de 2001 en EE. UU. y otras partes del mundo. Lantus® está indicada para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con T1DM o pacientes adultos con T2DM que requieren insulina basal (acción prolongada) para el control de hiperglucemia.

20 Como tanto la lixisenatida como la insulina glargina son eficaces cuando se administran una vez al día, y tienen características fisicoquímicas similares tales como buena solubilidad a pH bajo, ambos componentes pueden mezclarse como una formulación de relación fija definida que va a administrarse por una única inyección.

25 La diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM) se caracteriza por un deterioro gradual del control de la glucosa. Incluso con múltiples fármacos antidiabéticos orales (OAD), una proporción sustancial de pacientes necesita con el tiempo la adición de terapia con insulina para lograr y mantener los objetivos de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}). La transición de OAD a insulina se realiza generalmente añadiendo insulina basal a los OAD existentes y normalmente es una etapa eficaz en el control de los niveles de glucosa en plasma en ayunas (FPG), cuando la célula beta todavía tiene función suficiente para cubrir las comidas con la síntesis o secreción de insulina intrínseca. Aproximadamente el 60 % de los pacientes con T2DM tratados con insulina basal no alcanzan el objetivo de HbA_{1c} de <7 %. El aumentar adicionalmente la dosis de insulina basal o añadir otros agentes que también se dirigen a FPG se asocia frecuentemente a un aumento de peso y acontecimientos hipoglucémicos. Estos y otros factores producen mala persistencia y adherencia al tratamiento en una proporción considerable de pacientes.

35 La combinación de insulina basal con un agonista del receptor de GLP-1 (GLP-1RA) podría ofrecer una ventaja significativa con respecto a la modalidad existente de intensificación del tratamiento para pacientes que no son capaces de lograr un buen control glucémico con insulina basal. Además de mejorar el control glucémico en pacientes que ya están tratándose con insulina basal, la asociación de los dos puede maximizar otros beneficios y al mismo tiempo minimizar algunas de las limitaciones de cada uno. Aunque los estudios realizados hasta la fecha son de diseño heterogéneo, en términos generales, la combinación promete aumentar el número de pacientes en el objetivo con aumento mínimo de peso o incluso pérdida de peso, mientras que se mantiene un perfil de hipoglucemia razonable. Por tanto, la combinación de insulina basal con un agonista del receptor de GLP-1 puede proporcionar una mejora del beneficio/riesgo cuando se compara con cada uno usado individualmente.

45 Como los productos de insulina basal se dirigen principalmente, aunque no exclusivamente, a la hipoglucemia en ayunas, y se administran frecuentemente una vez al día, la combinación más deseable sería con un RA de GLP-1 tal como lixisenatida, que, cuando se administra una vez al día, todavía actúa eficazmente después de la glucemia prandial debido al ralentizamiento del vaciamiento gástrico, incluso cuando la capacidad de restaurar la secreción de insulina sensible a la glucosa se agote o limite.

50 Todavía existe una necesidad sin cumplir en pacientes con diabetes de tipo 2 sin controlar a pesar de la insulina basal. Una proporción muy significativa de pacientes fueron capaces de alcanzar objetivos de FPG, pero no objetivos de HbA_{1c}. Una estrategia terapéutica que se dirige tanto a componentes de FPG como de PPG de HbA_{1c} podría ayudar a tratar esta necesidad médica sin cumplir. El presente ejemplo pretende demostrar esto para la combinación de insulina glargina y lixisenatida.

60 El producto independiente de lixisenatida ha sido desarrollado y autorizado en la UE a una dosis fija de 20 µg QD. La dosis de lixisenatida en la combinación será variable y oscilará de 5 a 20 µg QD.

En esta combinación, la insulina glargina y la lixisenatida se mezclarán en dos disoluciones de relaciones fijas administradas por inyectores de pluma desechables precargados. La dosis de la combinación se ajustará dependiendo de las necesidades de insulina del paciente, de 10 U de insulina glargina /5 µg de lixisenatida a 60 U de insulina glargina/20 µg de lixisenatida. Las 2 relaciones fijas de los componentes se proponen para obtener un buen efecto farmacológico dentro de los límites de tolerabilidad establecidos. El extremo inferior del intervalo de dosis de lixisenatida se define por la dosis mínima para eficacia, el extremo superior por bases de datos de

seguridad disponibles. Los datos derivados de estudios en pacientes con T2DM y sujetos sanos demuestran que dosis de 5-10 µg de lixisenatida podrían proporcionar concentraciones suficientes para estimular la liberación sensible a la glucosa de insulina y han demostrado eficacia en HbA1c, mientras que las dosis de 10 µg también han demostrado un potente efecto sobre la inhibición del vaciamiento gástrico.

Basándose en las consideraciones anteriores, las siguientes dos plumas con 2 diferentes concentraciones de la combinación se usarán en el presente ejemplo: la Pluma A administrará una dosis de 10 U de insulina glargina/5 µg de lixisenatida a 40 U de insulina glargina/20 µg de lixisenatida [relación de 2 (unidades) a 1 (µg)], mientras que la Pluma B administrará una dosis de 30 U de insulina glargina/10 µg de lixisenatida a 60 U de insulina glargina/20 µg de lixisenatida [relación de 3 (unidades) a 1 (µg)].

La dosis de la combinación se valorará dependiendo de las necesidades de insulina glargina del paciente. Solo la dosis de insulina glargina aparece en la ventana de dosis de la pluma. La dosis (µg) de lixisenatida no aparece en la ventana de dosis, aunque la lixisenatida está premezclada en el cartucho. La dosis de lixisenatida se aumenta o reduce concomitantemente con cualquier cambio de dosis de insulina glargina y también depende de la relación fija de insulina glargina/lixisenatida del producto de combinación. Se pretende que la Pluma A se use para pacientes que requieren dosis de insulina glargina entre 10 y 40 U, se pretende que la Pluma B se use para pacientes que requieren dosis de insulina glargina entre 40 y 60 U. También puede usarse para dosis de insulina glargina entre 30 y 40 U o bien en el inicio del tratamiento o bien durante la fase de tratamiento para permitir una disminución de dosis temporal (≤5 días), por ejemplo, en caso de hipoglucemia sin necesitar volver a la Pluma A.

El objetivo principal del presente ejemplo es demostrar durante 30 semanas la superioridad de la reducción de HbA1c de la combinación de insulina glargina/lixisenatida con respecto a insulina glargina (± metformina para ambos tratamientos) en pacientes no suficientemente controlados con insulina basal ± tratamientos antidiabéticos orales.

Los objetivos secundarios son evaluar los efectos de la combinación de insulina glargina/lixisenatida frente a la insulina glargina en el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos de HbA1c, control glucémico durante una prueba de comida normalizada, peso corporal, criterios de valoración compuestos de porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de HbA1c (<7 %) sin aumento de peso y/o hipoglucemia sintomática documentada, perfil de glucosa en plasma autocontrolada de 7 puntos (SMPG), dosis de insulina glargina y glucosa en plasma en ayunas. Otros criterios de valoración incluyen la calidad de vida relacionada con la salud.

Estos criterios de valoración que se basan no solo en efectos hipoglucemiantes y HbA1c, sino también en otros parámetros tales como el peso y la hipoglucemia, se consideran apropiados para demostrar los beneficios esperados de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida.

Los pacientes seleccionados que cumplen todos los criterios de entrada entrarán en una fase de preinclusión de 6 semanas para la introducción y/o ajuste de dosis de insulina glargina (individualmente adaptada según el criterios del investigador basándose en los resultados de los niveles de SMPG en ayunas). El tratamiento antidiabético distinto de metformina se detendrá al entrar en la fase de preinclusión. Se continuará con el tratamiento de metformina, si se tomaba previamente.

Al final de esta fase de preinclusión, los pacientes con HbA1c $\geq 7\%$ y $\leq 10\%$, una SMPG en ayunas media calculada a partir de las automediciones durante los 7 días antes de la visita de aleatorización ≤ 140 mg/dl (7,8 mmol/l) y una dosis de insulina glargina diaria ≥ 20 U o ≤ 50 U, entrarán en un periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación de 30 semanas que compara la combinación de relación fija con insulina glargina. Esta duración del periodo de tratamiento se considera suficiente para permitir una evaluación apropiada del efecto sobre HbA1c, niveles de glucosa en plasma, peso corporal y otros criterios de valoración secundarios.

Los pacientes que tienen en la aleatorización una dosis de insulina glargina diaria <30 U empezarán el tratamiento de combinación con la Pluma A a una dosis de 20 U de insulina glargina /10 µg de lixisenatida, aquellos que recibieron 30 U o más empezarán el tratamiento de combinación con la Pluma B a una dosis de 30 U de insulina glargina /10 µg de lixisenatida. Después de una fase de transición durante las 4 primera(s) semana(s) de tratamiento (véase la Sección 7.2.4), las dosis se ajustarán una vez a la semana para lograr objetivos glucémicos [glucosa en plasma autocontrolada en ayunas (SMPG) en el intervalo de 80 a 100 mg/dl (4,4 a 5,6 mmol/l)] sin hipoglucemia. Con el fin de no ir por encima de una dosis diaria de 20 µg de lixisenatida, la dosis diaria máxima de insulina glargina que puede administrarse en el brazo de tratamiento de combinación de relación fija es 60 U. Por tanto, la máxima dosis de insulina glargina permitida en el brazo de insulina glargina sola también será 60 U/día con el fin de investigar mejor el impacto adicional del componente de lixisenatida de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida en el control de la glucosa.

Ambos tratamientos debe administrarse una vez al día por inyección subcutánea profunda. La combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida va a inyectarse en el plazo de una hora antes del desayuno. La insulina glargina puede inyectarse en cualquier momento del día (pero aproximadamente a la misma hora cada día). La hora de la inyección se determinará en la visita 2. Esta hora de la inyección debe seguir siendo la misma durante todo el estudio (durante fase de preinclusión para todos los pacientes y también durante el periodo de tratamiento

aleatorizado para pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento de insulina glargina). Los pacientes aleatorizados al grupo de combinación de relación fija y que previamente recibieron insulina glargina en otro momento del día distinto de por la mañana tendrán que cambiar a una administración en el plazo de una hora antes del desayuno. Un procedimiento para cambiar el momento de administración se propone en la Sección 7.2.4. Se habían identificado posibles señales de seguridad para pancreatitis aguda en la experiencia posterior a la comercialización de otros agonistas del receptor de GLP-1 (por confirmar con GSO Elisabete). Por tanto, los pacientes reclutados en este estudio deben ser seguidos para cualquier pancreatitis sospechosa, por ejemplo, con síntomas y/o signos de molestias abdominales agudas o niveles anormales de enzimas pancreáticas. Las concentraciones en suero de amilasa y lipasa se monitorizan rutinariamente en la selección, nivel basal y periódicamente durante el periodo de tratamiento del estudio. Como esta monitorización puede ser difícil en pacientes que ya tienen altos valores de amilasa o lipasa, los pacientes con valores por encima de 3 veces el límite superior del intervalo normal en la selección no se incluirán en el estudio. Orientación para los investigadores sobre el seguimiento de pancreatitis sospechosa se especifica en el protocolo. Además, los acontecimientos pancreáticos seleccionados, que incluyen pancreatitis, neoplasias pancreáticas y niveles anormales de amilasa o lipasa, se revisarán por un panel de expertos externos enmascarados (Comité de evaluación de seguridad pancreática).

La información de los estudios preclínicos de carcinogenicidad Victoza® ha planteado la cuestión de un posible riesgo elevado de hiperplasia de células C de la tiroides y neoplasia. Siguiendo una solicitud de las autoridades sanitarias en lo referente a cualquier estudio clínico de más de 3 meses de duración con un agonista del receptor de GLP-1, se monitorizará la calcitonina en suero en el presente ejemplo como un marcador de hiperplasia de células C de la tiroides y neoplasia, con monitorización específica implementada para pacientes con valor ≥ 20 pg/ml (5,9 pmol/l). Como esta monitorización puede ser difícil en pacientes que ya tienen altos valores, aquellos con valores de calcitonina iguales a o por encima de 20 pg/ml (5,9 pmol/l) en la selección no se incluirán en el estudio.

Conclusión sobre la evaluación del beneficio-riesgo en este estudio:

La combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida es la combinación de dos productos con propiedades hipoglucemiantes demostradas y que están autorizados en Europa para el tratamiento de pacientes adultos con T2DM para mejorar el control glucémico.

El tipo e incidencia de acontecimientos adversos observados en estudios clínicos de lixisenatida previos que cubren dosis diarias de hasta 60 µg, y en la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, el estudio de fase 2 del Ejemplo 1 con dosis diarias hasta 60 U de insulina glargina/30 µg de lixisenatida no reveló hallazgos o cuestiones que descartaran la continuación del desarrollo clínico. Dado el perfil de seguridad observado en los estudios completados, el tratamiento combinado de insulina glargina y lixisenatida en una disolución de relación fija puede considerarse bien tolerado y no se ha identificado riesgo particular para la población que va a incluirse en el presente ejemplo. Por tanto, el perfil de riesgo para pacientes que participan en este estudio, usando dosis diarias hasta 60 U de insulina glargina/20 µg de lixisenatida, se considera limitado.

Todos los pacientes que entran en este estudio recibirán tratamiento con la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida o insulina glargina, que debe mejorar su control glucémico. Además, todos los pacientes se beneficiarán del estrecho tratamiento de su T2DM.

Se planea terapia de rescate y se describe en el protocolo del estudio clínico para los pacientes cuya glucemia se controle malamente.

Dada la mejora esperada del control metabólico y las medidas adicionales para mejorar el tratamiento de la diabetes, se considera que estos beneficios sobrepasan el riesgo limitado asociado al fármaco de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida. Por tanto, la relación de beneficio-riesgo para pacientes que participan en el presente ejemplo se considera favorable.

4 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

4.1. PRINCIPALES

El objetivo principal de este estudio es demostrar durante 30 semanas la superioridad en la reducción de HbA1c de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida frente a la insulina glargina en pacientes con diabetes de tipo 2 con o sin metformina.

4.2. SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios de este estudio son

- Evaluar durante 30 semanas los efectos de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida frente a la insulina glargina sobre:

- El porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos de HbA1c;
 - El control glucémico en relación con una comida como se evalúa por la variación de la glucosa y la glucosa en plasma posprandial a las 2 horas (PPG) durante una prueba de comida normalizada;
 - El peso corporal;
 - El perfil de glucosa en plasma autocontrolada de 7 puntos (SMPG);
 - El porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos de HbA1c sin aumento de peso corporal y/o hipoglucemia sintomática documentada;
 - La dosis de insulina glargina;
 - La glucosa en plasma en ayunas (FPG).
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad en cada grupo de tratamiento;
 - Evaluar el desarrollo de anticuerpos anti-insulina y anticuerpos anti-lixisenatida (grupo de tratamiento de combinación de relación fija para los últimos);
 - Evaluar la concentración plasmática total y activa de la lixisenatida antes y tras la inyección (grupo de tratamiento de combinación de relación fija);
 - Evaluar los efectos del tratamiento de cada grupo de tratamiento sobre los resultados comunicados por el paciente (PRO) medidos por los siguientes cuestionarios:
 - Medida del impacto relacionado con el tratamiento-diabetes (TRIM-D),
 - EuroQoL-5D (EQ-5D),
 - Impacto del peso sobre la calidad de vida-Lite (IWQoL-Lite).
 - Evaluar la respuesta global del paciente al tratamiento para cada grupo de tratamiento usando escalas de evaluación de la eficacia del tratamiento global clasificadas por el paciente y médico.

5 DISEÑO DEL ESTUDIO

5.1 DESCRIPCIÓN DEL PROTOCOLO

Es un estudio sin ocultación, aleatorizado 1:1, controlado con fármaco comparativo, de 2 brazos, duración del tratamiento de 30 semanas, de grupos paralelos multinacional y multicéntrico, de fase III.

El estudio reclutará pacientes ambulatorios con T2DM. En la visita basal, el paciente se aleatorizará a uno cualquiera de los dos siguientes grupos de tratamiento:

- Grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida
- Grupo de insulina glargina

Los pacientes se estratificarán por valor de HbA1c en la visita 5 (semana -1) (<8 %, ≥8%) y uso de metformina en la selección (S, N).

El estudio comprenderá 3 periodos:

- **Un periodo de selección de hasta 8 semanas**, que incluye
 - Una fase de selección de hasta 2 semanas: La visita de preinclusión puede realizarse en menos de 2 semanas después de la visita de selección si los datos de laboratorio están disponibles.
 - Una fase de preinclusión de 6 semanas: Cambio a (si procede) y/u optimización de la dosis de insulina glargina, continuar con metformina (si procede) y parar la sulfonilurea, glinida, inhibidor de SGLT-2 o inhibidor de DPP-4 si previamente se tomó en V2.

- **Un periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación de 30 semanas**

- Al final del periodo de selección, los pacientes cuya HbA1c sea $\geq 7\%$ y $\leq 10\%$, cuya glucosa en plasma autocontrolada en ayunas media (SMPG) calculada a partir de las automediciones durante los 7 días antes de la visita de aleatorización sea ≤ 140 mg/dl (7,8 mmol/l) y cuya dosis de insulina glargina diaria sea ≥ 20 U o ≤ 50 U, entrarán en un periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación de 30 semanas que compara la combinación de relación fija de lixisenatida/insulina glargina con respecto a insulina glargina ($\pm$ metformina para ambos tratamientos).

- **Un periodo de seguimiento de seguridad después del tratamiento de 3 días** para todos los pacientes después de la interrupción de IMP permanente (excepto para pacientes que se retiran prematuramente del tratamiento del estudio; aquellos pacientes deben continuar en el estudio hasta la fecha programada de compleción del estudio)

5.2 DURACIÓN DE LA PARTICIPACIÓN DEL ESTUDIO

5.2.1 Duración de la participación del estudio para cada paciente

La máxima duración del estudio por paciente será aproximadamente 39 semanas: un periodo de selección de hasta 8 semanas (con una fase de selección de hasta 2 semanas y una fase de preinclusión de 6 semanas), un periodo de tratamiento aleatorizado de 30 semanas y un periodo de seguimiento de seguridad después del tratamiento de 3 días.

5.2.2 Determinación del final del ensayo clínico (todos los pacientes)

El final del estudio se define como que es la "última visita del último paciente" planificada con el protocolo, que incluye la visita de seguimiento.

5.3 ANÁLISIS PROVISIONAL

Por favor, véase la Sección 10.5.

5.4 COMITÉS DEL ESTUDIO

5.4.1 Comité de monitorización de datos

Se usará un Comité de monitorización de datos (DMC) con miembros que son independientes del patrocinador e investigadores para hacer recomendaciones apropiadas sobre la realización del ensayo clínico para asegurar la protección y la seguridad de los pacientes reclutados en el estudio. El DMC revisa y analiza, regularmente, los datos de seguridad no enmascarados proporcionados por un grupo estadístico independiente durante todo el estudio, además de los datos de seguridad de los otros estudios clínicos en curso realizados con lixisenatida (excepto el estudio cardiovascular). Una carta detallada explica brevemente las actividades del DMC.

5.4.2 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 patrocinador y los investigadores, implementado para evaluar las reacciones alérgicas o reacciones de tipo alérgicas que puedan producirse durante el estudio. La misión del ARAC será adjudicar, de una manera oportuna, todos los acontecimientos alérgicos, o alérgicos posibles. El ARAC revisará los casos de una manera enmascarada con respecto al tratamiento del estudio.

El ARAC revisará los casos informados, determinará la naturaleza de los acontecimientos y confirmará la naturaleza alérgica o diagnóstico alternativo basándose en la información informada por el investigador. Una carta detallada describe los procedimientos del ARAC.

5.4.3 Comité de adjudicación de acontecimientos cardiovasculares

Siguiendo los requisitos de las agencias reguladoras para evaluar mejor el impacto de los tratamientos de la diabetes recientemente desarrollados sobre los acontecimientos cardiovasculares y para adjudicar los acontecimientos cardiovasculares significativos, se ha establecido un Comité de adjudicación de acontecimientos cardiovasculares independiente (CAC). El CAC es un comité de expertos en el campo de las enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, independiente del patrocinador y los investigadores, implementado para adjudicar acontecimientos cardiovasculares importantes que puedan producirse durante el estudio. El CAC revisará

los casos de una manera enmascarada con respecto al tratamiento del estudio, como muy tarde antes del cierre de la base de datos. Un Manual de operaciones detallado describe los procedimientos del CAC.

5.4.4 Comité de evaluación de la seguridad pancreática

Se habían identificado posibles señales de seguridad para pancreatitis aguda en la experiencia posterior a la comercialización de otros agonistas del receptor de GLP-1. En este estudio se planea la monitorización específica de acontecimientos pancreáticos (véase la Sección 9.6.4) y se ha establecido un Comité de evaluación de la seguridad pancreática (PSAC). Éste es un comité de expertos en el campo de la pancreatitis y la neoplasia pancreática, independiente del patrocinador y los investigadores, implementado para evaluar los acontecimientos pancreáticos que puedan producirse durante el estudio. El PSAC revisará acontecimientos pancreáticos seleccionados, que incluyen pancreatitis, neoplasias pancreáticas y niveles anormales de amilasa o lipasa. Esta revisión se realizará de una manera enmascarada con respecto al tratamiento del estudio. Una carta detallada describe los procedimientos de PSAC.

6 SELECCIÓN DE PACIENTES

6.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se seleccionarán los pacientes que cumplen todos los siguientes criterios de inclusión:

I 01. Pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 diagnosticados al menos 1 año antes de la visita de selección.

I 02. Pacientes que han sido tratados con insulina basal durante al menos 6 meses antes de la visita de selección.

I 03. Pacientes que han sido tratados durante al menos 3 meses antes de la visita de selección con una pauta de insulina basal estable (es decir, tipo de insulina y tiempo/frecuencia de la inyección).

I 04. La dosis de insulina basal diaria total debe ser estable ($\pm 20\%$) y entre 15 y 40 U/día durante al menos 2 meses antes de la visita de selección.

I 05. Pacientes que han sido tratados con insulina basal sola o en combinación con una dosis estable durante al menos 3 meses antes de la visita de selección de 1 a 2 OAD que pueden ser: metformina (≥ 1500 mg/día o dosis tolerada máxima), una sulfonilurea (SU), una glinida, un inhibidor de dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) o un inhibidores de SGLT-2.

I 06. Pacientes con FPG ≤ 180 mg/dl (10,0 mmol/l) en la visita de selección.

I 07. Consentimiento informado por escrito firmado.

6.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes que han cumplido todos los criterios de inclusión anteriores enumerados en la Sección 6.1 se seleccionarán para los siguientes criterios de exclusión que se clasifican y numeran en las siguientes subsecciones:

6.2.1 Criterios de exclusión relacionados con la metodología del estudio

E 01. En la visita de selección, edad inferior a la mayoría de edad.

E 02. En la visita de selección, HbA1c: $<7,5\%$ y $>10,0\%$.

E 03. En la visita de selección, índice de masa corporal (IMC) ≤ 20 o >40 kg/m².

E 04. Antecedentes de desconocimiento de hipoglucemia.

E 05. Antecedentes de acidosis metabólica, que incluye cetoacidosis diabética en el plazo de 1 año antes de la visita de selección.

E 06. Uso de otros agentes hipoglucemiantes orales o inyectables distintos de los establecidos en los criterios de inclusión en un periodo de 3 meses antes de la selección.

E 07. Uso previo de una pauta de insulina distinta de insulina basal (por ejemplo, insulina prandial o premezclada) hace más de 3 meses.

Nota: El tratamiento a corto plazo debido a enfermedad intercurrente que incluye diabetes gestacional se deja a criterio del investigador

5 E 08. Uso previo de una pauta de insulina distinta de insulina basal (por ejemplo, insulina prandial o premezclada) hace más de 3 meses.

Nota: El tratamiento a corto plazo debido a enfermedad intercurrente que incluye diabetes gestacional se deja a criterio del investigador

10 E 09. Interrupción de un tratamiento previo con GLP-1 RA debido a cuestión de seguridad/tolerabilidad o falta de eficacia.

15 E 10. Uso de glucocorticoides sistémicos (excluyendo formas tópicas e inhaladas) durante una duración total de 1 semana o más en el plazo de 3 meses antes de la visita de selección.

E 11. Uso de fármacos para perder peso en el plazo de 3 meses antes de la visita de selección.

20 E 12. Uso de cualquier fármaco en investigación en el plazo de 1 mes o 5 semividas, cualquiera de los dos sea más largo, antes de la visita de selección.

E 13. Paciente que ha participado previamente en cualquier ensayo clínico con lixisenatida o la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida o ha recibido previamente lixisenatida.

25 E 14. En el plazo de los 6 últimos meses antes de la visita de selección: antecedentes de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina inestable o insuficiencia cardíaca que requieren hospitalización.

30 E 15. Procedimientos planificados de revascularización de las arterias coronarias, carótidas o periféricas que van a realizarse durante el periodo de estudio.

E 16. Antecedentes conocidos de drogadicción o alcoholismo en el plazo de 6 meses antes del momento de la visita de selección.

35 E 17. Hipertensión sin controlar o inadecuadamente controlada (tensión arterial sistólica >180 mmHg o tensión arterial diastólica >95 mmHg) en la visita de selección.

E 18. Afecciones/situaciones tales como:

40 - Pacientes con afecciones/ enfermedades concomitantes que los hacen no evaluables para el criterio de valoración de la eficacia principal (por ejemplo, hemoglobinopatía o anemia hemolítica, recepción de sangre o productos plasmáticos en el plazo de los 3 últimos meses antes de la visita de selección);

45 - Pacientes con afecciones/ enfermedades concomitantes que descartan su participación segura en este estudio (por ejemplo, tumor maligno activo, enfermedades sistémicas importantes, presencia de retinopatía diabética clínicamente significativa o presencia de edema macular que probablemente requiere tratamiento dentro del periodo de estudio, etc.);

50 - Imposibilidad de cumplir los requisitos específicos del protocolo (por ejemplo, visitas programadas, pacientes incapaces de comprender completamente los documentos del estudio del paciente y de completarlos, etc.);

55 - Poco colaborador o cualquier afección que podría hacer que el paciente no cumpliera posiblemente con los procedimientos del estudio (por ejemplo, paciente incapaz o reticente a hacerse las autoinyecciones o la monitorización de glucosa en sangre usando el medidor de glucosa en sangre proporcionado por el patrocinador en casa, etc.);

60 - El paciente es el investigador o cualquier subinvestigador, asistente de investigación, farmacéutico, coordinador del estudio, otro personal o pariente de los mismos que participa directamente en la realización del protocolo.

- E 19. Datos analíticos en la visita de selección:

65 - Amilasa y/o lipasa: >3 veces el límite superior del intervalo de la normalidad (ULN) de laboratorio,

- ALT o AST: >3 ULN,

- Bilirrubina total >1,5 ULN (excepto en caso de síndrome de Gilbert),
- Calcitonina ≥ 20 pg/ml (5,9 pmol/l),
- Hemoglobina <10,5 g/dl o neutrófilos <1.500/mm³ o plaquetas <100.000/mm³,
- Prueba positiva para antígeno de superficie de la hepatitis B y/o anticuerpo de la hepatitis C,
- Prueba de embarazo positiva en suero.
- E 20. Cualquier motivo técnico/administrativo que haga imposible aleatorizar al paciente en el estudio.

E 21. Paciente que retira el consentimiento durante el periodo de selección (fase de selección y fase de preinclusión).

E 22. Se ha alcanzado el número objetivo de pacientes aleatorizados.

6.2.2 Criterios de exclusión relacionados con el comparador activo y/o terapia de referencia

E 23. Cualquier contraindicación al uso de metformina, según etiquetado local, (por ejemplo, insuficiencia renal definida como creatinina >1,4 mg/dl en mujeres, >1,5 mg/dl en hombres, o eliminación de creatinina <60 ml/min, etc.) si el paciente está tomando metformina.

E 24. Contraindicación al uso de insulina glargina según etiquetado local. Antecedentes de hipersensibilidad a insulina glargina o a cualquiera de los excipientes.

6.2.3 Criterios de exclusión relacionados con la IMP probada (combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida)

E 25. Embarazo o lactancia.

E 26. Mujeres con potencial de procrear no protegidas por método anticonceptivo altamente eficaz de control de la natalidad (como se define para anticoncepción en el formulario de consentimiento informado y/o en un apéndice del protocolo local) y/o que están poco dispuestas o son incapaces de hacerse la prueba de embarazo.

"Mujeres con potencial de procrear no protegidas por método(s) altamente eficaz (eficaces) de control de la natalidad (como se define para anticoncepción en el formulario de consentimiento informado y/o en una corrección del protocolo local en caso de requisito local específico) y/o que están poco dispuestas o son incapaces de hacerse la prueba de embarazo." - Por confirmar si tiene que cambiarse.

E 27. Antecedentes clínicamente relevantes de enfermedad gastrointestinal asociada a náuseas y vómitos prolongados, que incluyen (pero no se limitan a): gastroparesia, enfermedad por reflujo gastroesofágico inestable (es decir, empeoramiento) o no controlada (es decir, náuseas y vómitos prolongados) que requiere tratamiento médico, en el plazo de 6 meses antes del momento de la visita de selección.

E 28. Antecedentes de pancreatitis (a menos que la pancreatitis esté relacionada con cálculos biliares y ya se haya realizado colecistectomía), pancreatitis crónica, pancreatitis durante un tratamiento previo con terapias con incretina, pancreatectomía, cirugía del estómago/gástrica.

E 29. Antecedentes personales o de familiares directos de cáncer de tiroides medular (MTC) o afecciones genéticas que predisponen a MTC (por ejemplo, síndrome de múltiples neoplasias endocrinas).

E 30. Paciente que tiene una alteración de la función renal con eliminación de creatinina <30 ml/min (usando la fórmula de Cockcroft y Gault) o enfermedad renal terminal para pacientes no tratados con metformina.

E 31. Contraindicación al uso de lixisenatida (según etiquetado local si procede). Antecedentes de reacción alérgica a cualquier agonista del receptor de GLP-1 que incluye lixisenatida en el pasado o a metacresol

6.2.4 Criterios de exclusión adicionales al final del periodo de selección antes de la aleatorización

E 32. Uso de sulfonilurea, glinida, inhibidor de SGLT-2 e inhibidor de DPP-4 después del inicio de la preinclusión (de la visita 2).

E 33. HbA_{1c} <7 % o >10 % en la visita 5 (semana -1).

5 E 34. La SMPG en ayunas media calculada a partir de las automediciones durante 7 días la semana antes de la visita de aleatorización (V6) es >140 mg/dl (7,8 mmol/l).

E 35. Dosis diaria de insulina glargina promedio <20 U o >50 U calculada para los 3 últimos días de la semana antes de la visita 6.

10 E 36. Amilasa y/o lipasa >3 ULN en la visita 5 (semana -1).

E 37. Paciente con cualquier AE, que, por el criterio del investigador, descartaría la inclusión en el periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación.

15 Un paciente no debe entrar en la fase de preinclusión o aleatorizarse más de una vez. En casos en los que el fallo de la selección original fue debido a motivos que se espera cambien en la reselectión y basados en el criterio clínico del investigador, el paciente puede volver a seleccionarse una vez para este estudio.

20 7 TRATAMIENTOS DEL ESTUDIO

7.1 DIETA Y EJERCICIO

25 La terapia del estilo de vida y de la dieta proporcionada antes del momento de la selección debe continuarse durante el estudio de una manera similar. Se dará asesoramiento dietético y del estilo de vida por un profesional sanitario en la visita 2 y visita 6, que debe estar de acuerdo con las recomendaciones de pautas internacionales o locales (con respecto a la distribución de calorías entre hidratos de carbono, proteínas y grasas, ejercicio, etc.) para pacientes con diabetes de tipo 2.

30 El cumplimiento con el asesoramiento de dieta y estilo de vida se evaluarán en caso de control de glucosa insuficiente (por favor, véase la Sección 7.4).

7.2 ESPECIALIDAD(ES) FARMACÉUTICA(S) EN FASE DE INVESTIGACIÓN

35 La combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida e insulina glargina se consideran especialidades farmacéuticas en fase de investigación (IMP).

7.2.1 Formulaciones

40 Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida

La combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida se suministra como una disolución acuosa estéril para inyección subcutánea (s.c.) en un inyector de pluma SoloStar® desechable precargado (100 U/ml de insulina glargina con 50 µg/ml o 33 µg/ml de lixisenatida dependiendo de la pluma (Pluma A o B, respectivamente).

45 Insulina glargina

La insulina glargina se suministra como una disolución acuosa estéril para inyección subcutánea (s.c.) en un inyector de pluma SoloStar® desechable precargado (100 U/ml de insulina glargina).

50 7.2.2 Dispositivos de inyección y entrenamiento para dispositivos de inyección

7.2.2.1 Dispositivos de inyección

55 Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (Pluma A o Pluma B)

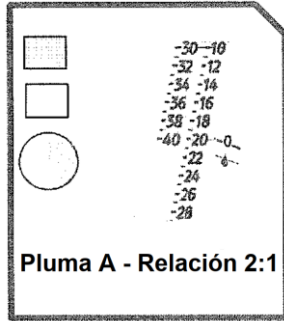
El producto de combinación se autoadministrará con un inyector de pluma SoloStar® desechable precargado.

60 La dosis de la combinación se valora según las necesidades del paciente de insulina glargina. Obsérvese que solo la dosis de insulina glargina aparece en la ventana de dosis de la pluma. La dosis (µg) de lixisenatida no aparece en la ventana de dosis, aunque la lixisenatida está premezclada en el cartucho. Están disponibles dos plumas (A y B) con diferentes relaciones fijas de insulina glargina/lixisenatida para permitir el ajuste de insulina glargina durante un intervalo de 10 a 60 U/día mientras que se limita la dosis de lixisenatida a un máximo de 20 µg/día:

- 65 • **Pluma A** (etiqueta amarilla, botón de dosis amarillo): Inyector de pluma SoloStar® desechable precargado que contiene 3 ml de una disolución estéril de 100 U/ml de insulina glargina y 50 µg/ml de lixisenatida en la relación de 2:1 (2 unidades de insulina glargina por 1 µg de lixisenatida). Cada pluma está específicamente

etiquetada para su uso en el estudio y contiene en total 300 unidades de insulina glargina y 150 µg de lixisenatida en 3 ml. La impresión sobre el manguito del número muestra la característica de cebado y dosis de 10 a 40 U que es el intervalo de dosis previsto para la Pluma A (Por favor, véase la imagen a continuación).

5



Las dosis pueden establecerse de 10 a 40 unidades en etapas de 1 unidad. La Pluma A permite la administración de dosis de combinación diarias entre 10 U/5 µg y 40 U/20 µg.

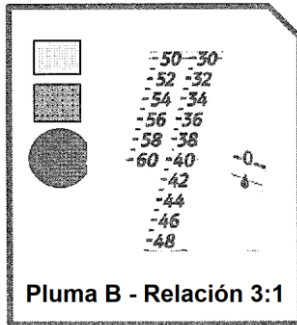
10

Sería teóricamente posible seleccionar más de 40 U o menos de 10 U de insulina glargina (sin tapa superior o inferior mecánica), pero la dosis no está marcada sobre la pluma fuera del intervalo previsto de 10 a 40 U.

- **Pluma B** (etiqueta roja, botón de dosis rojo): Inyector de pluma SoloStar® desechable precargado que contiene 3 ml de una disolución estéril de 100 U/ml de insulina glargina y 33 µg/ml de lixisenatida en la relación de 3:1 (3 unidades de insulina glargina por 1 µg de lixisenatida). Cada pluma está específicamente etiquetada para su uso en el estudio y contiene en total 300 unidades insulina glargina y 99 µg de lixisenatida en 3 ml. La impresión sobre el manguito del número muestra la característica de cebado y dosis de 30 a 60 U. (Por favor, véase la imagen a continuación).

15

20



Las dosis pueden establecerse de 30 a 60 unidades en etapas de 1 unidad. La Pluma B permite la administración de dosis de combinación diarias entre 30 U/10 µg y 60 U/20 µg.

25

Sería teóricamente posible seleccionar más de 60 U o menos de 30 U de insulina glargina (sin tapa superior o inferior mecánica), pero la dosis no está marcada sobre la pluma fuera del intervalo previsto de 30 a 60 U.

La Pluma B está prevista principalmente para su uso por pacientes que requieren dosis de insulina glargina diarias entre 40 y 60 U. Sin embargo, también puede usarse para pacientes que necesitan diariamente dosis de insulina glargina entre 30 y 40 U tanto al inicio del tratamiento (véase la Sección 7.2.4) como durante la fase de tratamiento para permitir una disminución de dosis temporal (≤5 o 7 días?) en, por ejemplo, en caso de hipoglucemia sin la inconveniencia de un cambio a la Pluma A. Pero si la dosis sigue estando por debajo de 40 U durante más de X días, entonces el paciente debe cambiar de nuevo a la Pluma A.

30

35

Los pacientes que empezaron el tratamiento con la Pluma A y requieren una dosis diaria de insulina glargina superior a 40 U cambiarán a la Pluma B.

40

La dosis de lixisenatida se aumenta o reduce junto con los cambios de dosis de insulina glargina y también depende de qué pluma (A o B) se usa. Por ejemplo, cuando la ventana de dosis en la Pluma A (relación de 2:1) muestra 30 U, esto es una dosis de 30 U de insulina glargina y 15 µg de lixisenatida, mientras que para la Pluma B (relación de 3:1) cuando la ventana de dosis muestra 30 U, esto es una dosis de 30 U de insulina glargina y 10 µg de lixisenatida. Dosis detalladas para la Pluma A y la Pluma B se muestran a continuación:

Pluma A

Pluma 1: Relación de 2 U/1 µg	
10	5
12	6
14	7
16	8
18	9
20	10
22	11
24	12
26	13
28	14
30	15
32	16
34	17
36	18
38	19
40	20

5

Pluma B

Pluma 2: Relación de 3 U/1 µg	
30	10
32	10,7
34	11,3
36	12
38	12,7
40	13,3
42	14
44	14,7
46	15,3
48	16
50	16,7
52	17,3
54	18
56	18,7
58	19,3
60	20

10 **Insulina glargina sola (Lantus® SoloStar®)**

Se proporcionan inyectores de pluma precargados desechables Lantus® SoloSTAR® a todos los pacientes en V2 y a pacientes aleatorizados al brazo de insulina glargina en V6 (semana 0, día 1) y después. Cada pluma está específicamente etiquetada para uso en el estudio y contiene 300 unidades de insulina glargina en 3 ml. Las dosis pueden establecerse de 1 a 80 unidades en etapas de 1 unidad. Sin embargo, en este estudio, la dosis diaria máxima de insulina glargina es 60 U.

15

7.2.2.2 Entrenamiento para dispositivos de inyección

Se proporcionará un folleto de instrucciones (¿incluido el folleto de IMP?) que explica cómo usar los inyectores de pluma desechables. Todos los pacientes serán entrenados por el personal del estudio sobre cómo usar la pluma correctamente, cómo guardarla y cómo cambiar la aguja para ambos de los siguientes dispositivos de inyector de pluma

- **En V2 (semana -6):** Todos los pacientes son entrenados usando un Lantus® SoloStar® desechable de entrenamiento.
- **En V6 (día 1):** Los pacientes que se aleatorizan para recibir el tratamiento de combinación son entrenados usando una Pluma A y Pluma B desechables de entrenamiento.

El entrenamiento se repetirá tan frecuentemente como se considere necesario por el personal del sitio del estudio durante la fase de preinclusión y el periodo de tratamiento.

Las plumas y el folleto que el paciente necesitarán usar durante la fase de preinclusión y el periodo de tratamiento se dispensarán según la visita. Cada paciente se suministra con el número apropiado de inyectores de pluma según el esquema de dispensación indicado en el diagrama de flujo del estudio (véase la Sección 1.2).

Se proporcionarán las siguientes agujas de pluma comerciales para su uso con los dispositivos de pluma de inyección desechables:

- BD Micro-Fine + 31 G x 8 mm

Las cuestiones relacionadas con el dispositivo de pluma (mal funcionamiento) deben ser informadas al patrocinador en un **formulario de reclamación técnica del producto (PTC)**, que se describe en un manual separado.

7.2.3 Programa de dosis

Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida

La combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida debe ser autoadministrada una vez al día por la mañana la hora (0 a 60 minutos) antes del desayuno, usando la Pluma A o la Pluma B dependiendo de la dosis diaria de insulina glargina.

Insulina glargina

La insulina glargina debe ser autoadministrada una vez al día en cualquier momento del día, pero a aproximadamente la misma hora cada día, usando Lantus® SoloSTAR®, durante la fase de preinclusión (todos los pacientes) y el periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación (solo para pacientes aleatorizados a insulina glargina). La hora de la inyección se seleccionará a criterio de los pacientes e investigadores en V2.

Sitio de inyección

La IMP debe administrarse por inyección subcutánea profunda, alternando entre la pared abdominal anterolateral izquierda y derecha y posterolateral izquierda y derecha o los muslos o brazos. Dentro de un área dada, la localización debe cambiarse (rotarse) cada vez para prevenir reacciones de la piel del sitio de inyección.

En los días de las visitas en el sitio, la IMP que va a administrarse antes del desayuno debe ser autoadministrada en el sitio de investigación bajo la observación del personal del sitio.

7.2.4 Dosis inicial y ajustes de dosis

7.2.4.1 Durante la fase de preinclusión

Dosis inicial de insulina glargina

Desde el inicio de la preinclusión (visita 2), la única insulina basal permitida es la insulina glargina. Los pacientes que recibieron cualquier insulina basal distinta de insulina glargina antes de la selección se cambiarán a insulina glargina una vez al día en la visita 2.

Las pautas para el cambio de la dosis de insulina basal de los pacientes de sus pautas previas al estudio a las pautas del estudio en V2 se ofrecen a continuación. Éstas son solo pautas, y si se desea pueden emplearse otras pautas de transición.

- Los pacientes deben ser informados en el momento de la visita de selección (V1) de que no se administren la dosis por la mañana de insulina basal en el día de V2, si es en absoluto posible.
- Los pacientes que recibieron más de 1 inyección diaria de insulina basal cambiarán a una inyección diaria en V2.
- La dosis total de insulina basal en el día antes de V2 se usará para el cálculo de la dosis inicial según las reglas descritas en la Tabla 1.

Tabla 1 - Dosis inicial de insulina glargina en la visita de preinclusión

Pacientes con	La dosis diaria (U) de glargina insulina será igual a
Insulina glargina	la dosis diaria total el día antes de la visita 2
Insulina basal distinta de insulina glargina una vez al día	la dosis diaria total el día antes de la visita 2
Insulina basal distinta de insulina glargina más de una vez al día	80 % de la dosis diaria total (= dosis diaria total reducida el 20 %) el día antes de la visita 2

La insulina glargina puede inyectarse en cualquier momento del día, pero a la misma hora cada día. La hora de la inyección de una vez al día es a criterio del paciente e investigador y será decidida en la visita 2 y debe seguir siendo aproximadamente la misma durante todo el estudio (durante la fase de preinclusión para todos los pacientes y durante el periodo de tratamiento aleatorizado para pacientes aleatorizados a insulina glargina).

Ajuste de la dosis de insulina glargina

Las dosis se ajustarán basándose en la SMPG en ayunas diaria medida con el objetivo de mejorar el control glucémico en ayunas y permitir que los pacientes cumplan los criterios de aleatorización (HbA1c en la visita 5 $\geq 7\%$ y $\leq 10\%$; SMPG en ayunas media ≤ 140 mg/dl [7,8 mmol/l] medida durante los 7 días antes de la visita 6). El procedimiento de ajuste para cumplir estos criterios, a la vez que se evita la hipoglucemia, es a criterio del investigador. Se permiten pequeñas disminuciones en las dosis si hay hipoglucemia, de nuevo a criterio del investigador.

7.2.4.2 Durante el periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación

7.2.4.2.1 Grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida

Pacientes que recibieron insulina glargina (Lantus) por la mañana durante la fase de preinclusión:

Los pacientes que tienen el día antes de la visita 6 (D -1) una dosis de insulina glargina diaria de

- <30 U empezarán el tratamiento de combinación con la Pluma A a una dosis de 20 U de insulina glargina /10 μ g de lixisenatida
- ≥ 30 U empezarán el tratamiento de combinación con la Pluma B a una dosis de 30 U de insulina glargina/10 μ g de lixisenatida.

La primera inyección se hará en el sitio la mañana de la aleatorización.

Pacientes que recibieron insulina glargina en un momento del día distinto de la mañana, durante la fase de preinclusión:

Estos pacientes tendrán que cambiar a administración en el plazo de la hora antes del desayuno. Un procedimiento para cambiar el momento de administración se ofrece a continuación, pero si se desea pueden emplearse otras pautas de transición:

- La mañana de la visita inicial después de la aleatorización (D1): inyección mientras que el paciente está en el sitio, de una dosis de insulina glargina igual a $-1/2$ - $2/3$ (a decidir por el investigador) de la dosis inyectada el día antes de la aleatorización (D-1)
- A la mañana siguiente (D2), los pacientes que tenían el día antes de la visita 6 (D-1) una dosis de insulina glargina diaria de

- o- <30 U empezarán el tratamiento de combinación con la Pluma A a una dosis de 20 U de insulina glargina/10 µg de lixisenatida.
- o- ≥30U empezarán el tratamiento de combinación con la Pluma B a una dosis de 30 U de insulina glargina /10 µg de lixisenatida.

Para todos los pacientes esta primera dosis (tanto 20 U/10 µg o 30 U/10 µg) se mantendrá estable durante 2 semanas. Para las dos semanas siguientes, cualquier aumento de la dosis necesario se limitará a un máximo de +2 U no más frecuentemente de una vez a la semana.

Después de las 4 primeras semanas, las dosis se ajustarán una vez a la semana según el algoritmo descrito en la Tabla 2 hasta que el paciente alcance una SMPG en ayunas objetivo (80 a 100 mg/dl [4,4 a 5,6 mmol/l]) sin hipoglucemia. A partir de aquí, hasta el final del estudio, la dosis se ajustará según se necesite para mantener estos objetivos de SMPG en ayunas.

Los pacientes que empezaron el tratamiento de combinación de relación fija usando la Pluma A y luego necesitan una dosis diaria >40 U serán instruidos para cambiar de la Pluma A a la Pluma B: por ejemplo, un paciente que recibió 40 U con la Pluma A y que tiene una mediana de valores de glucosa en plasma autocontrolada en ayunas (SMPG) de los 3 días precedentes >140 mg/dl (>7,8 mmol/l) necesitaría un ajuste de dosis de +4 U/día (según la Tabla 1) a una dosis diaria de 44 U. Como la máxima dosis que va a administrarse con la Pluma A es 40U, el paciente usará la Pluma B para autoinyectarse la dosis diaria de 44 U ajustada.

Tabla 2 - Algoritmo de ajuste de dosis

Mediana de los valores de SMPG en ayunas de 3 días precedentes	Ajustes de la dosis de insulina glargina (U/día)
>140 mg/dl (>7,8 mmol/l)	+4
>100 y ≤140 mg/dl (>5,6 y ≤7,8 mmol/l)	+ 2
Objetivo glucémico: 80 y 100 mg/dl (4,4 y 5,6 mmol/l), ambos incluidos	Sin cambio
>60 y <80 mg/dl (≥3,3 y <4,4 mmol/l)	-2
<60 mg/dl (<3,3 mmol/l) o manifestación de 2 (o más) episodios hipoglucémicos sintomáticos o un episodio hipoglucémico grave (que requiere asistencia) documentada en la semana precedente.	- 2 a -4 o a criterio del investigador o representante médicamente cualificado
* El ajuste de dosis no debe hacerse más de una vez a la semana.	

7.2.4.2.2 Grupo de insulina glargina

El momento de la inyección debe seguir siendo el mismo que se ha determinado en la visita 2 para la fase de preinclusión.

Los pacientes aleatorizados a insulina glargina se administrarán con la misma dosis diaria de insulina glargina en el día de la aleatorización que el día antes de la aleatorización, y entonces se realizará el ajuste de la dosis de insulina según sea necesario durante el periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación.

La dosis se ajustará una vez a la semana siguiendo el mismo algoritmo que el grupo de combinación de relación fija (Tabla 2), hasta que el paciente alcance la SMPG en ayunas objetivo (80 a 100 mg/dl [4,4 a 5,6 mmol/l]) sin hipoglucemia. A partir de aquí, hasta el final del estudio, la dosis se ajustará según se necesite para mantener estos objetivos de SMPG en ayunas.

7.2.4.2.3 En ambos grupos

Los cambios de dosis se basan en **una mediana de valores de SMPG en ayunas de los 3 últimos días** como se mide por el paciente usando glucómetros y accesorios suministrados por el patrocinador para este fin.

La **dosis de insulina glargina diaria total se seleccionará a 60 U**. Si se necesita una dosis >60 U de insulina glargina para mantener la HbA1c por debajo del valor umbral predefinido, la dosis debe mantenerse a 60 U y debe introducirse una terapia de rescate (véase la Sección 7.4). Todas las evaluaciones planificadas al final de la visita de tratamiento deben realizarse antes de iniciar la terapia de rescate.

Debe ejercitarse el criterio clínico sensato mientras que se ajusta la dosis de los pacientes. Los investigadores pueden ajustar o detener el ajuste de dosis, o reducir temporalmente la dosis si creen que el ajuste de dosis adicional sería peligroso en ese momento.

Los pacientes serán educados sobre el programa de ajuste de dosis de manera que puedan monitorizarlo con la ayuda del investigador o representante médicamente cualificado. Se permitirá que los pacientes aumenten ellos mismos la dosis si fuera necesario (es decir, mediana de valores de SMPG en ayunas de 3 días precedentes >100 mg/dl), pero no más de +2 U y no más frecuentemente de una vez a la semana. Todos los otros aumentos de dosis deben ser tratados entre el paciente y el personal del sitio apropiado. Todas las discusiones deben estar apropiadamente documentadas en la historia clínica del paciente. Si se necesita, se pondrán a disposición contactos adicionales para pacientes para tratar los ajustes de dosis entre las visitas programadas. Es a criterio del investigador permitir que pacientes bien entrenados hagan el ajuste de dosis de insulina IMP entre las visitas programadas sin consulta previa del personal del sitio.

Las dosis pueden reducirse o modificarse en cualquier momento para hipoglucemia y según el criterio médico del investigador. Los pacientes que tienen hipoglucemia de leve a moderada como resultado de saltarse una comida, ejercicio poco usual o consumo de alcohol serán aconsejados sobre cómo corregir su comportamiento y necesariamente no tendrán que disminuir su dosis de insulina (decisión basada en el criterio clínico del investigador).

7.3 ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS NO EN FASE DE INVESTIGACIÓN

La metformina (si procede) se considera una especialidad farmacéutica no en fase de investigación (NIMP). Se administrará (comprimido comercial de metformina) por vía oral según su ficha técnica localmente autorizada.

Si los pacientes están tomando metformina como tratamiento de referencia, debe ser a una dosis estable de al menos 1500 mg/día o dosis tolerada máxima durante al menos 3 meses antes de la selección. Ésta debe continuarse y la dosis debe seguir siendo estable durante todo el estudio, a menos que haya una cuestión de seguridad específica relacionada con este tratamiento. Las **sulfonilureas, glinidas, SGLT-2i y DPP-4i**, si se han tomado previamente, se detendrán al principio de la preinclusión (Visita 2) y no pueden usarse durante la fase de preinclusión y el periodo de tratamiento.

Se considerará terapia de rescate (Sección 7.4) si procede como NIMP

La dosis de tratamiento de metformina o terapia de rescate debe informarse en el e-CRF.

El coste del tratamiento de referencia metformina (si procede) o la terapia de rescate no cubierta por el seguro médico será reembolsado si se permite por las regulaciones locales.

7.4 TERAPIA DE RESCATE

Se requieren SMPG en ayunas rutinaria y alertas del laboratorio central sobre FPG (y HbA1c después de la semana 12) para garantizar que los parámetros glucémicos siguen bajo valores umbral predefinidos (véase a continuación). Si todos los valores de SMPG en ayunas en tres días consecutivos superaron el límite específico, el paciente debe ponerse en contacto con el investigador y se realizará una medición de FPG por el laboratorio central (y HbA1c después de la semana 12).

Los valores umbral se definen como sigue, dependiendo del periodo de estudio:

- Desde la visita 13 (semana 8) hasta la visita 15 (semana 12) (excluyendo el valor de V15): FPG >240 mg/dl (13,3 mmol/l).
- Desde la visita 15 (semana 12) hasta la visita 21 (semana 30) (incluyendo el valor de V21): FPG >200 mg/dl (11,1 mmol/l) o HbA1c >8 %.

En caso de FPG o HbA1c por encima de los valores umbral, el investigador debe garantizar que no existe explicación razonable para el control de glucosa insuficiente y en particular que:

- La glucosa en plasma se midió cuando el paciente estaba en ayunas (es decir, después de al menos 8 horas en ayunas);
- El tratamiento está siendo correctamente ajustado según el protocolo (hasta una dosis diaria máxima de 60 U para ambos grupos);
- No hay enfermedad intercurrente que pueda poner en peligro el control glucémico (por ejemplo, infección)
- El cumplimiento del tratamiento es apropiado;
- El cumplimiento de la dieta y el estilo de vida es apropiado.

Si cualquiera de lo anterior puede explicar razonablemente el insuficiente control glucémico, el investigador debe tomar una acción apropiada, es decir:

- 5
 - Evaluar la glucosa en plasma en ayunas (es decir, después de al menos 8 horas en ayunas);
 - Ajustar la dosis de insulina glargina o la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida según el protocolo (hasta un máximo de 60 U para ambos grupos);
- 10
 - Iniciar una evaluación y tratamiento de cualquier enfermedad intercurrente (que debe informarse en las partes de AE/ medicación concomitante del e-CRF y la historia clínica);
 - Enfatizar la necesidad absoluta de cumplir el tratamiento;
- 15
 - Programar una reunión con el paciente y un profesional en nutrición cualificado para reforzar la necesidad absoluta de cumplir con las recomendaciones de dieta y estilo de vida;
 - Programar una evaluación de FPG / HbA1c en la siguiente visita (si la siguiente es una llamada telefónica, debe sustituirse por una visita en el sitio).

20 Si no puede encontrarse ninguna de las razones anteriores, y/o fracasan las acciones apropiadas, o si es necesaria una dosis >60 U para reducir FPG/HbA1c por debajo del umbral, puede añadirse una insulina de acción corta/rápida como terapia de rescate; esto debe empezarse con una administración diaria única que debe administrarse en cualquier comida distinta del desayuno en el grupo de combinación de relación fija, y en cualquier comida para el grupo de insulina glargina.

25 Todas las evaluaciones (incluyendo la prueba de comida normalizada a las 2 horas, pero excepto para evaluaciones FC y de anticuerpos) planificadas para el final de la visita de tratamiento deben realizarse antes de iniciar la terapia de rescate. Después de completarse estas evaluaciones y de haberse iniciado la terapia de rescate, el paciente seguirá en el estudio y continuará con el tratamiento del estudio (incluyendo la terapia de referencia). Las visitas planificadas y las evaluaciones (incluyendo evaluaciones FC y de anticuerpos, pero excepto la prueba de comida, y evaluaciones de PRO) deben realizarse hasta la última visita programada.

30 **Nota:**

35 Si los resultados del laboratorio central demuestran una FPG y/o HbA1c por encima del (de los) valor(es) umbral, el investigador recibirá una alerta del laboratorio central.

40 La decisión de iniciar terapia de rescate no debe basarse en un único valor de laboratorio. Si FPG se encuentra accidentalmente por encima del umbral en una visita rutinaria, el investigador debe garantizar que se cumplen los criterios para la terapia de rescate (es decir, 3 valores consecutivos de SMPG en ayunas por encima del umbral confirmado por un valor de laboratorio central) antes de iniciar la terapia de rescate.

45 El uso a corto plazo (hasta 10 días máximo) de terapia con insulina de acción corta/rápida (por ejemplo, debido a enfermedad aguda o cirugía) no se considerará terapia de rescate. Todo aquel uso de terapia con insulina de acción corta/rápida debe informarse en el e-CRF y la historia clínica del paciente.

7.5 PROCEDIMIENTOS DE ENMASCARAMIENTO

50 **7.5.1 Métodos de enmascaramiento**

Este estudio es un diseño sin ocultación.

55 **Compensación por la falta de enmascaramiento:**

55 El investigador y el patrocinador no tendrán acceso a los datos del criterio de valoración de la eficacia principal (es decir, HbA1c) ni a los datos de los criterios de valoración de la prueba de comida normalizada obtenidos después de la visita inicial hasta V21 (semana 30), o hasta el final de la visita de tratamiento en caso de interrupción prematura del tratamiento. Sin embargo, el equipo del estudio puede revisar los datos para el parámetro de eficacia principal en descriptiva estadística con el nombre del tratamiento de IMP enmascarado durante las reuniones de revisión de datos.

60 Los miembros de ARAC, CAC y PSAC revisarán y adjudicarán acontecimientos de una manera enmascarada (por favor, véase también la Sección 5.4).

65

El Comité de monitorización de datos recibe informes cerrados no enmascarados de un estadístico independiente para revisión, que no tienen que tratarse estrictamente confidencialmente. Ninguno de estos informes puede darse a personas no autorizadas (por favor, véase también la Sección 5.4.1).

5 7.6 MÉTODO DE ASIGNACIÓN DE PACIENTES A GRUPO DE TRATAMIENTO

Los pacientes se aleatorizan para recibir durante el periodo de tratamiento sin ocultación de 30 semanas, una vez al día, tanto la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida como insulina glargina sola. La relación de aleatorización es 1:1. La aleatorización se estratifica por valor de HbA1c (<8, ≥8 %) en la semana -1 y el uso de metformina en la selección (S, N).

La aleatorización y la asignación de tratamiento se realizan centralmente por un sistema interactivo de respuesta voz/en línea (IVRS/IWRS). La lista de números del kit de tratamiento aleatorizado se genera centralmente por Sanofi, y el bioestadístico del estudio proporciona el esquema de aleatorización (incluyendo la estratificación) al IVRS/IWRS. Entonces, el IVRS/IWRS genera la lista de aleatorización de pacientes según la cual asigna brazos de tratamiento a los pacientes.

Las IMP (combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida o insulina glargina sola) se proporcionan en cajas sin ocultación y se identifican con los números del kit de tratamiento.

En la visita de selección, el investigador o representante tiene que ponerse en contacto con el centro de IVRS/IWRS para recibir el número de pacientes. La identificación de paciente (número de pacientes) está compuesta por un número de 9 dígitos que contiene el código del país de 3 dígitos, el código del centro de 3 dígitos y el número cronológico del paciente de 3 dígitos (que es 001 para el primer paciente seleccionado en un centro, 002 para el segundo paciente seleccionado en el mismo centro, etc.).

En V6 (semana 0), después de la evaluación de V5 (semana -1), los resultados se revisan y se completan las evaluaciones iniciales, se pone en contacto con el IVRS/IWRS para la aleatorización y asignación de kits de tratamiento. Para cada paciente aleatorizado, el IVRS/IWRS asignará un número de kit de tratamiento y una cantidad de kit que va a dispensarse correspondiente al mismo brazo de tratamiento que se ha asignado en la aleatorización. Después de V6 (semana 0), se pone de nuevo en contacto con el IVRS/IWRS cada vez que sea necesaria una nueva asignación de kit(s) de tratamiento. El IVRS/IWRS asignará kits de tratamiento usando su número de kits de tratamiento.

Un paciente aleatorizado se define como un paciente que está registrado y al que se le ha asignado un brazo de tratamiento aleatorizado por el IVRS/IWRS, como se documenta del archivo de registro de IVRS/IWRS.

Un paciente no puede aleatorizarse más de una vez en el estudio. Adicionalmente, el paciente no puede entrar en la fase de preinclusión más de una vez.

40 7.7 ENVASE Y ETIQUETADO

El envase es según el programa de administración. El contenido de la etiqueta es según las especificaciones y requisitos reguladores locales.

Se dispensará el número apropiado de kits para cubrir hasta la siguiente visita de dispensación. Las condiciones de almacenamiento y la fecha de caducidad son parte del texto de la etiqueta.

Las etiquetas de tratamiento indicarán el número de tratamiento (usado para la asignación de tratamiento e informada en el e-CRF). El número de paciente, número de visita y fecha de la dispensación se entrarán manualmente por el personal del sitio en la etiqueta de la caja de tratamiento antes de dispensarse.

Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida

Las Plumas A que contienen 3 ml de disolución de insulina glargina 100 U/ml y lixisenatida 50 ug/ml se suministran como kit de tratamiento sin ocultación que contiene 3 plumas precargadas.

Las Plumas B que contienen 3 ml de disolución de insulina glargina 100 U/ml y lixisenatida 33 ug/ml se suministran como kit de tratamiento sin ocultación que contiene 3 plumas precargadas.

60 Insulina glargina (Lantus® SoloSTAR®)

Las plumas de insulina glargina (Lantus® SoloSTAR®) que contienen 3 ml de disolución de insulina glargina 100 U/ml se suministran como kit de tratamiento sin ocultación que contiene 3 plumas Lantus® SoloSTAR®.

65

7.8 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD EN ALMACÉN

Los investigadores u otras personas autorizadas (por ejemplo, farmacéuticos) son responsables de guardar la IMP en un sitio seguro y protegido según la reglamentaciones locales, especificaciones de etiquetado, políticas y procedimientos.

El control de las condiciones de almacenamiento de la IMP, especialmente el control de la temperatura (por ejemplo, almacenamiento refrigerado) y la información sobre la estabilidad en uso y las instrucciones para manipular el compuesto de Sanofi deben manipularse según las reglas proporcionadas por el patrocinador.

La fecha de caducidad se menciona en las etiquetas de las IMP, y las condiciones de almacenamiento están escritas en las etiquetas de IMP y en el folleto de instrucciones.

Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida

Antes del primer uso, las plumas de combinación de relación fija desechables tienen que almacenarse entre +2 °C y +8 °C, protegidas de la luz, y no deben congelarse.

En uso, el inyector de pluma desechable tiene que almacenarse por debajo de +30 °C (no refrigerado) protegido de la luz. Cada pluma debe sustituirse si no se usa completamente en el plazo de 14 días.

Insulina glargina (Lantus® SoloSTAR®)

Antes del primer uso, las plumas Lantus® SoloSTAR® desechables tienen que almacenarse entre +2 °C y +8 °C, protegidas de la luz, y no deben congelarse.

En uso, las plumas Lantus® SoloSTAR® desechables tienen que almacenarse por debajo de +25 °C (no refrigeradas) protegidas de la luz. Cada pluma no debe usarse durante más de 28 días después del primer uso.

7.9 RESPONSABILIDADES

El investigador, el farmacéutico del hospital, u otro personal autorizado para guardar y dispensar la IMP, serán responsables de asegurar que la IMP usada en el ensayo clínico se mantenga de forma segura como se especifica por el patrocinador y según requisitos reguladores aplicables.

Todas las IMP se dispensarán según prescripción del investigador y es responsabilidad del investigador garantizar que se mantiene un registro preciso de IMP repartida y devuelta.

Cualquier cuestión de calidad notificada con la recepción o uso de una IMP (deficiencia en condición, aspecto, documentación pertinente, etiquetado, fecha de caducidad, etc.) debe notificarse rápidamente al patrocinador. Algunas deficiencias pueden registrarse mediante un procedimiento de reclamación.

Un posible defecto en la calidad de la IMP puede ser objeto de inicio de un procedimiento de retirada por el patrocinador. En este caso, el investigador será responsable de tratar rápidamente cualquier solicitud hecha por el patrocinador, con el fin de retirar la IMP y eliminar posibles riesgos.

Bajo ninguna circunstancia el investigador suministrará IMP a una tercera parte, permitir que la IMP sea usada de una forma distinta a como se indica por este protocolo de ensayo clínico, o deshacerse de IMP de cualquier otra manera.

7.9.1 Responsabilidad y cumplimiento del tratamiento

El investigador comprueba el cumplimiento con los tratamientos del estudio basándose en el diario del paciente y comprobando visualmente las plumas de combinación de relación fija devueltas o plumas Lantus® SoloSTAR® y completa el "Cuaderno de registro del tratamiento" apropiado. La comprobación visual sobre lo devuelto tiene que realizarse por el personal del sitio. Además, también registra la información de dosis en las páginas apropiadas del e-CRF.

Para la metformina (si procede) se documentarán nombre, fecha de inicio y fin del tratamiento, dosis diaria total, etc., en los documentos fuente. El cumplimiento con metformina (si procede) se comprobará entrevistando al paciente y revisando el diario en cada visita y se documentará en los documentos fuente y en el e-CRF.

7.9.2 Devolución y/o destrucción de tratamientos

Los pacientes tienen que devolver las IMP usadas y en uso (y folletos correspondientes si procede) en cada visita en el sitio. Los pacientes también devuelven IMP sin usar cada vez que se planea volver a suministrar (véase la Sección 1.2).

- 5 Los pacientes tienen que devolver las IMP usadas, en uso y sin usar en la visita 21 (o visita durante el tratamiento de evaluación final en caso de interrupción prematura permanente).

10 Todos los tratamientos parcialmente usados o sin usar se recuperarán por el patrocinador. Se establecerá un registro de tratamiento detallado de la IMP devuelta con el investigador (o el farmacéutico) y se refrendará por el investigador y el equipo de monitorización.

Para NIMP no proporcionado por el patrocinador, tiene que lograrse el seguimiento y reconciliación por el investigador según el sistema propuesto por el patrocinador.

15 7.10 MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Una medicación concomitante es cualquier tratamiento recibido por el paciente concomitantemente a cualquier IMP sin ocultación (las medicaciones también deben informarse durante el periodo de selección y seguimiento).

20 7.10.1 Terapia concomitante permitida

25 Cualquier terapia o medicación distinta de la terapia concomitante prohibida, además de la IMP, debe mantenerse a un mínimo durante el estudio. Sin embargo, si éstas se consideran necesarias para el bienestar del paciente y es poco probable que interfieran con la IMP, pueden administrarse a criterio del investigador, con una dosis estable (cuando sea posible).

30 En el grupo de tratamiento de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, para las especialidades farmacéuticas orales que son particularmente dependientes de las concentraciones umbral para eficacia, tales como antibióticos, los pacientes debe ser avisados de tomar aquellas especialidades farmacéuticas al menos 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida. Las formulaciones gastrorresistentes que contienen sustancias sensibles a la degradación por el estómago deben administrarse 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida.

35 Tratamientos específicos, que están en curso antes del estudio y/o se recetan o se cambian durante el estudio, deben registrarse en el e-CRF y datos fuente (por favor, véase la Sección 9.2).

7.10.2 Terapia para diabetes concomitante

40 Los pacientes se reclutan con una terapia de referencia que consiste en una pauta de insulina basal estable sola o en combinación con una dosis estable durante al menos 3 meses de 1 a 2 OAD antes de la visita de selección que puede ser: metformina (≥ 1500 mg/día o dosis tolerada máxima), una sulfonilurea (SU), una glinida, un inhibidor de dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) o un inhibidor de SGLT-2.

45 A partir de V2, todos los pacientes reciben insulina glargina como insulina basal.

50 OAD previos (SU, una glinida, DPP-4i o un SGLT-2i) distintos de metformina se interrumpirán a partir de la visita 2. Si se toman, el tratamiento previo con metformina debe continuarse durante todo el estudio. La metformina debe mantenerse a dosis estable durante todo el estudio, a menos que haya una cuestión de seguridad específica relacionada con este tratamiento. Los cambios de dosis del tratamiento de metformina deben ser adecuadamente informados en la historia clínica del paciente y en el e-CRF (véase la Sección 7.3).

En este estudio no debe usarse ningún otro tratamiento antidiabético concomitante, excepto la terapia de rescate.

7.10.3 Terapia concomitante prohibida

55 Los siguientes fármacos no están permitidos durante el periodo de selección (incluyendo la fase de selección y la fase de preinclusión) y los periodos de tratamiento sin ocultación aleatorizados:

- 60 Ningún agente hipoglucemiante distinto de IMP, terapia antidiabética de referencia autorizada (metformina si procede) y terapia de rescate, si fuera necesario.

Nota: Se permite el uso a corto plazo (≤ 10 días) de insulina de acción corticalrápida debido a enfermedad aguda o cirugía (por ejemplo, enfermedad infecciosa); sulfonilurea, glinida, inhibidor de SGLT-2 o inhibidor de DPP-IV si se han tomado previamente deben detenerse en V2.

- 65 Glucocorticoides sistémicos durante más de 10 días (se permiten aplicaciones tópicas o inhaladas),

- Fármacos de pérdida de peso corporal.

Durante el periodo de seguimiento de 3 días no se permite ningún tratamiento (distinto de agonistas del receptor de GLP-1), como se considera necesario por el investigador.

8 EVALUACIÓN DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA EN FASE DE INVESTIGACIÓN

Todos los análisis de eficacia biológica y de seguridad se realizarán por un laboratorio central. La información detallada sobre la extracción de muestras, gestión y análisis se proporcionará en un manual específico.

8.1 CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL

8.1.1 Criterio de valoración de la eficacia principal

- Cambio en HbA1c desde el nivel basal hasta la semana 30

8.2 CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIOS

8.2.1 Criterio(s) de valoración de la eficacia secundario(s)

Los criterios de valoración de la eficacia secundarios continuos son:

- Cambio en PPG a las 2 horas y en la variación de la glucosa en sangre durante la prueba de comida normalizada desde el nivel basal hasta la semana 30,
- Cambio en el peso corporal desde el nivel basal hasta la semana 30,
- Cambio en los perfiles de SMPG de 7 puntos desde el nivel basal hasta la semana 30 (cada momento de tiempo y valor diario promedio),
- Cambio en la dosis diaria de insulina glargina desde el nivel basal hasta la semana 30;
- Cambio en FPG desde el nivel basal hasta la semana 30,
- Cambio en PPG a los 30 minutos y 1 hora y la variación de la glucosa en sangre durante la prueba de comida normalizada desde el nivel basal hasta la semana 30.

Los criterios de valoración de la eficacia secundarios categóricos son:

- Porcentaje de pacientes que alcanzan HbA1c $\leq 6,5$ % en la semana 30,
- Porcentaje de pacientes que alcanzan HbA1c < 7 % en la semana 30,
- Porcentaje de pacientes que alcanzan HbA1c < 7 % sin aumento de peso corporal en la semana 30,
- Porcentaje de pacientes que alcanzan HbA1c < 7 % en la semana 30 sin hipoglucemia sintomática documentada [PG ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l)] durante el periodo de tratamiento aleatorizado de 30 semanas,
- Porcentaje de pacientes que alcanzan HbA1c < 7 % sin aumento de peso corporal en la semana 30 y sin hipoglucemia sintomática documentada [PG ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l)] durante el periodo de tratamiento aleatorizado de 30 semanas,
- Porcentaje de pacientes que requieren una terapia de rescate durante el periodo de tratamiento sin ocultación de 30 semanas.

Periodo de observación de los criterios de valoración de la eficacia

- El **periodo durante el tratamiento para criterios de valoración de la eficacia** (criterios de valoración de la eficacia principal y secundarios) se define como el tiempo desde la primera inyección de IMP sin ocultación hasta 14 días para HbA1c; 0 días para los parámetros de la prueba de comida normalizada, SMPG de 7 puntos y dosis de insulina glargina; 1 día para FPG; y 3 días para el peso corporal después de la última inyección de IMP o hasta la introducción de terapia de rescate, sea cual sea primero.

El valor basal para los criterios de valoración de la eficacia es el último valor disponible antes de la primera inyección de IMP.

8.2.2 Criterios de valoración de seguridad

Los criterios de valoración de seguridad se evalúan por:

- Hipoglucemia sintomática (hipoglucemia sintomática documentada, probable, grave),
- Acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves y AESI,
- Valores de laboratorio de seguridad,
- Constantes vitales y examen físico,
- Electrocardiograma (ECG),
- Inmunogenicidad (variables de anticuerpos): Anticuerpos anti-lixisenatida y/o anticuerpos anti-insulina (grupo de combinación de relación fija).

Periodo de observación de criterios de valoración de seguridad

El periodo de observación de los datos de seguridad se dividirá en 3 segmentos:

- El **periodo de pretratamiento** se define como el tiempo entre la fecha del consentimiento informado y la primera inyección de IMP sin ocultación.
- El **periodo durante el tratamiento** se define como el tiempo desde la primera inyección de IMP sin ocultación hasta 3 días (1 día para hipoglucemia sintomática) después de la última inyección de IMP, independientemente de la introducción de terapia de rescate. El intervalo de 3 días se elige basándose en la semivida de la IMP (aproximadamente 5 veces la semivida de lixisenatida).
- El **periodo después del tratamiento** se define como el tiempo a partir de 4 días después de la última inyección de IMP sin ocultación (después del periodo durante el tratamiento).

El valor basal para criterios de valoración de seguridad será el último valor disponible antes de la primera inyección de IMP.

8.2.2.1 Hipoglucemia sintomática

Se evaluará la hipoglucemia sintomática (hipoglucemia sintomática documentada, probable, grave). Por favor, véase la Sección 9.6.1 para detalles.

8.2.2.2 Acontecimientos adversos

Se evaluarán AE que incluyen SAE y AESI. Por favor, véase la Sección 9.4 a la Sección 9.7 para detalles.

Recopilación de acontecimientos adversos: Se recopilarán los acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves desde el momento de la firma del consentimiento informado y luego en cada visita hasta el final del estudio.

8.2.2.3 Variables de seguridad de laboratorio

Todos los datos de laboratorio enumerados en esta sección se medirán en un laboratorio central. Los datos de laboratorio se recogerán en visitas designadas en la Sección 1.2. Los valores del laboratorio clínico se analizarán después de la conversión en unidades internacionales estándar. Las unidades internacionales se usarán en todos los listados y tablas. Se presentará la unidad convencional si procede.

Se analizarán las siguientes variables de seguridad de laboratorio:

- Hematología: hemograma (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, leucocitos), hemograma diferencial (neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos) y plaquetas.

- Química clínica: bilirrubina total (y, en caso de valores por encima del intervalo normal, diferenciación en bilirrubina conjugada y no conjugada), AST, ALT, ALP, G-GT, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, calcio, fósforo.

5 • Parámetros de lípidos (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos).

- Amilasa y lipasa en suero.

- Calcitonina en suero.

10 • Evaluación de la relación de albúmina/creatinina en la orina (hacer en la primera muestra de orina de la mañana).

15 Además, los siguientes datos de laboratorio también se recogerán en la visita de selección, visita basal y en las visitas en el sitio dependiendo del punto (véase la Sección 1.2) para identificar pacientes con criterios de exclusión, potencial de procrear o consideración de seguridad.

- Antígeno de superficie de la hepatitis B y anticuerpo de la hepatitis C (solo en la selección).

20 • Análisis de orina (analizado por el laboratorio central): pH, glucosa, cetonas, leucocitos, sangre/hemoglobina, proteína (solo en la selección).

- Prueba de embarazo en suero en mujeres en edad fértil

25 • FSH y estradiol en suero (solo en mujeres que requieren confirmación del estado posmenopáusico, y solo en la selección).

En caso de sospecha de pancreatitis aguda debe realizarse laboratorio de seguridad, que incluye amilasa y lipasa de una manera oportuna. Por favor, véase también la Sección 9.6.4.

30 Para pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales, los **valores de la relación normalizada internacional (INR)** (medida por el laboratorio usual del paciente) deben informarse en el e-CRF cada vez que estén disponibles asociados a la dosis actual del anticoagulante.

35 Notas: Cualquier valor de laboratorio anormal debe volver a comprobarse inmediatamente (siempre que sea posible usando el laboratorio central) para la confirmación antes de tomar una decisión de interrupción permanente de IMP para el paciente en cuestión. Por favor, véase también la Sección 9.3 y la Sección 9.4.2.

8.2.2.4 Constantes vitales

40 La seguridad clínica se evaluará por:

- Examen físico

45 • Constantes vitales (tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca)

La tensión arterial (mmHg) debe medirse cuando el paciente está quieto y sentado y con su brazo extendido en línea con el esternón medio y apoyado. La medición debe hacerse bajo condiciones normalizadas, aproximadamente a la misma hora del día, en el mismo brazo, con el mismo dispositivo (después de que el paciente haya descansado cómodamente durante al menos cinco minutos) y los valores tienen que registrarse en el e-CRF. Deben registrarse tanto la tensión arterial sistólica como la tensión arterial diastólica. Los dispositivos para la medición de la tensión arterial deben recalibrarse regularmente según instrucciones del fabricante.

Determinación del brazo para las mediciones de la tensión arterial:

55 En la visita 1 del periodo de selección, la tensión arterial tiene que medirse en ambos brazos después de 5 minutos en posición sentada y luego de nuevo después de dos minutos en ambos brazos en posición sentada. El brazo con la mayor tensión diastólica se determinará en esta visita, identificándose el brazo de referencia para futuras mediciones durante todo el estudio. El mayor valor se registrará en el e-CRF (todos los valores de la tensión arterial van a registrarse en los datos fuente).

60 La frecuencia cardíaca (lpm) se medirá en el momento de la medición de la tensión arterial.

65

8.2.2.5 Variables de electrocardiograma (ECG)

Se analizará la evaluación del ECG de "normal" o "anormal".

- 5 Los ECG se miden automáticamente por el dispositivo del investigador como ECG de 12 derivaciones automático. El estado del ECG de "normal" o "anormal" se informará en el e-CRF como se ha determinado por el investigador.

10 Los ECG de 12 derivaciones deben realizarse después de al menos 10 minutos en posición supina. Los electrodos van a colocarse en el mismo sitio para cada registro de ECG durante todo el estudio.

10 Cada trazado se analiza en comparación con la traza registrada en la selección. La traza original se mantiene como datos fuente.

- 15 **Notas:** Cualquier parámetro de ECG anormal debe volver a comprobarse inmediatamente para confirmación antes tomar una decisión de interrupción permanente del tratamiento con IMP para el paciente en cuestión. Por favor, véase también la Sección 9.3 y la Sección 9.4.2.

8.2.2.6 Inmunogenicidad**20 Variables de anticuerpos**

- Para el grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida: estado de anticuerpos anti-lixisenatida (positivo, negativo) y concentración.
- 25 • Para ambos grupos de tratamiento: estado de anticuerpos anti-insulina glargina (positivo, negativo) y título y el cambio desde el nivel basal durante el transcurso del estudio clínico, con determinación adicional de la reactividad cruzada a la insulina humana para pacientes positivos para anti-insulina glargina.

30 Los anticuerpos anti-lixisenatida y/o los anticuerpos anti-insulina se medirán en el día 1 y en la semana 30.

Tiempo de muestreo

35 Se tomarán muestras de sangre para la determinación de anticuerpos anti-insulina y anti-lixisenatida antes de la inyección de IMP, en el día 1 y la semana 30, en tanto los grupos de tratamiento para anticuerpo anti-insulina como de todos los pacientes tratados con lixisenatida para anticuerpo anti-lixisenatida. También se tomarán muestras en caso de interrupción prematura de IMP, si es posible (véase la Sección 9.3).

40 *Nota: También se tomará una muestra en la semana 30 (V21) para posibles mediciones adicionales de inmunogenicidad.*

Procedimientos de manipulación de anticuerpos anti-lixisenatida y anti-insulina

45 Procedimientos detallados de preparación de muestras, almacenamiento y transporte se describirán en el manual de laboratorio específico.

Método bioanalítico

50 Se determinarán anticuerpos anti-insulina y anticuerpos anti-lixisenatida en laboratorios centralizados usando metodologías de ensayo validadas.

8.3 OTRO(S) CRITERIO(S) DE VALORACIÓN**8.3.1 Farmacocinética****55 8.3.1.1 Parámetros farmacocinéticos**

60 Se evaluarán concentraciones plasmáticas totales y activas de lixisenatida en el periodo de tiempo de 1 a 4 horas después de la inyección en el día 1 de la fase de tratamiento y antes de la inyección, además de en el periodo de tiempo de 1 a 4 horas después de la inyección en la semana 30 (para pacientes en la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida).

8.3.1.2 Tiempo de muestreo

5

Muestreo FC de lixisenatida:

10

Para las concentraciones totales y activas de lixisenatida, respectivamente, van a tomarse tres muestras de sangre para pacientes del brazo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida: en el nivel basal y al final de las visitas de tratamiento, como se describe en el diagrama de flujo. Se tomará una muestra inmediatamente antes de la inyección de IMP en la semana 30 y cada muestra se tomará en el periodo de tiempo de 1 a 4 horas después de la inyección en el día 1 y la semana 30. También se tomarán muestras en el caso de interrupción prematura de IMP o terapia de rescate, si es posible.

15

8.3.1.3 Procedimiento de manipulación FC

El procedimiento detallado de preparación de muestras, almacenamiento y transporte se describe en el manual de laboratorio específico.

20

8.3.1.4 Método bioanalítico**Concentración total de lixisenatida**

25

Para la determinación de concentraciones totales de lixisenatida (unida y sin unir a anticuerpos anti-lixisenatida) se analizarán muestras de plasma usando un ELISA validado con un límite inferior de cuantificación de 5,5 pg/ml.

Concentración activa de la lixisenatida

30

Para la determinación de concentraciones activas de lixisenatida se analizarán muestras de plasma usando un ensayo basado en células validado con un límite inferior de cuantificación de 40 pg/ml.

Las concentraciones activas se analizarán para al menos 100 pacientes de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, aunque se extraerán muestras de sangre en todos los pacientes en este grupo.

35

8.3.2 Resultados comunicados por el paciente

40

Los cuestionarios de resultados comunicados por el paciente (PRO) que incluyen TRIM-D, EQ-5D y IWQoL-Lite se describen adicionalmente en esta sección. Estas tres medidas de PRO se administrarán en el nivel basal, semana 12 y final del tratamiento. Las escalas de evaluación de la eficacia del tratamiento global clasificada por el paciente y clasificada por el médico se administrarán al final del estudio.

45

TRIM-D, EQ-5D y IWQoL: Se pedirá a los pacientes que completen ellos mismos los cuestionarios durante visitas clínicas seleccionadas (véase el diagrama de flujo del estudio) en cuadernos específicos, independientemente del investigador, personal del sitio y cualquier ayuda de amigos o parientes. Para fines de validez, se pedirá a los pacientes que respondan a todas las cuestiones de estos cuestionarios al principio de la visita en un sitio tranquilo, y que mientras están en el sitio devuelvan los cuestionarios cumplimentados al investigador o su representante el mismo día. El programa de cuestionarios se especifica en el diagrama de flujo del estudio (Sección 1.2).

50

Los cuestionarios de PRO se analizarán usando evaluaciones obtenidas durante el periodo de la primera inyección de IMP aleatorizada sin ocultación hasta 3 días después de la última inyección de IMP o hasta la introducción de terapia de rescate, sea cual sea primero.

8.3.2.1 Medida del impacto relacionado con el tratamiento para diabetes (TRIM-D)

55

El impacto relacionado con el tratamiento general sobre la calidad de vida relacionada con la salud del paciente, satisfacción del tratamiento y comportamiento del tratamiento se evaluarán usando el cuestionario de TRIM-D.

60

El cuestionario de TRIM-D es una medida de 28 puntos con 5 dominios que evalúan la carga de tratamiento, vida diaria, gestión de la diabetes, cumplimiento y salud psicológica. Esta medida de PRO puede puntuarse independientemente para cada dominio o como una puntuación total.

65

Las opciones de respuesta tipo Likert de cinco puntos, para todos los puntos, oscilan de (1) Nada satisfecho/conveniente, Nunca a extremadamente/casi siempre, Siempre o extremadamente descontento/inconveniente a (5) Extremadamente satisfecho/conveniente, dependiendo del punto raíz y se puntúan en una escala de 0 a 100 de manera que una mayor puntuación indica un mejor estado de salud (impacto menos negativo).

Las variables de TRIM-D incluyen respuesta a cada punto y el cambio en las puntuaciones de TRIM-D (puntuación total y puntuación separada para cada uno de los cinco dominios) desde el nivel basal hasta el punto final.

- 5 Una puntuación de dominio se calcula si un respondedor responde al menos la mitad de los puntos en un dominio de múltiples puntos (o la mitad más uno en el caso de dominios con un número impar de puntos).

8.3.2.2 EuroQoL Five Dimension (EQ-5D)

- 10 Se evaluará la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) del paciente usando el cuestionario EQ-5D.

El cuestionario EQ-5D (Apéndice E) es un instrumento autoadministrado de 6 puntos que comprende 2 componentes: un perfil descriptivo y una escala visual analógica (VAS) de índice único. El perfil descriptivo evalúa el estado de salud en 5 dimensiones: movilidad, cuidado personal, actividades usuales, dolor/molestia y ansiedad/depresión. Se les preguntó a los respondedores que indicaran si tenían 1) ningún problema; 2) algunos problemas/moderados; o 3) problemas extremos con cada una de las 5 dimensiones. Sus respuestas se mapearon entonces con los pesos de utilidad previamente derivados para cada una de las 243 combinaciones posibles. Estos pesos de utilidad pretenden representar índices de sociedad de la conveniencia de un estado de salud dado. Los pesos de utilidad se han derivado de poblaciones generales en el Reino Unido y los Estados Unidos.

20 La VAS registra la perspectiva personal del paciente de su actual estado de salud en una escala de clasificación vertical con puntuaciones que oscilan de 0 a 100, representando 0 el peor estado de salud imaginable y representando 100 el mejor estado de salud imaginable. La VAS se ha considerado una representación de HRQoL global del paciente.

25 Las variables de EQ-5D incluyen respuesta a cada punto, cambio en la puntuación de las 5 dimensiones desde el nivel basal hasta el punto final, cambio en el índice de utilidad único desde el nivel basal hasta el punto final, y cambio en el estado de salud percibido en la VAS desde el nivel basal hasta el punto final.

- 30 La puntuación EQ-5D y el índice de utilidad único se calcularán solo si las 5 dimensiones del perfil descriptivo se responden correctamente.

8.3.2.3 Impacto del peso sobre la calidad de vida-Lite (IWQOL-Lite)

- 35 Se evaluará la calidad de vida relacionada con el peso del paciente usando el cuestionario IWQOL-Lite.

El cuestionario IWQOL-Lite (Apéndice F) es un instrumento facilitado por el paciente de 31 puntos que mide de forma fiable cómo el peso de un paciente afecta su calidad de vida. Los cinco dominios de IWQOL-Lite son la función física, autoestima, vida sexual, malestar en público y trabajo. Las puntuaciones de IWQOL-Lite (puntuación total y puntuaciones separadas para cada uno de los cinco dominios) oscilan de 0 a 100, representado 0 el peor resultado y representado 100 el mejor.

45 La variable de IWQOL-Lite incluye respuesta a cada punto y el cambio en las puntuaciones de IWQOL-Lite (puntuación total y puntuación separada para cada uno de los cinco dominios) desde el nivel basal hasta el punto final.

La puntuación para cada dominio se calcula solo si un respondedor responde al menos la mitad de los puntos en un dominio de múltiples puntos (o la mitad más uno en el caso de dominios con un número impar de puntos), y para la puntuación total solo si se responde el 75 % de los puntos.

8.3.2.4 Escalas de evaluación global clasificadas por el paciente y el médico

Las escalas de evaluación de eficacia del tratamiento global clasificadas por el paciente y el médico son instrumentos autoadministrados que se medirán si la respuesta global del paciente al tratamiento es excelente, buena, moderada, mala o si la condición del paciente está empeorando. Las variables relacionadas con estas escalas de eficacia del tratamiento global clasificadas por el paciente y clasificadas por el médico incluyen la respuesta a cada cuestión al final del tratamiento.

8.3.3 Evaluación farmacogenética

60 El muestreo farmacogenético es opcional para el paciente. Para aquellos pacientes que firmaron el formulario de consentimiento informado específico, se recogerá una única muestra de sangre de 6 ml, preferentemente en el nivel basal (V6; día 1), pero la muestra también podría recogerse en cualquier visita posterior.

Los datos del material genético pueden usarse para determinar una posible relación entre genes y respuestas al tratamiento con lixisenatida. El ADN se almacenará durante hasta 15 años desde que se completa el informe del estudio clínico.

- 5 Procedimientos para el muestreo, almacenamiento y transporte de muestras farmacogenéticas se describen en un documento específico incluido en el manual del laboratorio central.

10 El patrocinador ha incluido garantías para proteger la confidencialidad del paciente. A la muestra de sangre y ADN que se extrae se le asignará un segundo número, una ID genética (código de desidentificación) que es diferente del ID del sujeto. Esta "codificación doble" se realiza para separar la información médica de un paciente y los datos de ADN. Los datos del estudio clínico (codificados por la ID del sujeto) se almacenarán en una base de datos distinta en una localización diferente de la base de datos que contiene los datos farmacogenéticos (codificados por ID genética). La clave que enlaza la ID del sujeto con la ID genética se mantendrá por una tercera parte, bajo control de acceso apropiado. El hacer coincidir los datos clínicos y los datos genéticos del fármaco, con el fin del análisis de datos, será posible solo usando esta clave, que estará bajo un estricto control de acceso. Todos los datos se informarán solo en forma codificada con el fin de mantener la confidencialidad.

8.4 MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

20 8.4.1 Medición de HbA1c

Para la idoneidad y las evaluaciones de eficacia del estudio, HbA1c se mide por un laboratorio central del "Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina" (NGSP) certificado de nivel I.

25 8.4.2 Prueba de comida normalizada

Los pacientes se someterán a una exposición a comida normalizada para evaluar glucosa en ayunas y posprandial (laboratorio central), además de la variación de la glucosa en plasma.

- 30 La comida normalizada contiene aproximadamente 600 kcal y está compuesta por 50 al 55 % de hidrato de carbono, 15 al 20 % de proteína y 25 al 30 % de grasa.

La composición y la cantidad de la comida normalizada deben ser idénticas durante todo el estudio.

- 35 Si el paciente necesita recibir una medicación antidiabética de rescate, la prueba de comida normalizada debe realizarse antes de la introducción de la medicación de rescate y no se realizará en la visita durante el tratamiento final.

- 40 En caso de interrupción permanente del tratamiento con IMP, la prueba de comida normalizada debe realizarse solo en caso de que el paciente reciba IMP, en el día de la visita.

45 En el día de la prueba de comida normalizada, los pacientes vendrán al sitio de investigación por la mañana, en condiciones en ayunas durante al menos 8 horas, y no deben comer ninguna comida o bebida, excepto agua, antes de la prueba de comida normalizada programada. La inyección de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida en V21 (semana 30) debe hacerse en el sitio de investigación en presencia del personal de investigación 30 minutos antes del inicio de la comida normalizada. El paciente en el grupo de insulina glargina se inyectará su insulina glargina en su hora de inyección usual.

50 La comida normalizada para todos los pacientes debe ser consumida dentro de un periodo de 15 minutos.

Se extrae sangre para glucosa en plasma 5 veces:

- 30 minutos antes del inicio de la comida y antes de la administración de IMP si la IMP se inyecta antes del desayuno,
- Justo antes del inicio de la comida normalizada (minuto 0),
- 30 minutos después del inicio de la comida normalizada,
- 60 minutos después del inicio de la comida normalizada,
- 120 minutos después del inicio de la comida normalizada.

65 Deben documentarse las horas exactas de la inyección de IMP y la ingestión de la comida normalizada y las extracciones de sangre.

8.4.3 Perfiles de glucosa en plasma autocontrolada (SMPG) y glucómetro, diarios del paciente y entrenamiento

5 8.4.3.1 Perfiles de glucosa en plasma autocontrolada (SMPG)

Las mediciones de SMPG incluyen lo siguiente:

10 **SMPG en ayunas:**

Se usará la SMPG en ayunas por el investigador y pacientes si procede para ajustar la dosis y ajustar la dosis de insulina glargina o la dosis de combinación y para monitorizar el control glucémico (Sección 8.4). La SMPG en ayunas debe medirse por el paciente antes del desayuno y antes de la administración de los agentes hipoglucemiantes (IMP o metformina si procede) una vez al día desde la visita 2 hasta el final del tratamiento.

15 Deben registrarse los valores de SMPG en ayunas diaria en el diario del paciente. Los siguientes valores de SMPG en ayunas diaria se entrarán en el e-CRF:

- 20 • Los valores en los 3 últimos días que conducen al cambio de dosis de insulina
- Los valores medidos durante 7 días la semana antes de la visita 6 (usada para evaluar la idoneidad para la aleatorización).

25 **Perfil de SMPG de 7 puntos:**

El perfil de SMPG de 7 puntos debe medirse en los siguientes 7 puntos: preprandial y 2 horas posprandial para el desayuno, comida, cena y antes de irse a la cama. Dos horas posprandial (desayuno, comida y cena) se define como 2 horas después del inicio de la comida.

30 Se pide a los pacientes que realicen la medición del perfil de SMPG de 7 puntos durante un único periodo de 24 horas en 2 días diferentes en la semana antes de V6 (semana 0), V15 (semana 12) y V21 (semana 30, fin de la visita de evaluación del tratamiento). Todos los valores de SMPG medidos en estos días se registrarán en el diario y se transferirán al e-CRF.

35 En los días del perfil de 7 puntos, la información sobre las horas de las comidas y la hora de irse a la cama, hora de la inyección y dosis de IMP debe registrarse en el diario del paciente y entrarse en el e-CRF.

SMPG durante episodios de hipoglucemia sintomática:

40 Siempre que el paciente sienta síntomas hipoglucémicos, la glucosa en plasma debe medirse por el paciente (u otros, si procede), si es posible. Debe enseñarse a los pacientes a que se midan los niveles de glucosa en plasma antes de la administración de glucosa o la ingesta de hidratos de carbono siempre que se sospeche hipoglucemia sintomática (Sección 9.6.1), a menos que las consideraciones de seguridad necesiten rescate inmediato por glucosa/hidrato de carbono antes de la confirmación.

45 Los valores de SMPG deben entrarse en el diario del paciente y entrarse en el e-CRF.

Otra SMPG:

50 El investigador puede decidir pedir un autocontrol más frecuente de la glucosa en plasma si lo considera necesario para el paciente. Los valores de SMPG se entran en el diario del paciente.

8.4.3.2 Glucómetro, diarios del paciente y entrenamiento

55 Todos los pacientes se proveen de un glucómetro, los suministros correspondientes (lancetas, tiras reactivas, etc.), un folleto, y de diarios en la visita V2 (semana -6) con el fin de realizar la automedición de la glucosa en plasma y su registro. Se indicará a los pacientes que traigan sus glucómetros y diarios de paciente con ellos a cada visita del sitio.

60 Los glucómetros deben calibrarse según las instrucciones dadas en el folleto del paquete y el sitio del estudio también debe comprobar los glucosímetros regularmente usando las disoluciones de control proporcionadas para la validez de datos.

65 En la visita V2 (semana -6) los pacientes son entrenados para medir con exactitud los valores de glucosa en plasma con el glucómetro y a registrar correctamente los valores y otra información solicitada en los diarios del paciente. Es responsabilidad del investigador explicar la necesidad de medir la glucosa en los momentos solicitados y de registrar

correctamente todos los valores de SMPG en los diarios del paciente a los pacientes. El entrenamiento se repite tan frecuentemente según sea necesario en las visitas del estudio.

La instrucción sobre cómo completar el diario del paciente diariamente se hará por personal del sitio. En cada visita en el sitio:

- El personal del sitio del estudio revisa el diario del paciente,
- Los valores de SMPG guardados en la memoria del glucosímetro se descargarán, se imprimirán, se fecharán y se firmarán y se archivarán en el archivo del paciente. Esta información ayudará al investigador a evaluar los efectos del tratamiento, ajustar las dosis de insulina y el cumplimiento.

Nota: Los valores de SMPG registrados en el diario, que tienen que entrarse en el e-CRF, tienen que comprobarse para coherencia con la información del glucosímetro. En caso de incoherencia, el motivo para la incoherencia tiene que ser documentado. Si se necesita, también debe documentarse la acción resultante (por ejemplo, entrenamiento del paciente sobre la correcta documentación de los valores). Los valores confirmados se entrarán en el e-CRF por el investigador o representante basándose en los valores de salida del glucómetro.

El **diario del paciente** incluye, pero no se limita a, la siguiente información:

- Hora y dosis de inyecciones de IMP (combinación de insulina glargina/lixisenatida o insulina glargina),
- Inyección de IMP no disponible (incluyendo fecha inicial y fecha final).
- Tiempo y valor de SMPG en ayunas,
- Tiempo del inicio de las comidas y mediciones de SMPG, además de los valores de glucosa en plasma el día del perfil de 7 puntos,
- Posibles cambios en el tratamiento de metformina,
- Acontecimientos adversos, que incluyen signos y síntomas que sugieren la manifestación de hipoglucemia y reacciones del sitio de inyección local, si las hay.

8.4.4 Peso corporal

Debe obtenerse el peso corporal vistiendo el paciente ropa interior o ropa muy ligera y sin zapatos, y con la vejiga vacía. Debe usarse la misma báscula durante todo el estudio, y calibrarse regularmente como recomienda el fabricante.

Se recomienda el uso de básculas de balanza; si se usan básculas digitales, el probar con pesos patrón es de particular importancia. La superficie del suelo sobre la que la báscula descansa debe ser dura y no debe estar alfombrada ni cubierta de otro material blando. La báscula debe equilibrarse con tanto los pesos en cero como la barra de equilibrio alineada. El paciente debe permanecer en el centro de la plataforma ya que permanecer descentrado puede afectar la medición. Los pesos se mueven hasta que la barra se equilibra (las flechas están alineadas). El peso se lee y se registra en el e-CRF y los datos fuente. Los pesos facilitados por los pacientes no son aceptables; los pacientes no deben leer ellos mismos las básculas.

8.4.5 Dosis de IMP

Los pacientes documentan diariamente su dosis de IMP o cualquier inyección de IMP no disponible en el diario del paciente.

Los siguientes valores se entrarán en el e-CRF:

- Las dosis diarias de IMP usadas en los 3 últimos días por semana hasta la semana 12 y luego la dosis usada en los 3 últimos días antes de cada visita (incluyendo cada visita telefónica);
- Las dosis diarias de IMP usadas en los días del perfil de glucosa en sangre de 7 puntos;
- Inyecciones de IMP no disponibles

En caso de interrupción prematura o terapia de rescate, los datos en los 3 últimos días en la semana antes del momento de la interrupción o terapia de rescate deben entrarse en el e-CRF.

8.4.6 Glucosa en plasma en ayunas

La FPG se mide en un laboratorio central. En V5 y V21, FPG será parte de la prueba de comida normalizada.

5 8.5 CONVENIENCIA DE MEDICIONES

Se espera que la combinación de insulina basal con un agonista del receptor de GLP-1 (GLP-1RA) reduzca HbA1c, como acción complementaria sobre tanto la glucosa en ayunas como posprandial, sin aumento de peso o incluso pérdida de peso, y un riesgo elevado limitado de hipoglucemia en una única inyección diaria.

El análisis de eficacia principal de este estudio que compara la combinación de relación fija de insulina glargina con insulina glargina se basará en la variable principal: cambio en HbA1c desde el nivel basal hasta la semana 30.

La concentración de HbA1c refleja la historia glucémica de los 120 días previos y así es un índice de la glucemia media, documentando el control glucémico durante el periodo de 2 a 3 meses anterior. También se ha mostrado que HbA1c se correlaciona con el desarrollo de complicaciones a largo plazo de diabetes, y se sabe que la reducción de HbA1c reduce el riesgo de complicaciones microvasculares a largo plazo. Por tanto, se considera que la HbA1c es un criterio de valoración principal apropiado para evaluar el efecto de un tratamiento del control glucémico. Además del análisis del cambio desde el nivel basal en HbA1c, el análisis de respondedores permite demostrar la relevancia clínica de la reducción observada en HbA1c. La duración del tratamiento del estudio se considera que es suficiente para lograr condiciones estables con IMP después del ajuste de dosis de las dosis de insulina y para permitir una evaluación adecuada de los cambios dependientes del tiempo en HbA1c y el riesgo concomitante de hipoglucemia.

El problema del aumento de peso en la diabetes de tipo 2 es ampliamente reconocido. Más del 80 % de los individuos con diabetes de tipo 2 tienen sobrepeso, muchos en el momento del diagnóstico. Por consiguiente, el aumento de peso iatrogénico no solo es desagradable, sino que representa una cuestión clínica importante que puede convertirse en una barrera al tratamiento satisfactorio del control glucémico. El control del peso corporal es uno de los motivos para elegir un agonista del receptor de GLP-1 en lugar de insulina de acción rápida para intensificar la terapia de insulina basal en esta población con diabetes de tipo 2 con sobrepeso u obesa. Teniendo en cuenta el importante impacto del aumento de peso corporal relacionado con la insulina, parece apropiado incluir el cambio del peso corporal como criterio de valoración de la eficacia secundario.

La insulina glargina se dirige principalmente, aunque no exclusivamente, a hipoglucemia en ayunas, y la lixisenatida actúa eficazmente después de la glucemia prandial, ralentizando principalmente el vaciamiento gástrico. Por tanto, la evaluación de tanto la glucosa en ayunas como posprandial (después de una comida normalizada) es relevante en este estudio. Estos 2 parámetros de glucosa en sangre también se consideran por agencias reguladoras por ser una medida de apoyo de la eficacia de un agente antidiabético.

La seguridad se evaluará por mediciones clínicas y de laboratorio convencionales. También se evaluarán los parámetros de seguridad específicos de interés para un péptido inyectable hipoglucemiante tal como hipoglucemia sintomática, reacciones del sitio de inyección y posibles reacciones alérgicas. Además de la lixisenatida que es un agonista del receptor de GLP1, durante el transcurso del estudio se monitorizarán enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa) y la concentración de calcitonina en suero y se informarán según procedimientos específicos (Sección 9.6)

45 9 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Esta sección es para resumir la información no presentada en el diagrama de flujo o en la Sección 9.

50 9.1 PROGRAMA DE VISITAS

El programa de visitas y procedimientos/evaluaciones enumerados en el "Diagrama de flujo del estudio" en la Sección 1.2 no se repiten en esta sección. El objetivo de esta sección es proporcionar detalles sobre cómo tienen que realizarse algunos de los procedimientos/evaluaciones.

Éste es un estudio de pacientes ambulatorios y consiste en 11 visitas en el sitio y 11 visitas telefónicas. Adicionalmente, deben programarse visitas telefónicas opcionales para monitorizar el ajuste de dosis de insulina, siempre que se considere necesario por el investigador.

El paciente tiene que estar en condiciones de ayunas para todas las visitas en el sitio. Para todas estas visitas, el paciente debe observarse por la mañana, aproximadamente a la misma hora, en la medida de lo posible. El paciente debe tomar el tratamiento de metformina e inyectarse la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida o insulina glargina (si procede) en el sitio de investigación después de haberse tomado la muestra de sangre en ayunas. La insulina glargina se inyectará en el momento usual fijado en V2, incluso si se encuentra en el periodo de ayunas de 8 horas.

En ayunas se define como un ayuno durante la noche no inferior a 8 horas que consistió en ninguna ingesta de comida o líquido, distinto de agua. La IMP y otros agentes hipoglucemiantes (es decir, metformina si procede) deben administrarse después de extraerse la muestra de sangre en ayunas para todas las pruebas de laboratorio en el sitio de estudio.

Nota: Si el paciente no está en ayunas en las visitas especificadas anteriormente, la muestra de sangre no se recoge y debe darse una nueva cita al paciente para el día siguiente, si es posible, con la instrucción de estar en ayunas.

Ventana de visitas: Para la fase de preinclusión es aceptable una ventana de visitas de ± 3 días usando la fecha de la visita 2 como referencia. Durante el periodo de tratamiento sin ocultación, es aceptable una ventana de visitas de ± 3 días para la visita 7 a visita 15, y ± 5 días para la visita 16 a la visita 21 usando el día 1 (el día de la visita 6) como referencia. Una ventana de visitas de -1 día o + 3 días para la visita de seguimiento después del tratamiento (V22) es aceptable usando el día de la visita 21 como referencia. Si se cambia la fecha de una visita, la siguiente visita debe tener lugar según el programa original.

9.1.1 Periodo de selección (semana -8 a semana 0)

Solo pacientes que cumplen todos los criterios de inclusión son candidatos para la selección. El periodo de selección es aproximadamente 8 semanas e incluye la fase de selección que es hasta dos semanas desde la visita de selección (V1, semana -8) a la visita de preinclusión (V2, semana -6) y la fase de preinclusión que es desde la visita de preinclusión (V2, semana -6) hasta la visita inicial (V6, semana 0).

Solo los pacientes que cumplen los criterios de inclusión como se indica en la Sección 6.1 pueden seleccionarse. Será responsabilidad del investigador **confirmar el diagnóstico de T2DM**.

El tratamiento de referencia con metformina (si procede) a una dosis estable debe continuarse durante el periodo de selección.

Todas las pruebas de laboratorio medidas en un laboratorio central que se necesitan para comprobar los criterios de exclusión de los pacientes se realizan en la visita de selección. En V2 (semana -6), dependiendo de la disponibilidad de los parámetros de laboratorio, pacientes idóneos pueden entrar en la fase de preinclusión. La visita de preinclusión (V2) puede realizarse en menos de 2 semanas después de la visita de selección si están disponibles los datos de laboratorio. Después del periodo de selección, los pacientes que cumplen los criterios de selección al final del periodo de selección como se indica en la Sección 6.2.4 pueden entrar en el periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación.

9.1.1.1 Visita en los sitios: V1 (visita de selección, semana -8); V2 (visita de preinclusión, semana -6); V5 (semana -1)

Para la lista completa y contenidos de procedimientos/evaluaciones programados para las visitas, por favor, consulte el "Diagrama de flujo del estudio" en la Sección 1.2 y para la descripción detallada de evaluaciones la Sección 8 y la Sección 9.6.

Los detalles de los procedimientos/evaluaciones que van a realizarse en las visitas en el sitio durante el periodo de selección y que no se describen en ninguna parte se proporcionan a continuación:

Consentimiento informado

El paciente recibirá información verbal referente a los objetivos y métodos del estudio, sus limitaciones y riesgos, y la duración del estudio en la visita de selección. Se proporcionará información escrita al paciente y debe ser firmada por el paciente e investigador antes de cualquier investigación.

Características demográficas, diabetes y antecedentes médicos/quirúrgicos, antecedentes cardiovasculares y de alergias, hábitos de consumo de alcohol y tabaquismo, y medicaciones

Se recogerán los datos de características demográficas, tales como la fecha de nacimiento, el sexo y la raza. La recopilación de los antecedentes de diabetes incluirá documentación de la duración de diabetes, antecedentes de complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y antecedentes de diabetes gestacional si procede. Se registrará los antecedentes médicos/quirúrgicos que incluyen antecedentes cardiovasculares y de alergias del paciente y antecedentes de alergias de la familia del paciente. Se recogerán los datos para los hábitos de consumo de alcohol durante los últimos 12 meses antes de la visita de selección y tabaquismo.

Comprobación de medicación previa se refiere a documentación de la medicación que incluye los agentes hipoglucemiantes y medicaciones de venta sin receta. En mujeres con potencial de procrear, los métodos anticonceptivos tienen que estar documentados.

Asesoramiento de dieta y estilo de vida

Por favor, véase la Sección 7.1.

5 **Contacto por IVRS/IWRS**

Se podrá en contacto con IVRS/IWRS para la notificación de la selección y la asignación del número de paciente (Sección 7.6). Por favor, obsérvese que es importante tener el contacto por IVRS/IWRS antes de extraer cualquier muestra de sangre debido a que el número de paciente se facilita por IVRS/IWRS y debe informarse en los formularios de requerimiento del laboratorio.

Entrenamiento sobre dispositivos de autoinyección y dispensación de insulina glargina:

Se dispensa un dispositivo de pluma de inyección con el folleto de instrucciones. El personal del estudio indica al paciente cómo usar apropiadamente la pluma, cómo guardarla, y también se facilitan instrucciones sobre la técnica de autoinyección. Por favor, véase la Sección 7.2.2

Comprobación del cumplimiento

20 La comprobación del cumplimiento incluye cumplimiento con metformina (si procede), tratamiento con insulina y el uso del glucómetro, revisión de los valores de SMPG en ayunas diaria y diario del paciente.

Dispensación y entrenamiento del glucómetro

25 Por favor, véase la Sección 8.4.3.2

Dosis inicial y ajuste de dosis de insulina glargina

30 Los pacientes idóneos entrarán en una fase de preinclusión de 6 semanas con cambio a (si procede) y/u optimización de la dosis de insulina glargina (véanse los detalles en la Sección 7.2.4).

Pruebas del laboratorio central

35 La muestra de sangre se extrae para todas las pruebas de laboratorio central necesarias para comprobar los criterios de exclusión.

Proporcionar a los pacientes un frasco de orina e indicarles cómo recoger en casa por la mañana su primera orina y llevar la muestra de orina al sitio en la visita planificada.

40 Se da una cita al paciente para la siguiente visita (visita en el sitio o visita telefónica). Se indica a los pacientes que vuelvan al sitio por la mañana y que lleven el glucosímetro, el diario y las plumas de insulina glargina.

9.1.1.2 Visitas telefónicas: V3 (semana -4) y V4 (semana -2)

45 El investigador o representante cualificado llama al paciente a una hora programada. Si la llamada se ha completado por personal del sitio distinto del investigador, el investigador tiene que consultar si se sospechan AE/SAE e informar en caso de que se hayan producido AE/SAE. Una visita telefónica puede realizarse opcionalmente como una visita clínica en caso de hipoglucemia sintomática/AE u otros motivos.

50 Durante la llamada telefónica tienen que hacerse las siguientes preguntas:

- ¿Tuvo algún acontecimiento adverso nuevo, enfermedad o síntoma desde la última visita?
- ¿Tuvo algún cambio en una afección médica preexistente, enfermedad o síntoma desde la última visita?
- ¿Perdió, cambió, tomó o añadió alguna medicación (incluyendo OAD si procede) desde la última visita?
- ¿Tuvo algún síntoma o acontecimiento hipoglucémico y AE?
- ¿Se sintió cómodo con el manejo del diario, glucosímetro y dispositivo de inyección de IMP o necesita más explicación?

Las visitas telefónicas también incluirán:

- Preguntar al paciente SMPG antes del desayuno en ayunas y la dosis de insulina en los 3 últimos días incluyendo el día de la visita.
- Ajuste de la dosis de insulina glargina según sea necesario.
- Registro de AE y acontecimientos de hipoglucemia sintomáticos (si los hay).
- Registro del uso o cambio de cualquier medicación.

Se enseñará al paciente a:

- Realizar las mediciones de SMPG requeridas
- Completar diariamente el diario.
- Autoinyectarse una vez al día insulina glargina a la dosis prescrita por el investigador.
- Ponerse en contacto con el sitio en caso de manifestación de acontecimiento adverso, registre el acontecimiento en el diario del paciente y vuelva al sitio si se considera apropiado.

Dar una cita al paciente para visitas posteriores (visita en el sitio o visita telefónica) y recordarles que vayan en ayunas si se ha planificado en la próxima visita en el sitio.

9.1.2 Periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación (semana 0 a semana 30)

Los pacientes que cumplen todos los criterios de inclusión y sin criterios de exclusión al final del periodo de selección son idóneos para ser reclutados en el periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación. La duración del periodo de tratamiento sin ocultación es 30 semanas $\pm$ 5 días desde la visita inicial (V6, semana 0) hasta el final de la visita de tratamiento (V21, semana 30).

Cada paciente se autoadministra la IMP una vez al día durante el periodo de tratamiento sin ocultación. La dosis de IMP se ajustará según valores de SMPG en ayunas documentados en el diario del paciente (Sección 7.2.4.2).

9.1.2.1 Visita inicial (V6, semana 0, día 1)

Para la lista completa y contenidos de procedimientos/evaluaciones programados para la visita, por favor, consulte el "Diagrama de flujo del estudio" en la Sección 1.2 y para la descripción detallada de evaluaciones la Sección 8 y la Sección 9.6.

Los detalles de los procedimientos/evaluaciones que van a realizarse en esta visita y que no se describen en ninguna parte se proporcionan a continuación:

En esta visita, el paciente debe volver al sitio de investigación por la mañana después de 8 horas en ayunas no habiéndose inyectado su insulina o administrado la metformina (si procede) en casa. Los pacientes visitarán el sitio con el glucómetro de sangre, el diario y las plumas de insulina glargina usadas, sin usar y en uso.

Comprobación del cumplimiento

La comprobación del cumplimiento incluye cumplimiento con insulina glargina y tratamiento con metformina (si procede) y el uso del glucómetro, revisión de los valores de SMPG en ayunas diaria, y el perfil de SMPG de 7 puntos y diario del paciente. Si paciente no ha cumplido suficientemente los procedimientos del estudio, el personal del sitio repetirá el entrenamiento.

Contacto por IVRS/IWRS

Después de completarse las evaluaciones iniciales y de confirmarse la idoneidad, el investigador se pone en contacto con el IVRS/IWRS para la aleatorización. El brazo de tratamiento (es decir, la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida o insulina glargina) se notifica por IVRS/IWRS.

Entrenamiento sobre dispositivos de autoinyección y dispensación de IMP:

El personal del estudio indica a los pacientes aleatorizados al grupo de combinación cómo usar apropiadamente la Pluma A y Pluma B de combinación y guardarlas. También se facilitan instrucciones sobre la técnica de autoinyección. Se dispensa un dispositivo de pluma de inyección con el folleto de instrucciones.

Los pacientes aleatorizados al grupo de insulina glargina continuarán usando la pluma de insulina glargina (SoloStar). El entrenamiento sobre el inyector de pluma SoloStar podría repetirse si fuera necesario. Se dispensa el dispositivo de pluma de inyección. Por favor, véase la Sección 7.2.2.

Dosis inicial y ajuste de dosis de IMP

Los pacientes idóneos entrarán en un periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación de 30 semanas para recibir tanto la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida como insulina glargina (véanse los detalles en la Sección 7.2.4).

Se da al paciente una cita para una semana después para la siguiente visita telefónica.

9.1.2.2 Visitas telefónicas: V7 (semana 1); V9 (semana 3); V11 (semana 5); V12 (semana 6); V14 (semana 10); V16 (semana 15); V18 (semana 21); V20 (semana 27)

El investigador o representante cualificado llama al paciente a una hora programada. Si la llamada se ha completado por personal del sitio distinto del investigador, el investigador tiene que consultar si se sospechan AE/SAE e informar en caso de que se hayan producido AE/SAE. Una visita telefónica puede realizarse opcionalmente como una visita clínica en caso de hipoglucemia sintomática/AE u otros motivos.

Durante la llamada telefónica tienen que hacerse las siguientes preguntas:

- ¿Tuvo algún acontecimiento adverso nuevo, enfermedad o síntoma desde la última visita?
- ¿Tuvo algún cambio en una afección médica preexistente, enfermedad o síntoma desde la última visita?
- ¿Perdió, cambió, tomó o añadió alguna medicación (incluyendo OAD si procede) desde la última visita?
- ¿Tuvo algún síntoma o acontecimiento hipoglucémico y AE?
- ¿Se sintió cómodo con el manejo del diario, glucosímetro y dispositivo de inyección de IMP o necesita más explicación?
- ¿Ajustó la IMP desde la última visita? Si procede, ¿cuál es su dosis de IMP?
- ¿Midió algún valor de SMPG en ayunas fuera del intervalo de 80 a 100 mg/dl (4,4 a 5,6 mmol/l)?
- ¿Midió algún valor de SMPG en ayunas por encima de:
 - o Desde la visita 13 (semana 8) hasta la visita 15 (semana 12) (excluyendo el valor de V15):
FPG >240 mg/dl (13,3 mmol/l).
 - o Desde la visita 15 (semana 12) hasta la visita 21 (semana 30) (incluyendo el valor de V21 valor):
FPG >200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Las visitas telefónicas también incluirán:

- Preguntar al paciente SMPG antes del desayuno en ayunas y la dosis de insulina en los 3 últimos días incluyendo el día de la visita.
- Ajuste de la dosis de IMP (insulina glargina o combinación de insulina glargina/lixisenatida) para continuar el tratamiento hacia la SMPG en ayunas objetivo entre 100 y 80 mg/dl (5,6 y 4,4 mmol/l), ambas incluidas
- Registro de AE y acontecimientos de hipoglucemia sintomática (si los hay).
- Registro del uso o cambio de cualquier medicación concomitante.

Se enseñará al paciente a:

- Realizar las mediciones de SMPG requeridas
- Completar diariamente el diario
- Autoinyectarse una vez al día la IMP a la dosis prescrita por el investigador.
- Ponerse en contacto con el sitio en caso de manifestación de acontecimiento adverso, registro del acontecimiento en el diario del paciente y volver al sitio si se considera apropiado.

Dar una cita al paciente para visitas posteriores (visita en el sitio o visita telefónica) y recordarles que vayan en ayunas si se ha planificado en la próxima visita en el sitio.

9.1.2.3 Visitas en el sitio: V8 (semana 2); V10 (semana 4); V13 (semana 8); V15 (semana 12); V17 (semana 18); V19 (semana 24)

Para la lista completa y contenidos de procedimientos/evaluaciones programados para las visitas, por favor, consulte el "Diagrama de flujo del estudio" en la Sección 1.2 y para la descripción detallada de evaluaciones la Sección 8 y la Sección 9.6.

Los detalles de los procedimientos/evaluaciones que van a realizarse en las visitas y que no se describen en ninguna parte se proporcionan a continuación.

Comprobación del cumplimiento

La comprobación del cumplimiento incluye cumplimiento con IMP y tratamiento con metformina (si procede) y el uso del glucómetro, revisión de los valores de SMPG en ayunas diaria, y el perfil de SMPG de 7 puntos y diario del paciente. Si el paciente no ha cumplido bien el estudio, el entrenamiento tiene que repetirse por el personal del sitio.

Se indica a los pacientes que vuelvan al sitio por la mañana en ayunas para toda la visita en el sitio con el glucosímetro y el diario para cada visita en el sitio. Los pacientes devolverán las plumas usadas/plumas en uso en cada visita en el sitio y las plumas sin usar para las visitas en las que se planea volver a suministrar.

Tras completarse cada visita en el sitio, se dará una cita para la siguiente visita (visita en el sitio o visita telefónica).

9.1.2.4 Evaluación durante el tratamiento final/fin de la visita de tratamiento (V21, semana 30)

Para la lista completa y contenidos de procedimientos/evaluaciones programados para la visita, por favor, consulte el "Diagrama de flujo del estudio" en la Sección 1.2 y para la descripción detallada de evaluaciones la Sección 8 y la Sección 9.6.

Los mismos procedimientos/evaluaciones, incluyendo el contacto por IVRS/IWRS, como se planean en la visita 21 (semana 30), tienen que realizarse en caso de interrupción del tratamiento prematuramente permanente (Sección 9.3.2). Tiene que ponerse en contacto con el IVRS/IWRS con el fin de registrar el final del tratamiento.

Se dará una cita para la visita telefónica de seguimiento después del tratamiento.

9.1.3 Visita telefónica de seguimiento después del tratamiento (V22)

Tras la última inyección de insulina glargina o combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida tanto como se ha programado como prematuramente, se realiza una visita de seguimiento después del tratamiento a los 3 (-1/+3) días. Esta visita puede ser una visita telefónica, o una visita en el sitio en caso de acontecimiento adverso en curso o nuevo durante el periodo después del tratamiento, si fuera necesario.

El investigador o representante médicamente cualificado llama al paciente en un cierto momento de tiempo previamente acordado.

Durante la llamada telefónica tienen que hacerse las siguientes preguntas:

- ¿Tuvo algún acontecimiento adverso nuevo, enfermedad o síntoma desde la última visita?
- ¿Tuvo algún cambio en una afección médica preexistente, enfermedad o síntoma desde la última visita?

- ¿Cambió, tomó o añadió alguna medicación nueva desde la última visita?

Se registran todos los informes de acontecimientos hipoglucémicos (si los hay) o cualquier acontecimiento adverso. Se registra el uso o cambio de cualquier medicación concomitante, que incluye terapia de rescate.

5

Se ponen en contacto con IVRS/IWRS para la notificación del fin de estudio.

9.2 DEFINICIÓN DE DATOS FUENTE

9.2.1 Datos fuente que van a encontrarse en los archivos del paciente

Las evaluaciones que se informan en el e-CRF deben estar soportadas por documentación fuente identificada apropiadamente firmada relacionada con, pero no limitada a, la siguiente:

- 15 • Acuerdo y firma del consentimiento informado que menciona la identificación del estudio,
- Identificación del paciente, última participación en un ensayo clínico, antecedentes médicos, enfermedades asociadas y datos relacionados con la patología estudiada,
- 20 • Método anticonceptivo para mujeres con potencial de procrear,
- Motivo para la falta de potencial de procrear de las mujeres en cuestión (por ejemplo, posmenopáusicas, antecedentes de histerectomía)
- 25 • Medicación previa y concomitante (incluyendo metformina de referencia y terapia de rescate),
- Identificación del estudio,
- 30 • Número del kit de tratamiento, fechas de administración y dosis de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida o insulina glargina sola (pluma de Lantus®SoloStar®, Pluma A y Pluma B),
- Cumplimiento con metformina, si procede, evaluado por entrevista y diario del paciente
- Fechas de las visitas y evaluaciones que incluyen el informe del examen,
- 35 • Constantes vitales, altura, peso corporal,
- Informes del laboratorio central por fax e informe original recibidos en el sitio (fechados y firmados por el investigador principal o subinvestigador),
- 40 • Notificaciones de confirmación por IVRS/IWRS por fax o e-mail (selección, fallo en la selección, preinclusión, fallo en la preinclusión, aleatorización, redistribución del tratamiento, interrupción del tratamiento/estudio, fin del estudio, sustitución del tratamiento si procede, etc.),
- 45 • Trazados ECG firmados y fechados,
- Acontecimientos adversos y seguimiento;
- 50 • En el caso de SAE, elevada lipasa/amilasa >2 ULN, elevada calcitonina, el sitio debe archivar en el documento fuente al menos copias de los informes de hospitalización y cualquier informe de examen relevante (por ejemplo, informes de obtención de imágenes, informes de especialistas, etc.) que documenten el seguimiento del SAE o AESI.
- Fecha de la suspensión del estudio prematura (si la hay) y motivo.

55

La documentación fuente puede encontrarse en lo siguiente:

- Identidad del paciente,
- 60 • Antecedentes médicos,
- Notas de enfermería,
- Notas del dietista,

- Notas del médico,
- Diarios del paciente,
- Impresiones fechadas y firmadas con SMPG descargada del glucosímetro.

9.2.2 Requisitos de verificación de datos fuente para pacientes no aleatorizados

Para pacientes no aleatorizados, los datos fuente que deben comprobarse incluyen los detalles de identificación del paciente, el consentimiento informado firmado por el paciente, la identificación del estudio, las fechas de las visitas del estudio y los principales motivos para prevenir la aleatorización.

9.3 FORMA DE LLEVAR A CABO LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO TEMPORAL O PERMANENTE DEL PACIENTE DE LA INTERRUPCIÓN DEL ESTUDIO DEL PACIENTE

La IMP debe continuarse siempre que sea posible. En caso de detenerse la IMP, debe determinarse si la parada puede hacerse temporalmente; la interrupción de IMP permanente debe ser un último recurso. Cualquier interrupción de IMP debe estar completamente documentada en el e-CRF. En cualquier caso, el paciente debe seguir en el estudio el mayor tiempo posible.

9.3.1 Interrupción temporal del tratamiento con la(s) especialidad(es) farmacéutica(s) en fase de investigación

El investigador puede considerar la interrupción temporal del tratamiento debido a la sospecha de AE o por otros motivos. En caso de interrupción del tratamiento debido a un AE, el reiniciar el tratamiento con la IMP se hará bajo una estrecha y apropiada monitorización clínica y/o de laboratorio una vez el investigador haya considerado según su mejor criterio médico que la responsabilidad de la IMP(s) en la aparición del acontecimiento en cuestión fue poco probable y si todavía se cumplen los criterios de selección para el estudio (véase la Sección 6).

Para toda interrupción temporal del tratamiento, el investigador debe registrar la duración en las páginas de e-CRF apropiadas cuando se considere confirmada.

9.3.2 Interrupción permanente del tratamiento con la(s) especialidad(es) farmacéutica(s) en fase de investigación

La interrupción permanente del tratamiento es cualquier interrupción del tratamiento asociada a la decisión definitiva del investigador o el paciente de no volver a exponer al paciente a la IMP en ningún momento.

9.3.3 Lista de criterios para la interrupción definitiva del tratamiento

Los pacientes pueden retirarse del tratamiento con IMP si deciden hacerlo, en cualquier momento e independientemente del motivo, o esto puede ser la decisión del investigador. Deben hacerse todos los esfuerzos por documentar los motivos para la interrupción del tratamiento y esto debe ser documentado en el e-CRF.

Los pacientes pueden retirarse del tratamiento con IMP en caso de lo siguiente:

- A solicitud propia del paciente;
- Si, en opinión del investigador, la continuación con la administración de IMP sería perjudicial para el bienestar del paciente;
- A solicitud específica del patrocinador.

Un paciente debe retirarse del tratamiento con IMP en cualquiera de los siguientes casos:

- Condición intercurrente que requiere la interrupción de IMP: por ejemplo, anomalías de laboratorio (véase el árbol de decisiones y la orientación general para el seguimiento de anomalías de laboratorio en el Apéndice B), diagnóstico de pancreatitis aguda confirmada por evaluación gastroenterológica y obtención de imágenes (Sección 9.6.4), valor de calcitonina ≥ 50 pg/ml (véase la Sección 9.6.6).
- Embarazo.

Cualquier valor de laboratorio anormal o parámetro de ECG se volverá a comprobar inmediatamente para confirmación antes de tomar una decisión de interrupción permanente de la IMP para el paciente en cuestión.

9.3.4 Manipulación de los pacientes después de la interrupción permanente del tratamiento

- 5 Los pacientes se mantendrán en el estudio en la medida de lo posible y serán seguidos según procedimientos especificados en este protocolo (excepto el seguimiento después del tratamiento de seguridad de 3 días, evaluación FC y de anticuerpos, prueba de comida y evaluaciones de PRO) hasta la fecha programada de compleción del estudio, o recuperación o estabilización de cualquier AE que requiera seguimiento como se ha especificado en este protocolo, sea cual sea el último.
- 10 Si es posible, después de la interrupción permanente del tratamiento independientemente del motivo, los pacientes se evaluarán tan pronto como sea posible usando el procedimiento normalmente planificado para el último día de administración de IMP (fin de la visita de tratamiento), que incluye muestras FC y de anticuerpos, evaluaciones de PRO, si procede.
- 15 La comida de prueba solo se realizará si la IMP no se ha detenido, y si el paciente no está con terapia de rescate. Las dos muestras FC normalmente planificadas para el fin de la visita de tratamiento solo deben ser tomadas si la última dosis se administra en la visita, de otro modo una muestra FC es suficiente.
- 20 Todos los casos de interrupción permanente del tratamiento deben ser registrados por el investigador en las páginas apropiadas del CRF y en los antecedentes clínicos del paciente cuando se confirma. IVRS/IWRS debe ser notificado cuando un paciente interrumpe prematuramente el tratamiento.

9.3.5 Procedimiento y consecuencia de la retirada del paciente del estudio

- 25 Los pacientes pueden retirarse del estudio antes de la compleción del estudio si deciden hacerlo, en cualquier momento e independientemente del motivo. Si es posible, los pacientes se evalúan usando el procedimiento normalmente planificado para la visita de fin del estudio que incluye muestras FC y de anticuerpos, y evaluaciones de PRO, si procede.
- 30 Para pacientes que dejan de volver al sitio, el investigador debe hacer el mayor esfuerzo para volver a contactar con el paciente (por ejemplo, ponerse en contacto con la familia del paciente o médico privado, revisar registros disponibles o bases de datos sanitarias), y determinar su estado de salud, que incluye al menos su estado vital. Los intentos por contactar con dichos pacientes deben ser documentados en la historia del paciente (por ejemplo, horas y fechas de contacto telefónico intentado, recibo de envío de una carta certificada).
- 35 El plan de análisis estadístico especificará cómo se considerarán estos pacientes que se perdieron para el seguimiento para sus criterios de valoración principales.
- 40 Los pacientes que se han retirado del estudio no pueden volver a ser aleatorizados (tratados) en el estudio. No deben reutilizarse sus números de inclusión y tratamiento.

9.4 OBLIGACIÓN DEL INVESTIGADOR CON RESPECTO AL INFORME DE SEGURIDAD

9.4.1 Definiciones de acontecimientos adversos

9.4.1.1 Acontecimiento adverso

- 50 Un **acontecimiento adverso** (AE) es cualquier manifestación médica no deseada en un paciente o paciente en investigación clínica administrado con un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene que tener una relación causal con este tratamiento.

9.4.1.2 Acontecimiento adverso grave

- 55 Un **acontecimiento adverso grave** (SAE) es cualquier manifestación médica no deseada que a cualquier dosis:

- Produce muerte, o
- Es potencialmente mortal, o

- 60 **Nota:** El término "potencialmente mortal" en la definición de "grave" se refiere a un acontecimiento en el que el paciente estuvo en riesgo de muerte en el momento del acontecimiento; no se refiere a un acontecimiento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si fuera más grave.

- Requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, o
- Produce invalidez/incapacidad persistente o significativa, o

- Es una anomalía congénita/defecto del nacimiento
- Es un acontecimiento médicamente importante

Debe ejercerse criterio médico y científico en la decisión de si el informe urgente es apropiado 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 paciente o pueden requerir intervención médica o quirúrgica (es decir, medidas específicas o tratamiento correctivo) para prevenir uno de los desenlaces enumerados en la definición anterior.

Nota: La siguiente lista de acontecimientos médicamente importantes pretende servir de pauta para determinar qué condición tiene que considerarse un acontecimiento médicamente importante. La lista no pretende ser exhaustiva:

- Tratamiento intensivo en una sala de urgencias o en casa para:
- Broncoespasmo alérgico
- Discrasias sanguíneas (es decir, agranulocitosis, anemia aplásica, aplasia de la médula ósea, mielodisplasia, pancitopenia, etc.),
- Convulsiones (convulsiones, epilepsia, crisis epiléptica, ausencia, etc.).
- Desarrollo de dependencia de fármacos o abuso de fármacos
- ALT >3 ULN + bilirrubina total >2 ULN o aumento de ALT asintomático >10 ULN
- Intento de suicidio o cualquier acontecimiento que sugiera suicidio
- Síncope, pérdida de consciencia (excepto si se documenta como consecuencia de la extracción de sangre)
- Erupciones cutáneas bullosas
- Cánceres diagnosticados durante el estudio o agravados durante el estudio (solo si se consideran poco usuales/significativos por los investigadores en estudios de oncología)
- Enfermedades neurodegenerativas crónicas (recientemente diagnosticadas) o agravadas durante el estudio (solo si se consideran poco usuales/significativas por los investigadores en los estudios que evalúan específicamente el efecto de un fármaco del estudio sobre estas enfermedades).

9.4.1.3 Acontecimiento adverso de especial interés

Un acontecimiento adverso de especial interés (AESI) es un AE (grave o no grave) de interés científico y médico específico para el producto o programa del patrocinador, para el que se requiere monitorización en curso y notificación inmediata por el investigador al patrocinador. Tales acontecimientos pueden requerir investigación adicional con el fin de caracterizar y entenderlos. Los AESI pueden añadirse o eliminarse durante un estudio por modificación del protocolo.

Todos los AESI se informarán al patrocinador en el mismo periodo de tiempo que los SAE, es decir, en el plazo de 24 horas como se detalla en la Sección 10.4.1.2.

Los AESI se enumeran a continuación:

- Aumento de ALT (véase el Apéndice B)
- Embarazo que se produce en una paciente que entra en el estudio, además de embarazo que se produce en una pareja femenina de un paciente masculino que entra en un estudio con IMP/NIMP;
 - El embarazo se registrará como un AESI en todos los casos.

- Se clasificará como un SAE solo si cumple uno de los criterios de gravedad (véase la Sección 9.4.1.2).
- En el caso de embarazo en una participante, el IMP debe interrumpirse.
- El seguimiento del embarazo en una participante o en una pareja femenina de un participante masculino es obligatorio hasta que se ha determinado el resultado.

- Sobredosis sintomática (grave o no grave) con IMP/NIMP

- Una sobredosis (accidental o intencionada) con la IMP/NIMP es un acontecimiento sospechado por el investigador o espontáneamente notificado por el paciente (no basado en el recuento sistémico de píldoras) y definido del siguiente modo:
 - Para la combinación de insulina glargina/lixisenatida: cualquier dosis correspondiente a una dosis de lixisenatida diaria superior a 40 µg (es decir, >80 U para la Pluma A, >120 U para la Pluma B).
 - Para insulina glargina: cualquier administración de dosis que, en opinión del investigador, basándose en el criterio clínico se considere significativamente superior a la dosis de insulina prescrita.
 - Una sobredosis con OAD (por ejemplo, metformina) se define como al menos dos veces la dosis prevista dentro del intervalo terapéutico previsto/planificado.

Las circunstancias de la sobredosis (es decir, accidental o intencionada) deben especificarse claramente literalmente y los síntomas, si los hay, entrarse en cuadernos de AE separados.

Nota:

La sobredosis asintomática con IMP no necesita notificación inmediata: la definición es la misma que se ha descrito anteriormente. La sobredosis asintomática debe informarse en la página de AE convencionales en el e-CRF.

9.4.1.4 Otros AE que requieren monitorización específica e información sobre e-CRF específicos

Los siguientes AE requieren monitorización específica y deben ser informados al completarse el e-CRF específico. Estos AE solo se clasificarán para informes urgentes cuando sean Graves (que cumplen los criterios de SAE).

- Sospecha de reacciones alérgicas (por favor, véase la Sección 9.6.3),
- Monitorización de pacientes con enzimas pancreáticas elevadas >2 ULN/sospecha de pancreatitis (por favor, véase la Sección 9.6.4),
- Acontecimientos cardiovasculares importantes (por favor, véase la Sección 9.6.5),
- Monitorización de pacientes con calcitonina elevada ≥ 20 pg/ml (por favor, véase la Sección 9.6.6).

9.4.2 Pautas generales para informar acontecimientos adversos

- Todos los AE, independientemente de la gravedad o relación con IMP/NIMP, que abarcan desde la firma del formulario de consentimiento informado hasta el final del estudio como se define por el protocolo para ese paciente, van a registrarse en la(s) página(s) correspondiente(s) o pantalla(s) del e-CRF.
 - Siempre que sea posible debe informarse el diagnóstico o síndrome individual en lugar de los síntomas. El investigador debe especificar la fecha de aparición, intensidad, acción tomada con respecto a IMP, tratamiento/terapia correctiva dada, investigaciones adicionales realizadas, desenlace, y su opinión en cuanto a si hay una posibilidad razonable de que el AE se produzca por la IMP o NIMP o por el (los) procedimiento(s) del estudio.
- Para la IMP (combinación de lixisenatida/insulina glargina), la evaluación de la relación causal es para el producto combinado.
- El investigador debe tomar medidas apropiadas para seguir todos los AE hasta que se complete la recuperación clínica y los resultados de laboratorio hayan vuelto a lo normal, o hasta que la progresión se haya estabilizado, o hasta la muerte, con el fin de garantizar la seguridad de los pacientes. Esto puede

implicar que las observaciones continuarán más allá de la última visita planificada por el protocolo, y que pueden solicitarse investigaciones adicionales por el equipo de monitorización como se indica por el patrocinador.

- 5 • Cuando el tratamiento se interrumpe prematuramente, las observaciones del paciente continuarán hasta el final del estudio como se define por el protocolo para ese paciente.
- Deben registrarse las anomalías de laboratorio, de constantes vitales o de ECG como AE solo si:
 - 10 - Son sintomáticas y/o
 - Requieren cualquier tratamiento correctivo o consulta, y/o
 - Conducen a la interrupción de IMP o modificación de la dosis, y/o
 - 15 - Cumplen un criterio de gravedad, y/o
 - Se definen como un AESI.

20 9.4.3 Instrucciones para informar acontecimientos adversos graves

En el caso de la manifestación de un SAE, el investigador debe inmediatamente:

- 25 • ENTRAR (en el plazo de 24 horas) la información relacionada con el SAE en las pantallas apropiadas del e-CRF; el sistema enviará automáticamente la notificación al equipo de monitorización después de la autorización del investigador dentro del e-CRF o después de un retraso convencional.
- ENVIAR (preferentemente por fax o e-mail) la fotocopia de todos los exámenes llevados a cabo y las fechas en las que se realizaron estos exámenes, al representante del equipo de monitorización cuyo nombre, número de fax y dirección de email aparece en el protocolo del ensayo clínico. Deberá tenerse cuidado de garantizar que se protege la identidad del paciente y los identificadores del paciente en el ensayo clínico se mencionan apropiadamente en cualquier copia del documento fuente proporcionado al patrocinador. Para resultados de laboratorio, incluir los intervalos normales de laboratorio.
- 30 • Todas las actualizaciones de datos adicionales deben registrarse en el e-CRF según convenga, y documentación adicional, además de información adicional (para datos de laboratorio, medicación concomitante, estado del paciente, ...) debe enviarse (por fax o e-mail) al equipo de monitorización en el plazo de 24 horas desde el conocimiento. Además, debe hacerse cualquier esfuerzo por documentar adicionalmente cada AE grave que sea mortal o potencialmente mortal en el plazo de la semana (7 días) siguiente a la notificación inicial.
- 35 • Está disponible un plan de apoyo y debe usarse (usando el proceso de CRF en papel) cuando el sistema de e-CRF no funcione (véase por favor el apéndice C).
- 40

45 Debe ser informado al equipo de monitorización cualquier SAE que llame la atención del investigador en cualquier momento después del final del estudio para el paciente y que considere que ha sido causado por la IMP con una posibilidad razonable.

50 9.4.4. Pautas para informar acontecimientos adversos de especial interés

Para AESI, el patrocinador debe ser informado inmediatamente (es decir, en el plazo de 24 horas), según las pautas de notificación de SAE descritas en la Sección 9.4.3, aún si no se cumple el criterio de gravedad, usando las páginas correspondientes del CRF (que van a enviarse) o pantallas en el e-CRF.

55 Las instrucciones para informar AE se resumen en la Tabla 3.

9.4.5 Pautas para el tratamiento de anomalías de laboratorio específicas

60 Los árboles de decisiones para el tratamiento de ciertas anomalías de laboratorio por Sanofi se proporcionan en el Apéndice B.

Las siguientes anomalías de laboratorio deben monitorizarse, documentarse y gestionarse según el diagrama de flujo relacionado en el Apéndice B del protocolo.

- 65 • Neutropenia

- Trombocitopenia
- Aumento en ALT
- Insuficiencia renal aguda
- Sospecha de rabdomiólisis

10 Tabla 3 - Resumen de las instrucciones de información de acontecimientos adversos

CATEGORÍA DE ACONTECIMIENTO	DEL PERIODO DE TIEMPO INFORMACIÓN	DE ACONTECIMIENTOS DE ESPECÍFICOS EN ESTA CATEGORÍA	COMPLECIÓN DE LOS CUADERNOS DE RECOGIDA DE DATOS		
			Cuaderno de AE	Cuaderno complementario seguridad	Otros de cuadernos específicos
Acontecimiento adverso (no SAE, no AESI)	Rutinario	Cualquier AE que no sea SAE o AESI	Sí	No	No
Acontecimiento adverso grave (no AESI o AESI)	Urgente (en el plazo de 24 horas)	Cualquier AE que cumpla el criterio de gravedad por la Sección 9.4.1.2	Sí	Sí	No
Acontecimiento adverso de especial interés (no SAE)	Urgente (en el plazo de 24 horas)	Embarazo de paciente/sujeto femenino	Sí	Sí	No
		Embarazo de la compañera femenina del paciente/sujeto masculino			
		Sobredosis sintomática con IMP/NIMP*	Sí	Sí	No
		Aumento en ALT	Sí	No	Sí
AE que requieren monitorización específica (no SAE)	Rutinario	Sospecha de reacciones alérgicas	Sí	No	Sí
		Elevada amilasa/lipasa >2 ULN	Sí	No	Sí
		Acontecimientos cardiovasculares importantes	Sí	No	Sí
		Elevada calcitonina ≥20 pg/ml	Sí	No	Sí
Anomalía de laboratorio, constantes vitales o de ECG, registrada como AE (no SAE, no AESI)	Rutinario	Neutropenia	Sí	No	No
		Trombocitopenia	Sí	No	No
		Insuficiencia renal aguda	Sí	No	No
		Sospecha de rabdomiólisis	Sí	No	No
		Otros (por ejemplo, que conducen a interrupción de IMP)	Sí	No	Sí/No

Pie de página: La hipoglucemia se informará en la página de acontecimientos de hipoglucemia dedicada. *: La sobredosis asintomática se informa en el cuaderno de AE y no se requiere notificación urgente.

9.5 OBLIGACIONES DEL PATROCINADOR

15 Durante el transcurso del estudio, el patrocinador informará de una manera urgente:

- Todos los AE que sean tanto inesperados como al menos razonablemente relacionados con la IMP (SUSAR), a las autoridades reguladoras, IEC/IRB según sea apropiado y a los investigadores.

- Todos los SAE que sean esperados y al menos razonablemente relacionados con la IMP a las autoridades reguladoras, según las reglamentaciones locales.

5 Cualquier otro AE no enumerado como acontecimiento esperado en el folleto del investigador (IB) del producto de combinación de lixisenatida/insulina glargina se considerará un acontecimiento inesperado.

En este estudio, algunos AE considerados relacionados con la condición subyacente (es decir, elevada glucosa en sangre) no se considerarán inesperados como se facilita en el folleto del investigador.

10 El patrocinador informará de todas las observaciones de seguridad hechas durante la realización del ensayo en el informe del estudio clínico (CSR).

9.6 INSTRUCCIONES DE SEGURIDAD

15 Las instrucciones de seguridad específicas del estudio se dan en esta sección.

9.6.1 Hipoglucemia sintomática

20 Los acontecimientos de hipoglucemia sintomática se clasificarán como sigue:

Hipoglucemia sintomática grave

25 La hipoglucemia sintomática grave es un acontecimiento que requiere la asistencia de otra persona para administrar activamente hidratos de carbono, glucagón, u otras acciones de reanimación. Estos episodios pueden asociarse a neuroglucopenia suficiente para inducir convulsiones, inconsciencia o coma. Las mediciones de glucosa en plasma pueden no estar disponibles durante un acontecimiento tal, pero la recuperación neurológica atribuible a la restauración de la glucosa en plasma a la normal se considera una prueba suficiente de que el acontecimiento estaba inducido por un baja concentración de glucosa en plasma.

30 La definición de hipoglucemia sintomática grave incluye todos los episodios en los que la alteración neurológica fue suficientemente grave para prevenir el autotratamiento y que así se creyó que ponía a los pacientes en riesgo de lesión a ellos mismos u otros.

35 Obsérvese que "requiere asistencia" significa que el paciente no podría ayudarse a sí mismo. El ayudar a un paciente por amabilidad, cuando no se requiere asistencia, no debe considerarse un incidente de "requiera asistencia".

La hipoglucemia sintomática grave se clasificará como un SAE solo si cumple los criterios de SAE. Todos los acontecimientos de convulsión, inconsciencia o coma deben informarse como SAE.

40

Hipoglucemia sintomática documentada

45 La hipoglucemia sintomática documentada es un acontecimiento durante el cual los síntomas de la hipoglucemia típicos van acompañados por una concentración de glucosa en plasma medida de ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l). Además, se analizarán los episodios de hipoglucemia con una glucosa en plasma de < 60 mg/dl (3,3 mmol/l).

Los síntomas clínicos que se consideran que resultan de un episodio hipoglucémico pueden incluir (pero no necesariamente se limitan a): sudoración elevada, nerviosismo, astenia, temblores, mareos, aumento del apetito, palpitaciones, cefalea, trastorno del sueño, confusión, convulsiones, inconsciencia y coma.

50

Hipoglucemia sintomática probable

55 La hipoglucemia sintomática probable es un acontecimiento durante el cual los síntomas de la hipoglucemia no van acompañados por una determinación de glucosa en plasma, pero se produjo supuestamente por una concentración de glucosa en plasma inferior a o igual a 70 mg/dl (3,9 mmol/l); los síntomas se trataron con hidrato de carbono oral sin una prueba de glucosa en plasma.

60 Se indicará a los pacientes que midan los niveles de glucosa en sangre pinchando el dedo antes de la administración de hidratos de carbono siempre que se sospeche hipoglucemia sintomática, a menos que las consideraciones de seguridad necesiten rescate inmediato de glucosa antes de la confirmación, y entonces debe realizarse una medición de glucosa tan pronto como sea seguro, con documentación diaria apropiada. Detalles sobre los episodios de hipoglucemia se capturarán en los diarios de los pacientes, y los pacientes se pondrán en contacto con los sitios tan pronto como sea posible tras los acontecimientos graves para revisar los detalles y decidir sobre cualquier medida necesaria que deba tomarse.

65

Los episodios de hipoglucemia sintomática se documentarán en la página de acontecimientos de hipoglucemia dedicada en el e-CRF. Los acontecimientos de hipoglucemia sintomáticos que cumplen los criterios de un SAE también se documentarán en cuadernos complementarios de AE y SAE en el e-CRF.

5 **9.6.2 Tolerabilidad local en el sitio de inyección**

En caso de que el investigador o el paciente reconozcan cualquier signo de intolerabilidad local en el sitio de inyección, esto debe registrarse en la página de AE convencional en el e-CRF.

10 **9.6.3 Reacción alérgica o similar a alérgica**

En caso de que paciente sufra una reacción alérgica o una reacción similar a alérgica, esto tiene que informarse como acontecimiento adverso y registrarse en el e-CRF en el cuaderno de AE específico para sospecha de acontecimiento alérgico. Se recoge información adicional en el cuaderno complementario de reacciones alérgicas específico. La reacción alérgica o posible reacción alérgica se adjudicará por el ARAC (Sección 5.4.2).

Prácticamente todos los síntomas enumerados en el cuaderno complementario de reacciones alérgicas son posibles reacciones adversas que pueden ser de naturaleza alérgica y pueden necesitar ser tratadas según el criterio médico, excluyendo otra etiología distinta de la alergia.

Algunas veces pueden producirse reacciones transitorias del sitio de inyección, de naturaleza irritante que no requieren intervención y son de significancia dudosa. No se consideraría que estas reacciones fueran reacciones alérgicas. Los acontecimientos adversos que obviamente no son de origen alérgico (por ejemplo, reacciones locales del sitio de inyección) no deben registrarse en el cuaderno complementario de reacciones alérgicas.

25 **9.6.4 Monitorización de pacientes con lipasa y/o amilasa elevada >2 ULN**

Se habían identificado posibles señales de seguridad para pancreatitis aguda en la experiencia posterior a la comercialización de otros agonistas del receptor de GLP-1. Por tanto, los pacientes reclutados en este estudio deben ser seguidos para cualquier sospecha de pancreatitis, por ejemplo, con síntomas y/o signos de molestia abdominal aguda o niveles anormales de enzimas pancreáticas. Las concentraciones de amilasa y lipasa en suero se monitorizan rutinariamente en la selección, nivel basal y periódicamente durante el periodo de tratamiento del estudio.

En presencia de signos clínicos y/o síntomas evocativos de pancreatitis, por ejemplo, dolor abdominal persistente, que puede radiar a la espalda, frecuentemente con características posicionales características, con posible manifestación de náuseas, vómitos, fiebre y leucocitosis, debe realizarse la medición adicional de amilasa y lipasa. Los signos clínicos y/o síntomas deben documentarse en los datos fuente.

40 **(1) Elevación de amilasa y/o lipasa >2 ULN sin signos clínicos y/o síntomas**

En cualquier caso en el que la amilasa y/o lipasa sean >2 ULN, debe volver a realizarse una prueba (evaluada centralmente en la medida de lo posible) del siguiente modo:

- 45 • Si el (los) valor(es) son >2 - 3 ULN: volver a probar en el plazo de 7 días,
- Si el (los) valor(es) son >3 ULN: volver a probar en el plazo de 48 horas,
- 50 • Si el (los) valor(es) siguen siendo >2 ULN tras volver a probar: los niveles de amilasa y/o lipasa deben volver a probarse semanalmente hasta que los valores sean <2 ULN.

En caso de tras volver a probar >2 ULN debe realizarse una evaluación gastroenterológica y obtención de imágenes (ultrasonidos y/o TAC o IRM con contraste, según convenga). Por favor, documentar en los datos fuente la ausencia de signos clínicos y/o síntomas (si se desarrollan signos clínicos y/o síntomas, por favor, véase (2) a continuación).

55 Va a usarse el mejor criterio clínico cuando se interpretan niveles elevados de amilasa y lipasa en suero en pacientes asintomáticos. En estos casos, el investigador puede considerar necesario la interrupción temporal de la IMP.

60 **(2) Elevación de amilasa y/o lipasa >2 ULN con signos clínicos y/o síntomas**

En presencia de signos clínicos y/o síntomas evocadores de pancreatitis (como se ha descrito anteriormente) asociados a amilasa y/o lipasa elevada, el tratamiento con la IMP debe ser inmediatamente interrumpido y al menos temporalmente pendiente de evaluación clínica adicional y confirmación diagnóstica.

Los signos clínicos y/o síntomas deben documentarse en los datos fuente. Tiene que obtenerse una determinación de laboratorio de amilasa y lipasa en el momento del acontecimiento y de nuevo en el plazo de 48 horas o antes como se indique clínicamente. Si el (los) valor(es) sigue(n) siendo >2 ULN, entonces los niveles de amilasa y/o lipasa deben volver a probarse como se describe en (1) anteriormente, o más frecuentemente si se indica clínicamente.

Debe realizarse una evaluación gastroenterológica y obtención de imágenes (ultrasonidos y/o TAC o IRM con contraste, según convenga). Si se confirma un diagnóstico de pancreatitis, la IMP no debe volver a iniciarse y debe interrumpirse permanentemente.

En ambos casos como se ha descrito anteriormente bajo (1) y (2), deben recogerse todas las documentaciones de laboratorio o clínicas. Si al volver a hacer la prueba se confirma que los valores de lipasa y/o amilasa son >2 ULN, el acontecimiento debe informarse en el e-CRF en el cuaderno de AE específico para "Lipasa y/o amilasa elevada >2 ULN" y los cuadernos específicos, usando literalmente de forma apropiada: por ejemplo, "amilasa y/o lipasa elevada" en caso de elevación de enzimas aisladas, "sospecha de pancreatitis" en presencia de signos clínicos evocadores de pancreatitis si el diagnóstico se sospecha, pero no puede confirmarse o excluirse, y "pancreatitis" si el diagnóstico se ha confirmado.

El PSAC revisará acontecimientos pancreáticos seleccionados, que incluyen pancreatitis, neoplasias pancreáticas y niveles anormales de amilasa o lipasa.

9.6.5 Acontecimientos cardiovasculares importantes

En caso de que un paciente sufra un acontecimiento cardiovascular importante, el investigador, además de informar el acontecimiento adverso en el cuaderno de AE específico para acontecimientos cardiovasculares, tiene que recoger más información detallada en cuadernos complementarios específicos. Los acontecimientos cardiovasculares importantes se adjudicarán por el CAC de una manera enmascarada como muy tarde antes del cierre de la base de datos. Por favor, véase también la Sección 5.4.3.

9.6.6 Tratamiento de pacientes con elevados valores de calcitonina

Durante el transcurso del estudio, si el valor de calcitonina se encuentra ≥ 20 pg/ml (5,9 pmol/l):

- Debe volver a realizarse una prueba por el laboratorio central en el plazo de 7 días. Además, debe recogerse sangre y enviarse al laboratorio central para la medición de: calcio, fósforo, gastrina, hormona estimulante de la tiroides (TSH) y anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO).
- Las documentaciones clínicas y de laboratorio enumeradas a continuación van a recogerse y registrarse en documentos fuente tan pronto como sea posible:
 - Posibles circunstancias de positivos falsos: estado de fumador, tratamientos inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol), enfermedades de la tiroides autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Grave), cáncer de tiroides diferenciado, hipercalcemia, hipergastrinemia, insuficiencia renal crónica (no en diálisis), otros tumores neuroendocrinos (cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoide intestinal), afecciones inflamatorias pulmonares agudas, o septicemia;
 - Antecedentes médicos personales y/o familiares específicos en relación con la tiroides u otras enfermedades endocrinas;
 - Examen físico específico (cuello, glándula tiroides).

Si al volver a hacer la prueba se confirma que el valor de calcitonina es ≥ 20 pg/ml:

- El acontecimiento debe informarse en el e-CRF en el cuaderno de AE específico y el cuaderno complementario específico para "calcitonina elevada ≥ 20 pg/ml" con toda la documentación clínica y de laboratorio apropiada.
- Debe realizarse una ecografía de la tiroides y el paciente puede enviarse a un especialista de la tiroides si lo considera necesario.
- El paciente debe continuar siendo seguido según el programa del protocolo (incluyendo mediciones de calcitonina planificadas). El cuaderno de AE específico "calcitonina elevada 20 pg/ml (5,9 pmol/l)" debe actualizarse con cualquier información nueva recogida durante el seguimiento.

- Si un valor de calcitonina ≥ 50 pg/ml (14,75 pmol/l) se encuentra en cualquier momento durante el seguimiento adicional, el paciente debe interrumpir permanentemente la IMP (véase la Sección 9.6.6) y enviarse a un especialista. En la medida de lo posible, debe recogerse sangre 1 a 2 semanas después de la interrupción de IMP y enviarse al laboratorio central para la medición de calcitonina.
- Si en cualquier momento durante el seguimiento un valor de calcitonina ≥ 20 pg/ml aumenta el 20 % o más entre 2 evaluaciones (mientras que permanece por debajo de 50 pg/ml), debe realizarse una medición repetida antes de lo programado en el protocolo, es decir, 1 mes después. Una vez estén disponibles los resultados debe iniciarse una discusión con el patrocinador sin demora para orientación adicional.

9.6.7 Monitorización de la función renal en caso de náuseas y vómitos prolongados y graves

En caso de náuseas y vómitos prolongados o graves, si se indica clínicamente, tiene que realizarse centralmente la medición de creatinina en suero. Si hay un aumento agudo de creatinina en suero, la metformina (si se toma) tiene que interrumpirse hasta que se resuelva la disfunción renal.

9.6.8 Seguimiento de anomalías de laboratorio

Árboles de decisiones para la gestión de ciertas anomalías de laboratorio se proporcionan en el Apéndice B.

9.7 MONITORIZACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Todos los acontecimientos se gestionarán e informarán en cumplimiento de todas las reglamentaciones aplicables, y se incluirán en el informe final del estudio clínico.

10 CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

10.1 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Los cálculos del tamaño de muestra se basan en el cambio de la variable de eficacia principal en HbA_{1c} desde el nivel basal hasta la semana 30, con las siguientes suposiciones:

- Una desviación estándar común del 1,1 %,
- Una diferencia media del 0,4 % entre la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida e insulina glargina en el cambio en HbA_{1c} desde el nivel basal hasta la semana 30,
- Una prueba de la t a un nivel de significancia bilateral del 5 % con al menos el 95 % de potencia.

Basándose en las suposiciones anteriores, se necesitan 350 pacientes por brazo para este estudio.

Los cálculos se hicieron usando nQuery Advisor 7.0.

10.2 DISPOSICIÓN DE PACIENTES

El número total de pacientes para cada una de las siguiente categorías se presentará en el CSR:

- Pacientes seleccionados: pacientes que han firmado el consentimiento informado,
- Pacientes de preinclusión: pacientes que tuvieron un registro de preinclusión en la base de datos de IVRS/IWRS,
- Pacientes aleatorizados: pacientes con un número de kit de tratamiento adjudicado y registrado en la base de datos de IVRS/IWRS, e independientemente de si se usó o no el kit de tratamiento.
- La población de seguridad (es decir, pacientes aleatorizados y tratados),
- La población con intención de tratar modificada (mITT) (como se define en la Sección 10.3.1.1 y se analiza como se ha aleatorizado),
- La población farmacocinética (FC) (como se define en la Sección 10.3.3),
- Se resumirán los estratos de aleatorización [HbA_{1c} en la visita 5 (<8 %, ≥ 8 %) y uso de metformina en la selección (Sí, No)] asignados por IVRS/IWRS. Se enumerará la discrepancia entre los estratos asignados

por IVRS/IWRS y la información informada en el cuaderno de recogida de datos electrónico (eCRF) para todos los pacientes aleatorizados,

- Pacientes que han completado el periodo de tratamiento de 30 semanas,
- Pacientes que interrumpieron la IMP durante el periodo de tratamiento de 30 semanas, y los motivos para la interrupción del tratamiento.

Para todas las categorías de pacientes, excepto para los pacientes seleccionados y de preinclusión, se calcularán porcentajes usando el número de pacientes aleatorizados como denominador para cada grupo de tratamiento.

Se proporcionará una lista de pacientes que interrumpieron prematuramente el tratamiento, junto con los motivos para la interrupción.

Se identificarán pacientes tratados pero no aleatorizados, pacientes aleatorizados pero no tratados y pacientes aleatorizados pero no tratados como aleatorizados y se describirán en listados separados. Solo los pacientes de la tercera categoría (aleatorizados y no tratados como aleatorizados) serán parte de los análisis de eficacia y de seguridad.

Para cualquier paciente aleatorizado más una vez, solo los datos asociados a la primera aleatorización se usarán en cualquier de población de análisis. La experiencia de seguridad asociada a cualquier aleatorización posterior se evaluará por separado.

La experiencia de seguridad de pacientes tratados y no aleatorizados se informará por separado, y estos pacientes no estarán en la población de seguridad.

10.3 POBLACIONES DE ANÁLISIS

10.3.1 Poblaciones de eficacia

El análisis de eficacia se basará en el brazo de tratamiento adjudicado por el IVRS/IWRS según el programa de aleatorización en la visita de aleatorización (como se ha aleatorizado), independientemente del brazo de tratamiento en realidad recibido.

10.3.1.1. Población con intención de tratar modificada

El análisis de eficacia se basará en la población con intención de tratar modificada (mITT), definida como todos los pacientes aleatorizados que reciben al menos una dosis de IMP sin ocultación y tienen tanto una evaluación basal como al menos una evaluación después del nivel basal de cualquier variable de eficacia principal o secundaria, independientemente del cumplimiento con el protocolo del estudio y los procedimientos. Los pacientes se analizarán para análisis de eficacia según el grupo de tratamiento al que se aleatorizan.

10.3.2 Población de seguridad

Los análisis de seguridad se basarán en la población de seguridad, definida como todos los pacientes aleatorizados que reciben al menos una dosis de IMP sin ocultación (independientemente de la cantidad de tratamiento administrada). Los pacientes se analizarán para análisis de seguridad según el tratamiento en realidad recibido.

Además:

- Los pacientes no aleatorizados, pero tratados, no serán parte de la población de seguridad, pero sus datos de seguridad se presentarán por separado.
- Los pacientes aleatorizados para los que no está claro si tomaron la medicación del estudio se incluirán en la población de seguridad como aleatorizados.
- Si un paciente se expone a tanto la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida como a insulina glargina, el paciente se analizará en el grupo de tratamiento (combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida o insulina glargina) en el que se trata más tiempo.
- Los pacientes se excluirán de la población de seguridad solo si hay evidencia documentada (es decir, todas las fechas de estudio registradas como que no tomó la medicación) de que los pacientes no han tomado la medicación del estudio.

10.3.3 Población farmacocinética

Para análisis farmacocinéticos (FC), la población FC se define como todos los pacientes aleatorizados y tratados que contribuyen con al menos un análisis en plasma válido de lixisenatida.

10.4 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Los datos continuos se resumirán por grupo de tratamiento usando el número de observaciones disponible (N), media, desviación estándar (SD), mínimo, mediana y máximo.

Los datos categóricos se resumirán por grupo de tratamiento usando cifra y porcentaje.

En general, la estadística descriptiva de los parámetros cuantitativos de eficacia y seguridad (resultado y cambio desde el nivel basal) por las visitas programadas se proporcionará en casos observados (OC), es decir, inclusión de solo pacientes que tienen evaluaciones disponibles en una visita específica.

10.4.1 Características demográficas y basales

El valor basal se define como el último valor disponible antes de la primera inyección de la especialidad farmacéutica en fase de investigación (IMP) sin ocultación. Los parámetros derivados se calcularán por el patrocinador.

Las **características demográficas** a resumir son:

- Edad (años) obtenida como: (Fecha de consentimiento informado - Fecha de nacimiento)/365,25,
- Categorías de edad (<50, ≥50 a <65, ≥65 a <75, ≥75 años de edad),
- Sexo (masculino, femenino),
- Raza (caucásico/blanco, negro, asiático/oriental, otra),
- Etnia (hispano, no hispano),
- HbA1c (%) en la visita 5 (semana -1),
- Estratos de aleatorización de HbA1c (<8, ≥8 %) en la visita 5 (semana -1),
- Estratos de aleatorización de uso de metformina (Sí, No) en la selección,
- IMC basal (kg/m²) obtenido como: (Peso en kg)/(Altura en metros) ,
- Categorías de IMC basal (<30, ≥30 kg/m²),
- País

Los antecedentes de diabetes incluyen

- Duración de la diabetes (años) obtenida como: (Fecha del consentimiento informado - Fecha del diagnóstico de diabetes + 1)/365,25,
- Edad en la aparición de la diabetes (años) obtenida como: (Fecha del diagnóstico de diabetes - Fecha de nacimiento + 1)/365,25,
- Duración del tratamiento con insulina basal (años) obtenida como: (Fecha de consentimiento informado - Fecha de la primera dosis de insulina basal + 1)/365,25,
- Dosis diaria promediada de insulina basal en la visita 2 (semana -6) y dosis diaria promediada de insulina glargina en la visita de aleatorización 6 (semana 0),
- Dosis diaria promediada de insulina basal en el plazo de los 3 días inmediatamente antes de la selección en la visita 2 (semana -6) y dosis diaria promediada de insulina glargina en el plazo de los 3 días inmediatamente antes de la aleatorización en la visita 6,
- Porcentaje de pacientes que usaron metformina en la selección,

- Duración del tratamiento con metformina (años) (para pacientes que usaron metformina en la selección) obtenida como: (Fecha de consentimiento informado - Fecha de la primera dosis de metformina + 1)/365,25,
- Dosis diaria de metformina (mg) en el nivel basal,
- Dosis diaria categorizada de metformina en el nivel basal (<1500, ≥1500 a <2500, ≥2500 a <3000, ≥3000 mg),
- Porcentaje de pacientes con número de uso de OAD en la selección (sin uso de OAD, uso de un OAD, uso de dos OAD),
- Porcentaje de pacientes con uso de OAD por clase (es decir, metformina, sulfonilurea, glinida, inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 o inhibidor de SGLT-2 solos, o en combinación de dos cualquiera de ellos),
- Duración del primer OAD (años) (para pacientes que usaron OAD en la selección) obtenida como: (Fecha del consentimiento informado - Fecha de la primera dosis de OAD + 1)/365,25,
- Duración del segundo OAD (años) (para pacientes que usaron OAD en la selección) obtenida como: (Fecha de consentimiento informado - Fecha de la primera dosis de OAD + 1)/365,25,
- Uso anterior de agonista del receptor de GLP-1 (Sí, No),
- Complicaciones microvasculares diabéticas basales (Sí, No) (es decir, retinopatía diabética, neuropatía diabética sensorial o motora, neuropatía diabética autónoma y nefropatía diabética que incluye las categorías de acontecimientos más recientes).
- Categorías de la relación de albúmina/creatinina basales (<30 µg/mg [Normal], ≥30 a <300 µg/mg [Microalbuminuria] y ≥300 µg/mg [Macroalbuminuria]),
- Eliminación de creatinina calculada en la selección (ml/min),
- Categorías de eliminación de creatinina calculada en la selección (<30 ml/min [Insuficiencia renal grave], ≥30 a <50 ml/min [Insuficiencia renal moderada], ≥50 a ≤80 ml/min [Insuficiencia renal leve] y >80 ml/min [Sin insuficiencia renal]).

Las variables de eficacia basal incluyen:

- HbA1c,
 - Durante la prueba de comida normalizada:
 - o glucosa en plasma posprandial a las 2 horas (PPG) y variación de la glucosa,
 - o PPG a los 30 minutos y 1 hora y la variación de la glucosa correspondiente.
- Nota: Variación de la glucosa en plasma a los 30 minutos, 1 hora o 2 horas = valor posprandial a los 30 minutos, 1 hora o 2 horas - valor obtenido 30 minutos antes de empezar la comida y antes de la administración de IMP si IMP se inyecta antes del desayuno)
- Glucosa en plasma autocontrolada de 7 puntos (promedio),
 - Peso corporal.
 - Glucosa en plasma en ayunas (por laboratorio central),

Los antecedentes médicos y los resultados médicos incluyen:

- Examen físico,
- Antecedentes médicos o quirúrgicos,
- Antecedentes médicos de acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares,

- Antecedentes médicos de alergias,
- Antecedentes de alergias de la familia del sujeto,
- 5 • Hábitos de consumo alcohol en el plazo de los últimos 12 meses,
- Tabaquismo.

10 Los antecedentes médicos y quirúrgicos se codificarán usando la versión del Diccionario medico de actividades reguladoras (MedDRA) actualmente a todos los efectos en Sanofi en el momento del cierre de la base de datos.

No se realizará prueba estadística para la diferencia entre grupos en las características demográficas y basales (incluyendo antecedentes médicos y datos de eficacia basales).

15 Las características demográficas y de enfermedad basales, variables de eficacia basales y los antecedentes médicos y los resultados médicos se resumirán con estadística descriptiva apropiada por grupo de tratamiento y en general. Las patologías asociadas a antecedentes médicos o quirúrgicos pasada se resumirán por SOC y HLT principales. Estos resúmenes se proporcionarán en pacientes aleatorizados.

20 **10.4.2 Medicaciones anteriores y concomitantes**

Todas las medicaciones se codificarán usando la versión del Diccionario de fármacos de la Organización Mundial de la Salud (WHO-DD) actualmente a todos los efectos en Sanofi en el momento de cierre de la base de datos.

25 Las medicaciones se clasificarán en los tres grupos siguientes:

- Medicaciones previas son aquellas que el paciente tomó antes de la primera inyección de IMP sin ocultación.
- 30 • Medicaciones concomitantes son aquellas que el paciente continuó o empezó con o después de la primera inyección de IMP sin ocultación hasta 3 días después de la última inyección de IMP.
- Medicaciones después del tratamiento durante el periodo de seguimiento son aquellas que el paciente continuó o empezó con o después de 4 días después de la última inyección de IMP sin ocultación.

35 Una medicación dada puede clasificarse en varios grupos. Las medicaciones se resumirán según el diccionario WHO-DD, considerando el primer dígito de la clase de ATC (categoría anatómica) y los tres primeros dígitos de la clase de ATC (categoría terapéutica). Se resumirán todos los códigos de ATC correspondientes a una medicación, los pacientes se contarán una vez en cada categoría de ATC (anatómica o terapéutica) asociada a la medicación, por tanto los pacientes pueden contarse varias veces para la misma medicación.

40 Los resúmenes de medicaciones previas, concomitantes y después del tratamiento se presentarán en pacientes aleatorizados para cada grupo de tratamiento (y en general para el resumen de medicaciones previas), usando cifras y porcentajes. No se realizará prueba estadística para la diferencia entre grupos.

45 **10.4.3 Grado de exposición al tratamiento del estudio y cumplimiento**

El grado de exposición al tratamiento del estudio y el cumplimiento se evaluarán y se resumirán por tratamiento actual recibido en la población de seguridad.

50 **10.4.3.1 Grado de exposición a la especialidad farmacéutica en fase de investigación**

El grado de exposición al tratamiento del estudio se evaluará por la duración de la exposición al tratamiento durante el estudio.

55 La duración de la exposición al tratamiento será el número total de días de administración de la especialidad farmacéutica en fase de investigación sin ocultación, independientemente de interrupciones intermitentes no planificadas. La duración de la exposición a IMP se calculará como:

60 $(\text{Fecha de la última inyección de IMP de etiqueta abierta} - \text{Fecha de la primera inyección de IMP de etiqueta abierta}) + 1.$

El número (%) de pacientes aleatorizados y expuestos a la IMP sin ocultación se presentará por periodos de tiempo específicos para cada grupo de tratamiento en la población de seguridad. Los periodos de tiempo de interés se agrupan del siguiente modo:

65

- 1 a 14 días,
- 15 a 28 días,
- 29 a 56 días,
- 57 a 84 días,
- 85 a 126 días,
- 127 a 168 días,
- 169 a 210 días,
- >210 días.

La estadística descriptiva de la duración de la exposición al tratamiento (número, media, DE, mínimo, mediana y máximo) y la exposición acumulada en paciente por año también se presentarán por grupo de tratamiento en la población de seguridad.

10.4.3.2 Cumplimiento

El cumplimiento global del tratamiento se define como el número real de días con cualquier inyección de IMP en comparación con el número de días planificado con inyección de IMP durante el periodo de tratamiento sin ocultación, hasta la interrupción del tratamiento. Se calcula según la siguiente fórmula:

$$\text{Tasa de cumplimiento (\%)} = \left[\frac{\text{Número total de días con al menos una inyección de IMP}}{\text{Número planificado de días con inyección de IMP}} \right] \times 100.$$

El cumplimiento del tratamiento se resumirá por grupo de tratamiento usando la media, DE, mediana e intervalo para la población de seguridad. Además, el porcentaje de pacientes que tienen <60 %, ≥60 a <80 %, ≥80 a ≤100 % y >100 % de cumplimiento se resumirán por grupo de tratamiento.

10.4.4 Análisis de criterios de valoración de la eficacia

El análisis de la eficacia se realizará en la población mITT usando la evaluación de eficacia obtenida durante el periodo durante el tratamiento (Sección 8.1 y Sección 8.2.1), a menos que se especifique de otro modo.

Para un paciente que va incluirse en un cambio desde el análisis inicial (punto final - nivel basal) o un análisis ajustado inicial de un criterio de valoración, el paciente debe tener una medida durante el tratamiento tanto basal como después de basal para ese criterio de valoración.

10.4.4.1 Análisis de criterio(s) de valoración de la eficacia principal(es)

Las pruebas estadísticas serán pruebas bilaterales a un nivel nominal del 5 % de significancia.

El criterio de valoración principal, cambio en HbA1c desde el nivel basal hasta la semana 30, se analizará usando un modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM) en el marco de perdidos al azar. El modelo MMRM incluirá el grupo de tratamiento (combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida o insulina glargina), estratos de aleatorización de HbA1c (<8, ≥8 %) en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina (Sí, No) en la selección, visita (semana 8, semana 12, semana 24 y semana 30), interacción del tratamiento por visita y país como efectos fijos, y la interacción del valor por visita de HbA1c inicial como covariable. El cambio medio ajustado en HbA1c desde el nivel basal hasta la semana 30 para cada grupo de tratamiento se estimará en el marco de este modelo, además de la diferencia entre los grupos y el IC del 95 % para la media ajustada.

El modelo MMRM se ejecutará usando el procedimiento MIXED de SAS® (Versión 9.2 o superior) (PROC MIXED) con una matriz de correlación no estructurada para modelar los errores dentro de los pacientes. Los parámetros se estimarán usando el método de probabilidad máxima restringida con el algoritmo de Newton-Raphson. El grado de libertad del denominador se estimará usando la aproximación de Kenward-Roger ajustando valores de las visitas programadas después de la aleatorización en el periodo durante el tratamiento.

El análisis principal se realizará usando la población mITT y que incluye todas las mediciones de HbA1c programadas recogidas durante el periodo durante el tratamiento.

Análisis de sensibilidad

Se realizarán los siguientes análisis de sensibilidad para el criterio de valoración principal.

Con el fin de evaluar el impacto de la terapia de rescate, se realizará un análisis de sensibilidad en un modelo de multinivel con pendientes aleatorias y ordenadas en el origen, usando todos los datos de HbA_{1c} recogidos hasta el cese del tratamiento más 14 días (incluyendo los datos recogidos después de la introducción de terapia de rescate). Se usará un modelo multinivel con pendientes aleatorias y ordenadas en el origen para ajustar el efecto de la medicación de rescate sobre el cambio desde el nivel basal en HbA_{1c}. Este modelo incluirá tratamiento (combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida o insulina glargina), estratos de aleatorización de HbA_{1c} (<8, ≥8 %) en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina (Sí, No) en la selección, visita (semana 8, semana 12, semana 24 y semana 30), interacción del tratamiento por visita, país como factores de efecto fijo, e interacción de HbA_{1c} inicial por visita, y el número de días gastados con medicaciones de rescate como covariables. El modelo multinivel se implementará mediante PROC MIXED. Los parámetros se estimarán usando el método de probabilidad máxima restringida con el algoritmo de Newton-Raphson. Los grados de libertad del denominador se estimarán usando la aproximación de Kenward-Roger ajustando valores de todas las visitas después de la aleatorización en el periodo durante el tratamiento.

Se realizará un análisis de covarianza (ANCOVA) con los datos no disponibles atribuidos por la última observación considerada (LOCF) en la variable de eficacia principal. Cada última medición de HbA_{1c} durante el tratamiento después del nivel basal disponible del paciente (antes de tomar la medicación de rescate en el caso de terapia de rescate) se modelará con grupos de tratamiento (combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida o insulina glargina), estratos de aleatorización de HbA_{1c} (<8, ≥8 %) en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina (Sí, No) en la selección y país como efectos fijos y usando el valor de HbA_{1c} inicial como covariable. Se proporcionarán estimaciones medias ajustadas por tratamiento y la diferencia de estas estimaciones (combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida frente a la insulina glargina), además de los intervalos de confianza del 95 % (IC) de las diferencias y el valor de p.

También se realizará un análisis de sensibilidad en los pacientes que completan las 30 semanas en la población mITT (es decir, todos los pacientes mITT que completaron el periodo de tratamiento sin ocultación de 30 semanas y no empezaron ninguna terapia de rescate antes del final del periodo de tratamiento de 30 semanas) usando los valores de la semana 30 observados y el mismo modelo MMRM como se describe en el análisis principal anteriormente.

Evaluación del efecto del tratamiento por subgrupo

Se realizarán análisis en el criterio de valoración principal para resumir los efectos del tratamiento a través de subgrupos definidos por los siguientes factores iniciales o de selección:

- Raza,
- Etnia (hispano, no hispano),
- Grupo de edad (<50, ≥50 a <65, ≥65 años de edad),
- Sexo,
- Nivel de IMC basal (<30, ≥30 kg/m²),
- HbA_{1c} inicial (<8, ≥8 %),
- Uso de metformina (Sí, No) en la selección,
- País,
- Número de uso de OAD en la selección (sin uso de OAD, uso de un OAD, uso de dos OAD).

Se estimarán los efectos del tratamiento a través de los subgrupos definidos para cada uno de estos factores para el cambio desde el nivel basal hasta la semana 30 en HbA_{1c} en la población mITT, excluyendo las evaluaciones hechas después de la introducción de una medicación de rescate, y usando el enfoque MMRM con el grupo de tratamiento (combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida o insulina glargina), estratos de aleatorización de HbA_{1c} (<8, ≥8 %) en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina (Sí, No) en la visita de selección, factor de subgrupo, tratamiento por visita, factor de tratamiento por subgrupo, factor de visita por subgrupo, factor de tratamiento por visita por subgrupo y país como efectos fijos y usando la interacción

del valor por visita de HbA1c inicial como covariable. Se proporcionarán estimaciones ajustadas de diferencias medias de tratamiento (la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida frente a la insulina glargina sola y frente a la lixisenatida sola) con errores estándar e intervalos de confianza del 95 % según convenga a través de los subgrupos.

5 En caso de que el factor de subgrupo sea idéntico o similar a un factor de estrato de aleatorización (por ejemplo, categoría de HbA1c inicial o uso de metformina), solo el factor de subgrupo se incluirá en el modelo con el fin de evitar el problema de colinealidad en el análisis.

10 También se usará un modelo MMRM similar para estimar el efecto del tratamiento dentro del grupo para el cambio desde el nivel basal hasta la semana 30 en HbA1c para los siguientes subgrupos:

- Estado de anticuerpos anti-lixisenatida (positivo, negativo) al final del tratamiento de 30 semanas,
- Estado de anticuerpos anti-insulina glargina (positivo, negativo) al final del tratamiento de 30 semanas,
- Concentración de anticuerpos anti-lixisenatida al final del tratamiento de 30 semanas: < límite inferior de cuantificación (LLOQ), ≥LLOQ a 100, >100 nmol/l.

20 Las medias ajustadas para cada grupo de tratamiento se proporcionarán a través de los subgrupos según convenga, además de los errores estándar asociados y los intervalos de confianza del 95 %.

El cambio de HbA1c desde el nivel basal con el tiempo por visita se evaluará por estadística descriptiva (media, desviación estándar, mediana e intervalos).

25 **10.4.4.2 Análisis de criterios de valoración de la eficacia secundarios**

Se proporcionará estadística descriptiva (número, media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo) por tratamiento para todas las variables secundarias continuas en las visitas programadas.

30 Excepto para la PPG y la variación de la glucosa a los 30 minutos, a 1 hora, a las 2 horas, todos los criterios de valoración de la eficacia secundarios continuos en la semana 30 definidos en la Sección 8.2.1 se analizarán usando el mismo enfoque de MMRM que se describe en la Sección 10.4.4.1 para comparar la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con insulina glargina. Este modelo incluirá términos de efecto fijo que incluyen grupo de tratamiento (combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida o insulina glargina), estratos de aleatorización de HbA1c (<8, ≥8 %) en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina (Sí, No) en la selección, visita programada, interacción del tratamiento por visita y país, y la covariable interacción del valor basal por visita (excepto para dosis de insulina glargina en la semana 30, para la que el modelo MMRM no se ajustará al valor basal). Se proporcionará medias y medias ajustadas de cada grupo de tratamiento, además de media ajustada e IC del 95 % bilateral asociado de las diferencias entre grupos de tratamiento. Las pruebas estadísticas para las diferencias entre grupos serán bilaterales al nivel de alfa de 0,05. Los análisis incluyen todas las mediciones programadas recogidas durante el periodo durante el tratamiento.

45 Se analizarán PPG y la variación de la glucosa a los treinta minutos, a 1 hora, a las 2 horas, para los que solo está programada una evaluación durante el tratamiento, usando el ANCOVA similar con los datos no disponibles atribuidos por LOCF como se describe en la Sección 10.4.4.1 para comparar la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con insulina glargina. Este modelo incluirá términos de efecto fijo que incluyen grupos de tratamiento, estratos de aleatorización de HbA1c (<8, ≥8 %) en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina (Sí, No) en la selección y país, y una covariable usando el valor basal correspondiente. Se proporcionarán las medias y medias ajustadas de cada grupo de tratamiento, además de la media ajustada y el IC del 95 % bilateral asociado de la diferencia entre grupos de tratamiento. En caso de interrupción del fármaco del estudio antes de la semana 30, se evaluarán PPG y la variación de la glucosa a los 30 minutos, a 1 hora, a las 2 horas en el momento de la interrupción. Se usará el procedimiento LOCF tomando esta última medición durante el tratamiento después del nivel basal disponible (antes de tomar la medicación de rescate en caso de terapia de rescate) como el valor en la semana 30.

60 Todos los criterios de valoración de la eficacia secundarios categóricos definidos en la Sección 8.2.1 se analizarán usando un método de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado en estratos de aleatorización de HbA1c (<8, ≥8 %) en la visita 5 (semana -1) y estratos de aleatorización de uso de metformina (Sí, No) en la selección. Se proporcionará la proporción en cada grupo de tratamiento, además de la diferencia de proporciones entre grupos con IC del 95 % bilateral asociado. Para respondedores de HbA1c en la semana 30 (≤6,5 %, <7 % respectivamente), los pacientes que no tuvieron evaluaciones en la semana 30 durante el periodo durante el tratamiento se tratarán como fallos (no respondedores) en el análisis, que incluyen aquellos que interrumpen el tratamiento del estudio antes de la semana 30, empiezan medicación de rescate antes de la semana 30, o no tienen evaluaciones durante el tratamiento en absoluto en la población mITT. Para cada criterio de valoración compuesto categórico, un paciente

se tratará como un respondedor solo si el criterio se cumple para cada componente del criterio de valoración compuesto.

10.4.4.3 Consideraciones de multiplicidad (a determinar)

Para controlar el error de tipo I, se aplicará un procedimiento de prueba reductor.

Para la variable principal (cambio desde el nivel basal hasta la semana 30 en HbA1c), no se necesita ajuste de multiplicidad para controlar el error de tipo I ya que solo se realizará una comparación de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida frente a la insulina glargina.

Si la variable principal es estadísticamente significativa al nivel del 5 %, se realizará un procedimiento de prueba jerárquico para probar las siguientes variables de eficacia secundarias en el siguiente orden de prioridad. La prueba se detendrá cuando se encuentre que un criterio de valoración no es estadísticamente significativo al nivel del 5 %:

1. Cambio en la variación de la glucosa en sangre a las 2 horas durante la prueba de comida normalizada desde el nivel basal hasta la semana 30,
2. Cambio en el peso corporal desde el nivel basal hasta la semana 30,
3. Cambio en el promedio diario de la SMPG de 7 puntos desde el nivel basal hasta la semana 30,
4. Porcentaje de pacientes que alcanzan HbA1c <7 % sin aumento de peso corporal en la semana 30,
5. Cambio en la dosis diaria de insulina glargina desde el nivel basal hasta la semana 30,

El ajuste de multiplicidad no se realizará en las variables de eficacia secundarias que no están incluidas en la lista anterior.

10.4.5 Análisis de datos de seguridad

El resumen de los resultados de seguridad se presentará por grupo de tratamiento.

Todos los análisis de seguridad se realizarán en la población de seguridad como se define en la Sección 10.3.2 usando las siguientes reglas comunes:

El valor basal se define generalmente como el último valor disponible antes de la aleatorización.

Se aplicarán las siguiente definiciones a parámetros de laboratorio y constantes vitales.

- Los valores de anomalías posiblemente clínicamente significativas (PCSA) para pruebas de laboratorio clínico y constantes vitales se definen como valores anormales considerados médicamente importantes por el departamento de farmacovigilancia y epidemiología global del patrocinador y en efecto en el momento de la autorización del SAP final. No se analizarán los criterios de PCSA para parámetros no citados en el protocolo como parámetros de seguridad.
- Los criterios de PCSA determinarán qué pacientes tuvieron al menos 1 PCSA durante el periodo durante el tratamiento, teniendo en cuenta todas las evaluaciones realizadas durante el periodo durante el tratamiento, que incluyen evaluaciones no programadas o repetidas. El número de todos aquellos pacientes será el numerador para el porcentaje de PCSA durante el tratamiento.

El "periodo de observación" definido en la Sección 8.2.2 es aplicable para la clasificación de AE, determinación de valores de PCSA durante el tratamiento y el último valor durante el tratamiento para los parámetros de laboratorio, constantes vitales y ECG.

10.4.5.1 Análisis de hipoglucemia sintomática

El número (%) de pacientes y la tasa en años-paciente (2 tipos: el número de pacientes con acontecimientos o el número total de acontecimientos por 100 años-paciente) de cada tipo de hipoglucemia sintomática (hipoglucemia sintomática grave, documentada y probable) se resumirán por grupo de tratamiento. También se evaluarán el patrón de manifestación de hipoglucemia sintomática con el tiempo, según convenga.

Además del umbral de menos de o igual a 70 mg/dl (3,9 mmol/l) (por favor, véase la Sección 9.6.1), se analizarán por separado episodios de hipoglucemia sintomática con una glucosa en plasma de <60 mg/dl (3,3 mmol/l).

10.4.5.2 Análisis de acontecimientos adversos

Los **AE antes del tratamiento** son AE que se desarrollaron o empeoraron o se agravaron durante el periodo de pretratamiento.

Los **AE durante el tratamiento** (TEAE) son AE que se desarrollaron o empeoraron (según opinión del investigador) o se agravaron durante el periodo durante el tratamiento.

Los **AE después del tratamiento** son AE que se desarrollaron o empeoraron o se agravaron durante el periodo después del tratamiento.

El objetivo principal de informar AE en el CSR serán los TEAE. Los AE antes y después del tratamiento se describirán por separado.

Todos los acontecimientos adversos

Se presentarán tablas de incidencia de acontecimientos adversos por clase de órganos y sistemas (SOC) (clasificados por orden internacionalmente acordado), término de grupo de alto nivel (HLGT), término de alto nivel (HLT) y término preferido (PT) clasificados en orden alfabético para cada grupo de tratamiento, el número (n) y porcentaje (%) de pacientes que sufren un AE. Múltiples apariciones del mismo acontecimiento en el mismo paciente se contarán solo una vez en las tablas dentro de un fase de tratamiento. El denominador para el cálculo de porcentajes es la población de seguridad dentro de cada grupo de tratamiento.

Los resúmenes de todos los TEAE en cada grupo de tratamiento incluirán:

- La visión general de AE, resumiendo el número (%) de pacientes con cualquier
 - TEAE,
 - TEAE grave,
 - TEAE que conduce a muerte,
 - TEAE que conduce a interrupción permanente del tratamiento.
- El número (n) y porcentaje (%) de pacientes con al menos un TEAE por SOC principal, HLGT, HLT y PT,
- Resumen de TEAE por gravedad máxima (grave, moderado, leve), presentado por SOC principal y PT,
- Resumen de TEAE posiblemente relacionados con IMP sin ocultación, presentado por SOC principal, HLGT, HLT y PT.

Se proporcionará un listado detallado de resúmenes de TEAE en el plan de análisis estadístico.

Muerte y acontecimientos adversos graves

La muerte y los SAE durante el tratamiento se resumirán y presentarán como número y porcentaje de pacientes en cada grupo de tratamiento.

Se generarán los siguientes resúmenes de muertes:

- Número (%) de pacientes que murieron por periodo de estudio (TEAE, durante el estudio) resumido en la población de seguridad por tratamiento recibido
- Muerte en pacientes no aleatorizados o aleatorizados y pacientes no tratados
- TEAE que conduce a muerte (muerte como desenlace en la página del e-CRF de AE como se informa por el investigador) por SOC principal, HLGT, HLT y PT que muestran el número (%) de pacientes clasificados por orden internacionalmente acordado de SOC y orden alfabético de HLGT, HLT y PT.

Acontecimientos adversos que conducen a interrupción permanente del tratamiento

Los TEAE que conducen a interrupción permanente del tratamiento se resumirán y se presentarán como el número y porcentaje de pacientes en cada grupo de tratamiento.

Tolerabilidad local en el sitio de inyección

Los AE relacionados con la intolerabilidad local en el sitio de inyección se identificarán buscando el término "sitio de inyección" en cualquiera de los PT codificados de los términos informados por el investigador o los PT codificados de los términos de diagnóstico de ARAC. El número (%) de pacientes con acontecimientos relacionados se resumirán por grupo de tratamiento.

Reacciones alérgicas

El número (%) de pacientes con acontecimientos adjudicados como reacciones alérgicas por ARAC y con acontecimientos adjudicados por ARAC como posiblemente relacionados con la IMP se resumirán por grupo de tratamiento. Se enumerarán todos los acontecimientos alérgicos informados por los investigadores en el cuaderno de AE para sospecha de acontecimiento alérgico y sus cuadernos complementarios asociados (confirmados o no confirmados por ARAC).

Aumento de enzimas pancreáticas >2 veces ULN

El número (%) de pacientes con acontecimientos informados en el cuaderno de AE para lipasa y/o amilasa elevada >2 veces ULN y sus cuadernos complementarios asociados se resumirán por PT para cada grupo de tratamiento.

Acontecimientos cardiovasculares importantes

Los acontecimientos cardiovasculares importantes positivamente adjudicados y confirmados por el CAC no se resumirán en el CSR. Todos los acontecimientos informados por los investigadores en los cuadernos de AE para acontecimientos cardiovasculares y los cuadernos complementarios asociados (confirmados o no confirmados por CAC) se enumerarán junto con el desenlace de la adjudicación.

Elevados valores de calcitonina

El número (%) de pacientes con acontecimientos informados en el cuaderno de AE para calcitonina elevada ≥ 20 pg/ml y sus cuadernos complementarios asociados se resumirán por PT para cada grupo de tratamiento.

Aumento de ALT

El número (%) de pacientes con acontecimientos informados en el cuaderno de AE para aumento de ALT y sus cuadernos complementarios asociados se resumirán por PT para cada grupo de tratamiento.

10.4.5.3. Análisis de variables de laboratorio

El número y porcentaje de pacientes con PCSA en cualquier evaluación durante el periodo durante el tratamiento se resumirán para cada prueba de laboratorio clínico dentro de cada grupo de tratamiento. Los resúmenes incluirán pacientes en la población de seguridad en los que se han realizado al menos una prueba de laboratorio durante el periodo durante el tratamiento y, si se requiere por la definición de la anomalía, con un valor basal disponible e intervalos normales de laboratorio disponibles.

Se usará estadística descriptiva para resumir los resultados de laboratorio y los cambios desde el nivel basal por visita y para el último valor durante el tratamiento dentro de cada grupo de tratamiento.

Pueden usarse tablas de cambios y otros métodos tabulares y gráficas para presentar los resultados para pruebas de laboratorio de interés.

Se proporcionarán listados con marcas que indican los valores de intervalo fuera de laboratorio, además de los valores de PCSA.

Lesión hepática inducida por el fármaco

Se usan pruebas de función hepática, concretamente AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina total, para evaluar la posible toxicidad hepática inducida por el fármaco. La proporción de pacientes con valores de PCSA en cualquier visita después del nivel basal también se presentará por grupo de tratamiento para cada parámetro. La proporción de pacientes con valores de PCSA en cualquier visita después del nivel basal también se presentará por duración de la exposición para cada grupo de tratamiento solo si es necesario un resumen tabulado.

Se proporcionará un listado de posibles casos de la ley de Hy identificados por grupo de tratamiento (por ejemplo, pacientes con cualquier ALT elevada >3 x ULN, y asociados a un aumento en la bilirrubina total ≥ 2 x ULN) con TEAE relacionados con el hígado, ALT, AST, ALP, bilirrubina total y los siguientes parámetros complementarios, si están

disponibles: bilirrubina conjugada y tiempo de protrombina / INR, creatina fosfocinasa, creatinina en suero, hemograma completo, anticuerpos inmunoglobina M (IgM) para el virus de la hepatitis A, anticuerpos IgM para el antígeno del núcleo de la hepatitis B, anticuerpos para el virus de la hepatitis C y ácido ribonucleico de la hepatitis C, anticuerpos IgM para citomegalovirus, y anticuerpos IgM para el virus de la hepatitis E, auto-anticuerpos: anti-nucleares, anti-ácidos desoxirribonucleico, anti-músculo liso, virus de Epstein-Barr, virus del herpes y anti-hígado/microsomas de riñón.

10.4.5.4. Análisis de variables de las constantes vitales

Se resumirán el número y porcentaje de pacientes con PCSA en cualquier evaluación durante el periodo durante el tratamiento para cada parámetro de las constantes vitales dentro de cada grupo de tratamiento. Los resúmenes incluirán pacientes en la población de seguridad que tienen al menos un parámetro que va a analizarse durante el periodo durante el tratamiento. Cuando la definición de PCSA implica el cambio del valor basal, los pacientes también necesitan tener un valor basal que incluir en los resúmenes.

Se usará estadística descriptiva para resumir los resultados y los cambios desde el nivel basal por visita y para el último valor durante el tratamiento dentro de cada grupo de tratamiento.

Pueden usarse métodos tabulados y gráficas para presentar los resultados para parámetros de interés.

Se proporcionarán listados con marcas que indican los valores de PCSA.

10.4.5.5 Análisis del estado de ECG de 12 derivaciones

Se proporcionará una tabla de cambios para presentar el estado durante el tratamiento del ECG según el estado inicial dentro de cada grupo de tratamiento

10.4.5.6 Análisis de variables de anticuerpos anti-fármaco

Se realizarán análisis de variables de anticuerpos en la población de seguridad (es decir, en pacientes de ambos grupos de tratamiento para el anticuerpo anti-insulina glargina; en pacientes del grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida solo para anticuerpo anti-lixisenatida).

El número y porcentaje de pacientes por estado de anticuerpos se enumerarán y se resumirán por grupo de tratamiento y visita, además del porcentaje de conversión del estado negativo a positivo desde el nivel basal hasta la semana 30. Para anticuerpos anti-insulina, el número y porcentaje de pacientes con reactividad cruzada a la insulina humana también se resumirán por grupo de tratamiento y visita en pacientes positivos para anti-insulina glargina.

Los niveles de anticuerpos (título o concentración), además de los cambios en porcentaje respectivos desde el nivel basal para anticuerpos anti-insulina glargina, se enumerarán y resumirán por grupo de tratamiento y visita usando estadística descriptiva por N, media geométrica, coeficiente de variación, mediana, mínimo y máximo.

10.4.6 Análisis de variables farmacocinéticas

Se enumerarán y resumirán las concentraciones plasmáticas de lixisenatida (total y activa) de pacientes en el grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida por visita y ventana de tiempo y por estado de anticuerpos anti-lixisenatida en la población FC, usando estadística descriptiva por N, media geométrica, coeficiente de variación, mediana, mínimo y máximo.

Podría seguirse el modelado de la población FC para fin exploratorio.

10.4.7 Análisis de variables de resultados comunicados por el paciente

El análisis de TRIM-D, EQ-5D y IWQoL-Lite se realizará en la población mITT.

Se analizará el cambio en todas las puntuaciones de PRO calculadas (globales y para cada dominio de los diferentes cuestionarios) desde el nivel basal hasta el punto final usando un modelo MMRM similar al del criterio de valoración principal.

Se presentará estadística descriptiva (media, mediana, desviación estándar e intervalo) para valores absolutos y para cambios desde el nivel basal por grupo de tratamiento por visita para cada puntuación (global y para cada dominio de cada cuestionario), además de para cada punto.

Además, las respuestas de cada punto de EQ-5D se presentarán por visita para cada grupo de tratamiento. Las tablas contendrán información sobre la frecuencia y proporción de la población que informa nivel 1 (sin problemas), nivel 2 (algunos problemas) y nivel 3 (problemas extremos) por punto, por grupo de tratamiento y por visita.

El análisis de las escalas de evaluación de la eficacia del tratamiento global clasificada por el paciente y clasificada por el médico se realizará en la población mITT. También se presentarán estadística descriptiva (media, mediana, desviación estándar e intervalo) para las escalas de evaluación global clasificada por el paciente y por el médico por grupo de tratamiento al final del estudio.

10.5 ANÁLISIS PROVISIONAL

No se planea análisis provisional formal para la eficacia para este estudio. El estudio no se terminará antes por eficacia excelente.

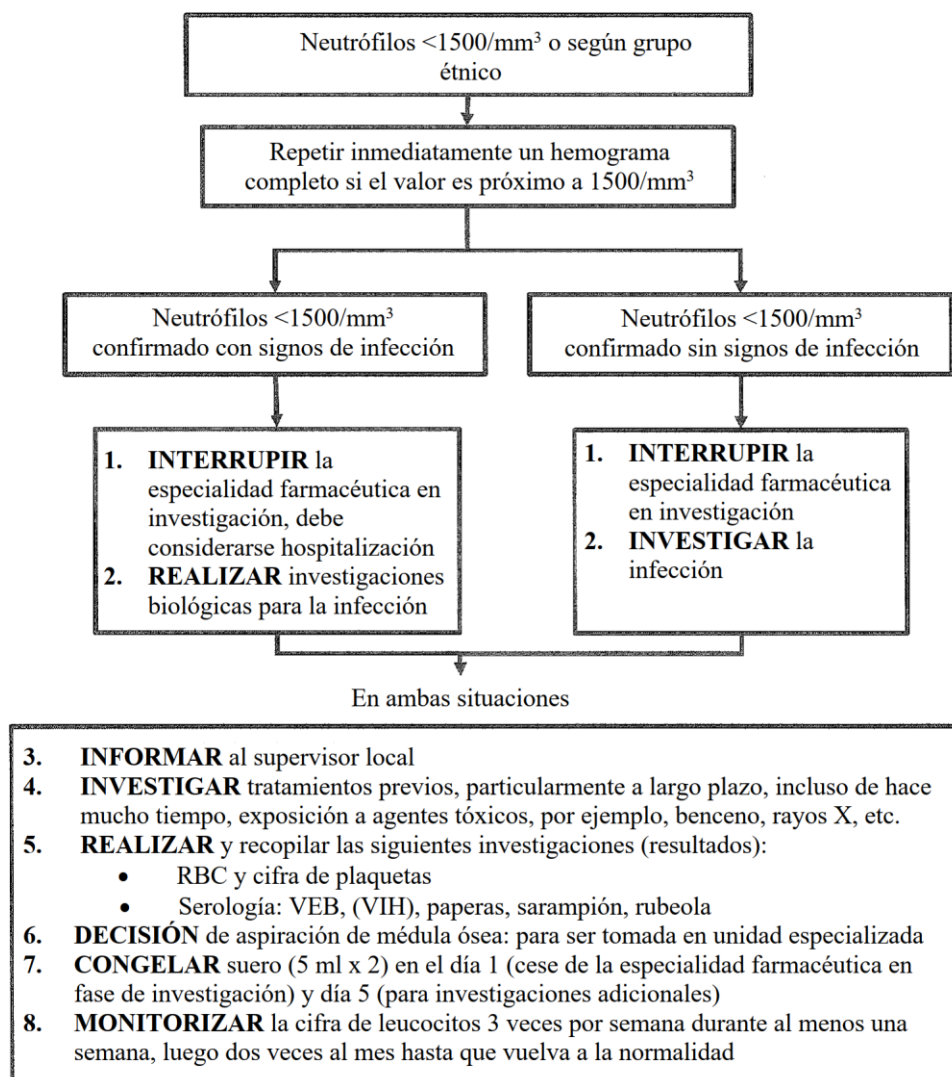
Un Comité de monitorización de datos (DMC) independiente monitorizará y evaluará la seguridad de pacientes de este ensayo mediante revisión periódica de los datos de seguridad acumulados proporcionados por un grupo estadístico independiente. Se proporcionan detalles relacionados en documentos separados (diagrama de DMC y plan de análisis estadístico de DMC).

11 APÉNDICES

Apéndice A Cálculo de la eliminación de creatinina por Cockcroft y Gault

Nombre del cálculo	Eliminación de creatinina	
	Unidades	Sitios decimales
Convencional: Masculino: $[(140 - \text{edad}) \times (\text{peso (kg)})] / [(72 \times \text{creatinina en suero (mg/dl)})]$ Femenino: $[0,85 \times (140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}] / [72 \times \text{creatinina en suero (mg/dl)}]$	ml/min	0
SI: Masculino: $[(140 - \text{edad}) \times (\text{peso (kg)})] / [(72 \times \text{creatinina en suero (umol/l)}) \times 0,6786]$ Femenino: $[0,85 \times (140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}] / [72 \times \text{creatinina en suero (umol/l)} \times 0,6786]$	ml/s	2

Apéndice B Orientación general para el seguimiento de anomalías de laboratorio por Sanofi

NEUTROPENIA**Nota:**

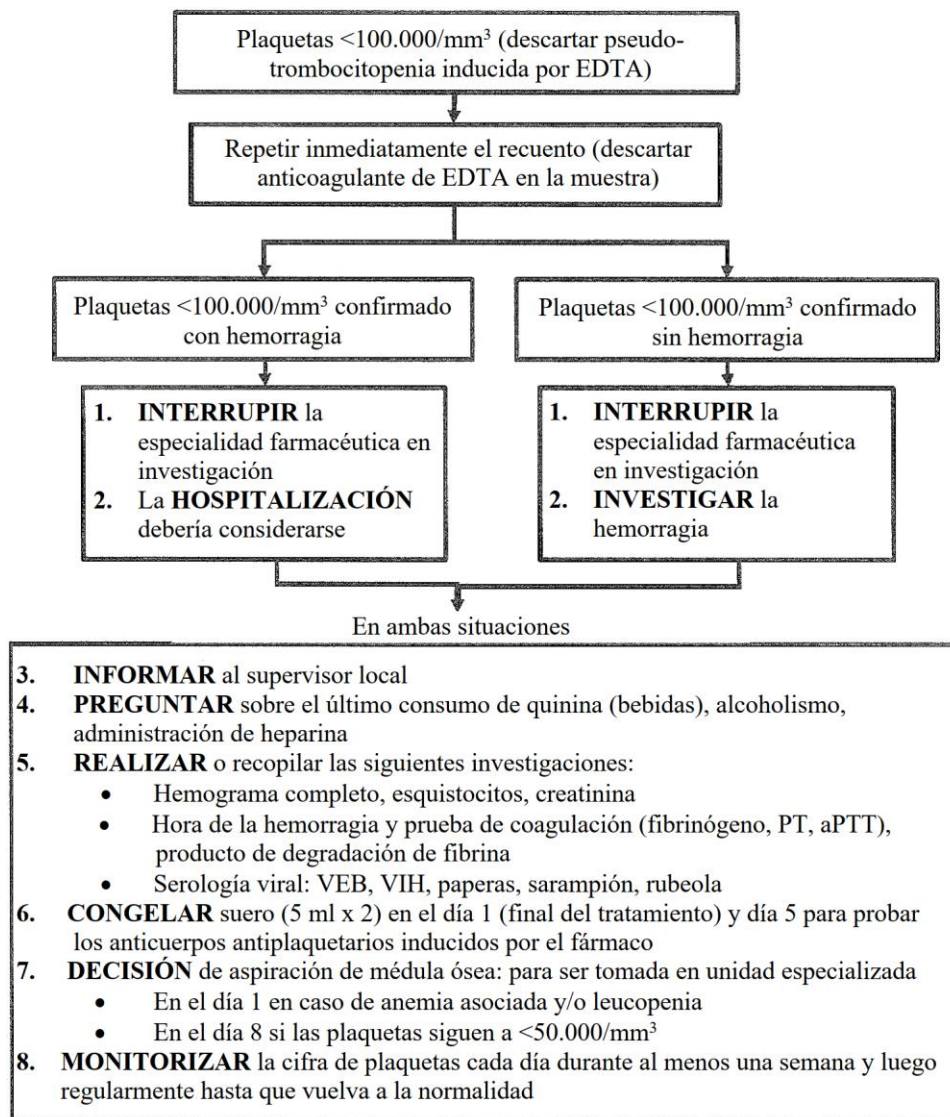
- 5
- Los procedimientos descritos en el diagrama de flujo anterior deben tratarse con el paciente solo en caso de que se produzca el acontecimiento. Si procede (según reglamentaciones locales), solo se obtendrá un consentimiento adicional (por ejemplo, para probar el VIH) en caso de que el acontecimiento se produzca en realidad.

- 10
- Para individuos de descendencia africana, el valor relevante en cuestión es <1000/mm³

Las neutropenias deben registrarse como AE solo si son:

- 15
- Sintomáticas, y/o
 - Requieren cualquier tratamiento correctivo o consulta, y/o
 - Conducen a la interrupción de IMP o modificación de la dosis, y/o
- 20
- Cumplen un criterio de gravedad [en ese caso, el acontecimiento (SAE) debe notificarse en el plazo de 24 horas al MT], y/o
 - Definidas como un acontecimiento adverso de especial interés (AESI)

25

TROMBOCITOPENIA5 **Nota:**

Los procedimientos descritos en el diagrama de flujo anterior deben tratarse con el paciente solo en caso de que se produzca el acontecimiento. Si procede (según reglamentaciones locales), solo se obtendrá un consentimiento adicional (por ejemplo, para probar el VIH) en caso de que el acontecimiento se produzca en realidad.

10

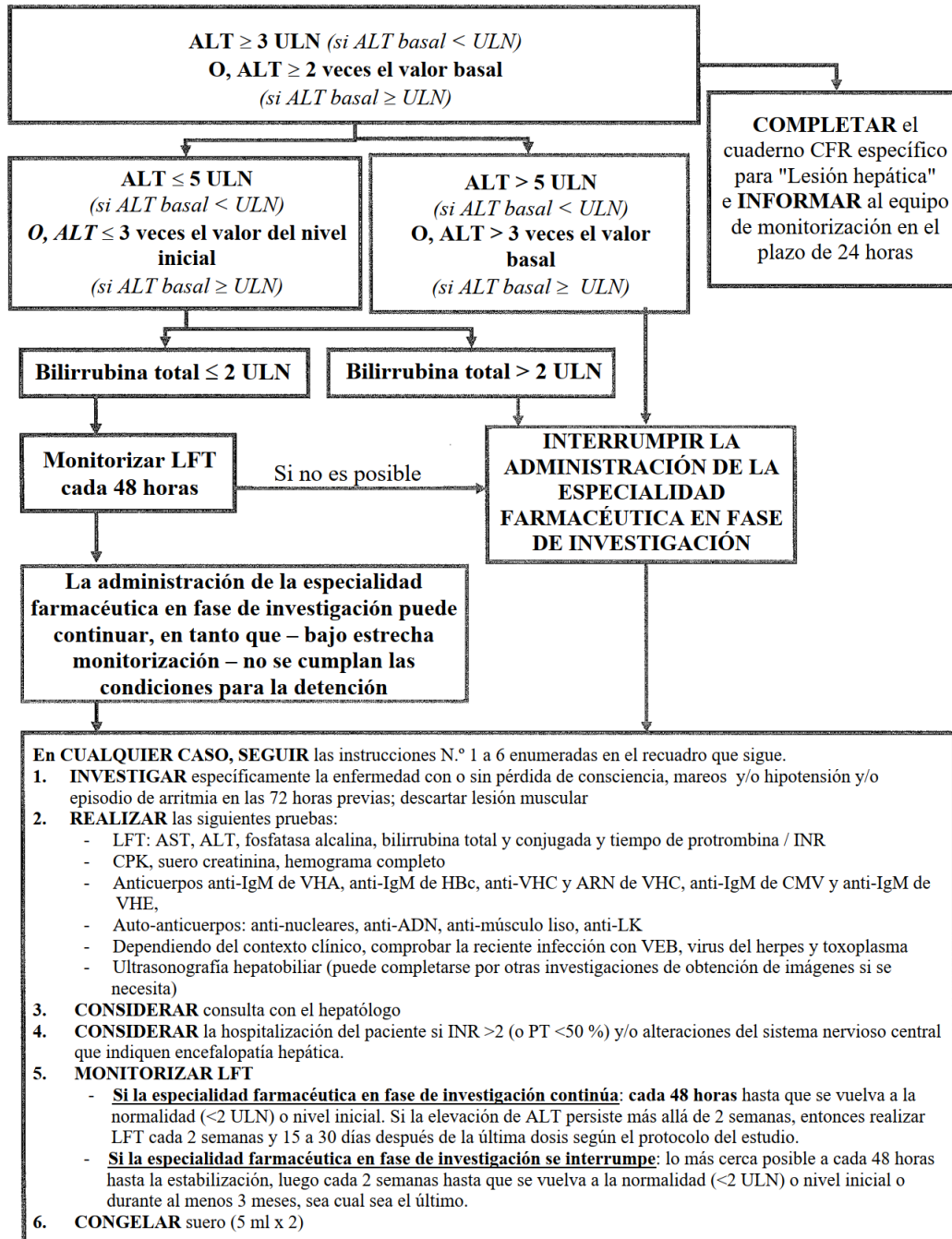
Las trombocitopenias deben registrarse como AE solo si son:

15

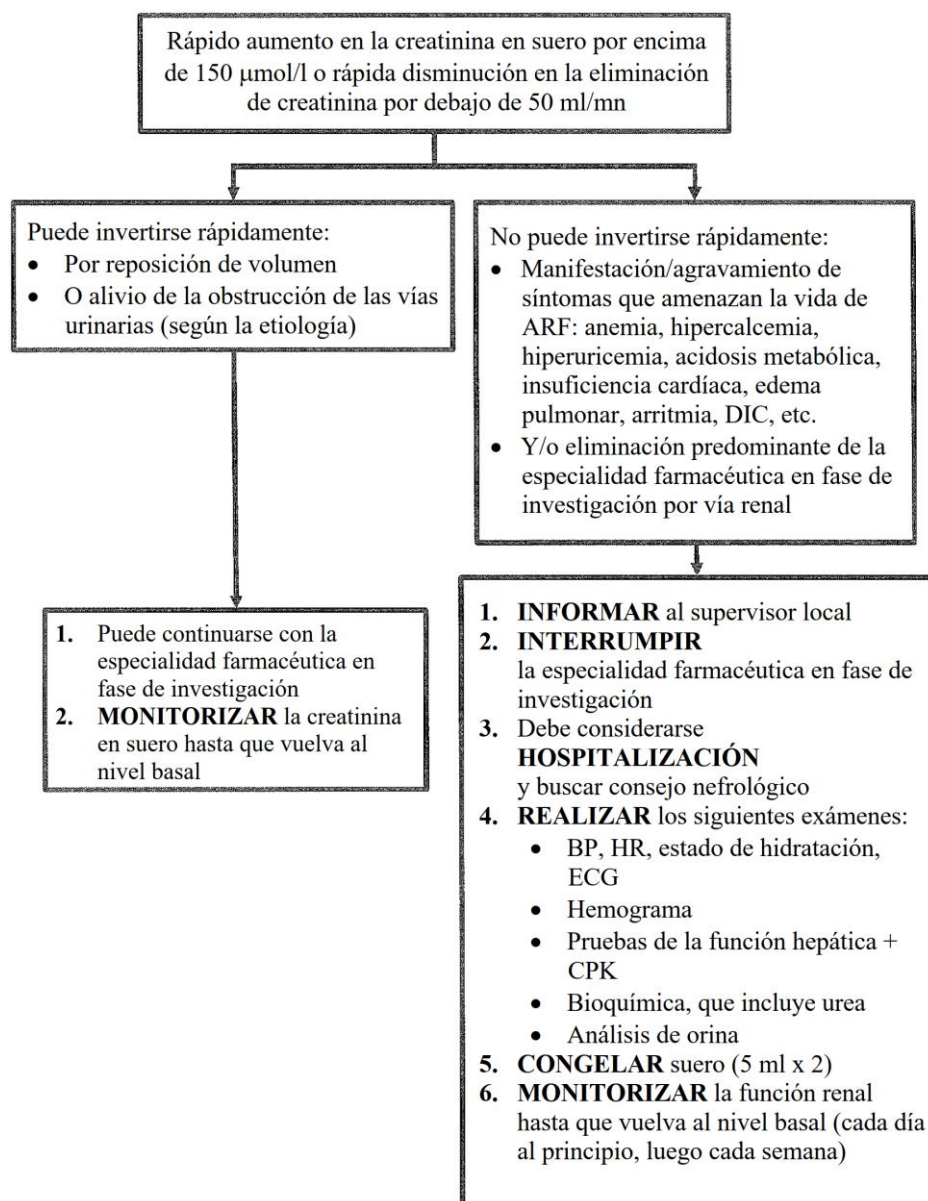
20

- Sintomáticas, y/o
- Requieren cualquier tratamiento correctivo o consulta, y/o
- Conducen a la interrupción de IMP o modificación de la dosis, y/o
- Cumplen un criterio de gravedad [en ese caso, el acontecimiento (SAE) debe notificarse en el plazo de 24 horas al MT], y/o
- Definidas como un acontecimiento adverso de especial interés (AESI)

AUMENTO EN ALT

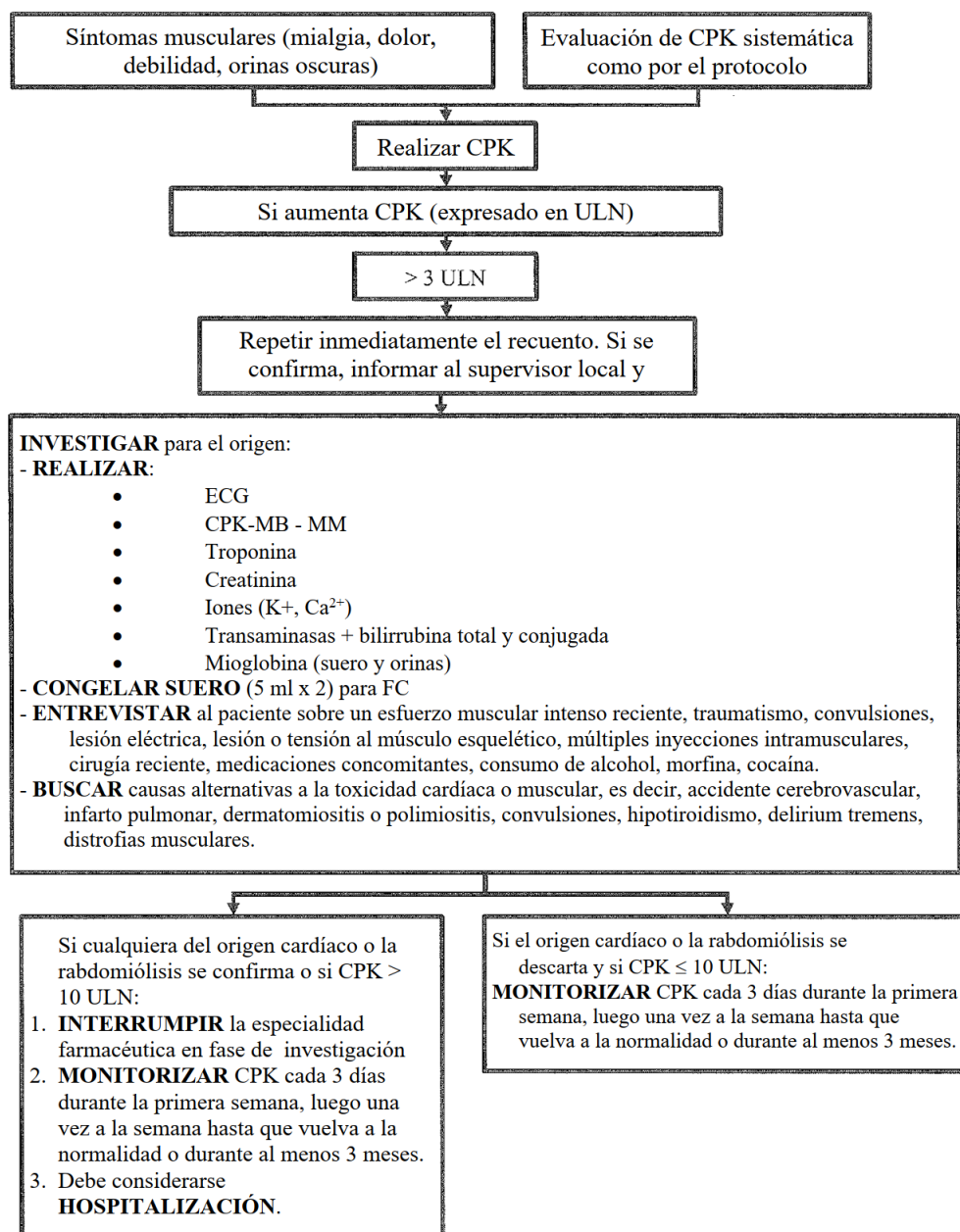


5 **NOTA: ADEMÁS, TAN PRONTO COMO SE CUMPLA EL CRITERIO DE GRAVEDAD, EL ACONTECIMIENTO DEBE NOTIFICARSE EN EL PLAZO DE 24 HORAS AL EQUIPO DE MONITORIZACIÓN**

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

5 La insuficiencia renal aguda debe registrarse como AE solo si es:

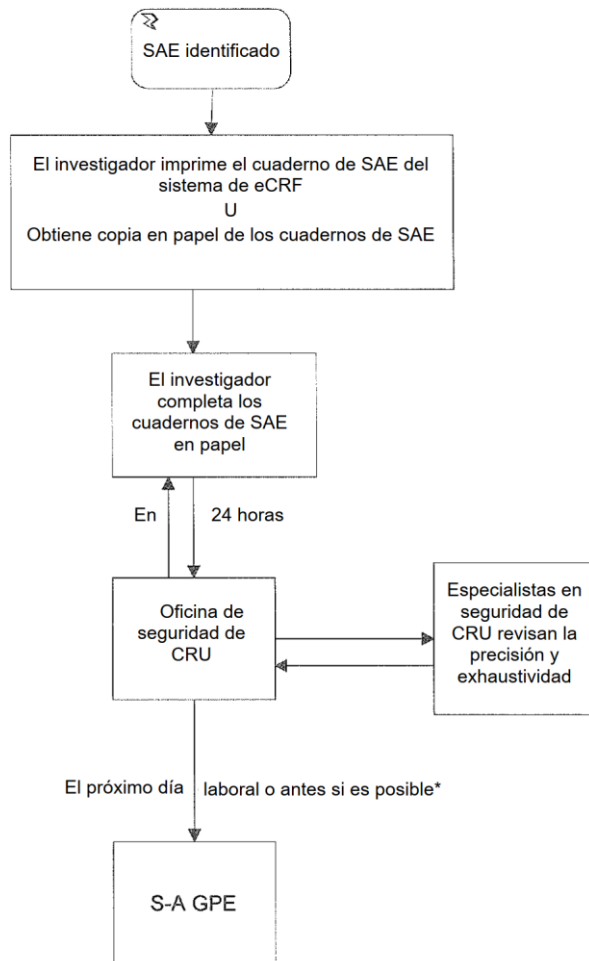
- Sintomática, y/o
- Requiere cualquier tratamiento correctivo o consulta, y/o
- Conduce a la interrupción de IMP o modificación de la dosis, y/o
- Cumple un criterio de gravedad [en ese caso, el acontecimiento (SAE) debe notificarse en el plazo de 24 horas al MT], y/o
- Definida como un acontecimiento adverso de especial interés (AESI)

SOSPECHA DE RABDOMIÓLISIS

5 La sospecha de rabdomiólisis debe registrarse como AE solo si es:

- Sintomática, y/o
- Requiere cualquier tratamiento correctivo o consulta, y/o
- Conduce a la interrupción de IMP o modificación de la dosis, y/o
- Cumple un criterio de gravedad [en ese caso, el acontecimiento (SAE) debe notificarse en el plazo de 24 horas al MT], y/o
- Definida como un acontecimiento adverso de especial interés (AESI)

Apéndice C Plan de apoyo para SAE y otros acontecimientos urgentes del investigador que informan el proceso cuando falla el sistema de e-CRF



* Si SAE se recibe en un viernes o 1 día antes de festivo, el informe de SAE debe enviarse a S-A GPE el mismo día

5

Apéndice E EuroQoL Five Dimension (EQ-5D)

(Sólo para información)

- 10 Poniendo un tic en un recuadro en cada grupo a continuación, por favor, indicar qué declaración describe mejor su propio estado de salud hoy en día.

Movilidad

- No tengo problemas al caminar ☐
- Tengo algunos problemas al caminar ☐
- Estoy postrado en la cama ☐

Cuidado personal

- No tengo problemas con el cuidado personal ☐
- Tengo algunos problemas lavándome o vistiéndome ☐
- Soy incapaz de lavarme o vestirme ☐

Actividades usuales *(por ejemplo, trabajar, estudiar, actividades domésticas, familia o actividades de ocio)*

- No tengo problemas al realizar mis actividades usuales ☐
- Tengo algunos problemas al realizar mis actividades usuales ☐
- Soy incapaz de realizar mis actividades usuales ☐

Dolor/molestias

- No tengo dolor ni molestias ☐ Q
- Tengo dolor y molestias moderadas ☐
- Tengo dolor y molestias extremas ☐

Ansiedad/depresión

- No estoy ansioso ni deprimido ☐
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido ☐ Q
- Estoy extremadamente ansioso o deprimido ☐

Para ayudar a las personas a decir cómo de bueno o malo es un estado de salud, hemos dibujado una escala (más bien parecida a un termómetro) en la que el mejor estado que pueda imaginar está marcado con 100 y el peor estado que pueda imaginar está marcado con 0.

Nos gustaría que indicara en esta escala cómo de buena o mala es su salud hoy, en su opinión. Por favor, haga esto dibujando una línea desde el recuadro de aquí debajo a cualquier punto en la escala que indique cómo de bueno o malo es su estado de salud hoy.

Su mejor
estado de
salud hoy

Mejor estado
de salud
imaginable



Peor estado
de salud
imaginable

Apéndice F Impacto del peso sobre la calidad de vida-Lite (IWQOL-Lite)

5 (Sólo para información)

Impacto del peso sobre la calidad de vida

10 Por favor, responda a las siguientes declaraciones rodeando con un círculo el número que mejor se le aplique en la última semana. Sea tan honesto como sea posible. No hay respuestas ni verdaderas ni falsas.

<u>Función física</u>		SIEMPRE CIERTO	NORMALMENTE CIERTO	ALGUNAS VECES CIERTO	RARA VEZ CIERTO	NUNCA CIERTO
1.	Debido a mi peso tengo problemas al coger objetos.	5	4	3	2	1
2.	Debido a mi peso tengo problemas al atarme los cordones.	5	4	3	2	1
3.	Debido a mi peso tengo dificultad al levantarme de las sillas.	5	4	3	2	1
4.	Debido a mi peso tengo problemas al usar las escaleras.	5	4	3	2	1
5.	Debido a mi peso tengo dificultad en ponerme y quitarme la ropa.	5	4	3	2	1
6.	Debido a mi peso tengo problemas de movilidad (moverme bastante).	5	4	3	2	1
7.	Debido a mi peso tengo problemas al cruzar las piernas.	5	4	3	2	1
8.	Siento falta de aire con solo un leve ejercicio (por ejemplo, subir un único piso de escaleras).	5	4	3	2	1
9.	Tengo problemas por articulaciones doloridas y rígidas.	5	4	3	2	1
10.	Mis tobillos y pantorrillas están hinchados al final del día.	5	4	3	2	1
11.	Estoy preocupado por mi salud.	5	4	3	2	1
<u>Autoestima</u>		SIEMPRE CIERTO	NORMALMENTE CIERTO	ALGUNAS VECES CIERTO	RARA VEZ CIERTO	NUNCA CIERTO
1.	Debido a mi peso soy tímido.	5	4	3	2	1
2.	Debido a mi peso mi autoestima no es lo que podría ser.	5	4	3	2	1
3.	Debido a mi peso me siento inseguro.	5	4	3	2	1
4.	Debido a mi peso no me gusto.	5	4	3	2	1

5.	Debido a mi peso tengo miedo de ser rechazado.	5	4	3	2	1
6.	Debido a mi peso evito mirarme en los espejos o verme en fotografías.	5	4	3	2	1
7.	Debido a mi peso tengo vergüenza de ser visto en sitios públicos.	5	4	3	2	1

<u>Vida sexual</u>		SIEMPRE CIERTO	NORMALMENTE CIERTO	ALGUNAS CIERTO	VECES	RARA CIERTO	VEZ	NUNCA CIERTO
1.	Debido a mi peso no disfruto la actividad sexual.	5	4	3		2		1
2.	Debido a mi peso tengo poco o ningún deseo sexual.	5	4	3		2		1
3.	Debido a mi peso tengo dificultad con el cumplimiento sexual.	5	4	3		2		1
4.	Debido a mi peso evito relaciones sexuales siempre que sea posible.	5	4	3		2		1
<u>Malestar en público</u>		SIEMPRE CIERTO	NORMALMENTE CIERTO	ALGUNAS CIERTO	VECES	RARA CIERTO	VEZ	NUNCA CIERTO
1.	Debido a mi peso siento ridículo, burla o atención no deseada.	5	4	3		2		1
2.	Debido a mi peso estoy preocupado por no caber en los asientos en sitios públicos (por ejemplo, teatros, cines, restaurantes, coches o aviones).	5	4	3		2		1
3.	Debido a mi peso estoy preocupado por caber por pasillos o tornos.	5	4	3		2		1
4.	Debido a mi peso estoy preocupado por encontrar escaleras que sean lo suficientemente fuertes para soportar mi peso.	5	4	3		2		1
5.	Debido a mi peso siento discriminación por otros.	5	4	3		2		1

Trabajo (Nota: para aquellos que no están en empleo pagado, responda con respecto a sus actividades diarias)		SIEMPRE CIERTO	NORMALMENTE CIERTO	ALGUNAS VECES CIERTO	RARA VEZ CIERTO	NUNCA CIERTO
1.	Debido a mi peso tengo problemas en hacer las cosas o llevar a cabo mis responsabilidades.	5	4	3	2	1
2.	Debido a mi peso soy menos productivo de lo que podría ser.	5	4	3	2	1
3.	Debido a mi peso no recibo aumentos de sueldo apropiados, promociones o reconocimiento en el trabajo.	5	4	3	2	1
4.	Debido a mi peso tengo miedo de ir a entrevistas de trabajo.	5	4	3	2	1

Ejemplo 2

5 **Un estudio aleatorizado, de 30 semanas, controlado con fármaco comparativo, sin ocultación, de 3 brazos de tratamiento, de grupos paralelos y multicéntrico que compara la eficacia y seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con insulina glargina sola y con lixisenatida sola además de metformina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM)**

1 ABREVIATURAS

10

AE: Acontecimiento adverso

ALT: Alanina aminotransferasa

15

ANCOVA: Análisis de la covarianza

ARAC Comité de evaluación de reacciones alérgicas

IMC: Índice de masa corporal

20

IC: Intervalo de confianza

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

25

FPG: Glucosa en plasma en ayunas

IMP: Especialidad farmacéutica en fase de investigación

LS: Mínimos cuadrados

30

mITT: Con intención de tratar modificada

PPG: Glucosa en plasma posprandial

35

PT: Término preferido

SAE: Acontecimiento adverso grave

SMPG: Glucosa en plasma autocontrolada

40

SOC: Clase de sistemas y órganos

T2DM Diabetes mellitus de tipo 2

TEAE: Acontecimiento adverso durante el tratamiento

5

2 SINOPSIS

Título del estudio: Un estudio aleatorizado, de 30 semanas, controlado con fármaco comparativo, sin ocultación, de 3 brazos de tratamiento, de grupos paralelos y multicéntrico que compara la eficacia y seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con insulina glargina sola y con lixisenatida sola además de metformina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM)	
Centro(s) del estudio: Multicéntrico (240 centros en 23 países)	
Publicaciones (referencia): NA	
Fase de desarrollo: Fase 3	
Objetivos: Objetivo principal: Demostrar la superioridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con respecto a lixisenatida en el cambio de hemoglobina A1c glucosilada (HbA1c) desde el nivel basal hasta la semana 30. Demostrar la no inferioridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con respecto a insulina glargina en el cambio de HbA1c desde el nivel basal hasta la semana 30. Objetivos secundarios: Evaluar los efectos de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida en comparación con insulina glargina y lixisenatida sola durante 30 semanas sobre: - Porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos de HbA1c; - Control glucémico en relación con una comida como se evalúa por variación de la glucosa y glucosa en plasma posprandial a las 2 horas (PPG) durante una prueba de comida normalizada; - Peso corporal; - Glucosa en plasma en ayunas (FPG) - Perfil de glucosa en plasma autocontrolada de 7 puntos - Porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos de HbA1c sin aumento de peso corporal y/o hipoglucemia sintomática documentada; - Dosis de insulina glargina (en los grupos de combinación y de insulina glargina). Evaluar la seguridad y tolerabilidad en cada grupo de tratamiento.	
Metodología: Éste fue un estudio sin ocultación, aleatorizado 2:2:1, controlado con fármaco comparativo, de 3 grupos, duración del tratamiento de 30 semanas, de grupos paralelos, multinacional y multicéntrico. La aleatorización se estratificó por valores de HbA1c en la visita 4 (<8 %, ≥8 %) y uso de segundo antidiabético oral (OAD) en la selección (Sí, No). El estudio comprendió 3 periodos: (1) Una fase de selección de hasta 6 semanas (incluyendo una fase de selección de hasta 2 semanas y una fase de preinclusión de 4 semanas donde se interrumpe una sulfonilurea (SU), glinida, inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2), o inhibidor de dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4i), si previamente se tomó y tratamiento con metformina optimizado hasta una dosis diaria de al menos 2000 mg o la dosis tolerada máxima (≥1500 mg/día)); (2) un periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación de 30 semanas; y (3) un periodo de seguimiento de seguridad después del tratamiento de 3 días.	
Número de pacientes:	Planificados: 1125 Aleatorizados: 1170 Tratados: 1169
Evalutados:	Eficacia: 1167 Seguridad: 1169

Diagnóstico y criterios para la inclusión: Criterios de inclusión: Pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM) diagnosticados durante al menos 1 año antes de la visita de selección, tratados durante al menos 3 meses antes de la visita 1 con metformina sola o metformina y un segundo tratamiento antidiabético oral que podría ser una SU, una glinida, un inhibidor de SGLT-2, o un inhibidor de DPP-4, y que no estuvieron adecuadamente controlados con este tratamiento. Criterios de exclusión clave en la selección: HbA1c <7,5 % o >10,0 % para pacientes previamente tratados con metformina sola; HbA1c <7,0 % o >9,0 % para pacientes previamente tratados con metformina y un segundo tratamiento antidiabético oral; índice de masa corporal (IMC) ≤20 o >40 kg/m².

Tratamientos del estudio

Especialidad(es) farmacéutica(s) en fase de investigación (IMP): Fármaco probado: Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida; fármacos controlados:

Insulina glargina (Lantus®) y lixisenatida

Formulación:

Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida

La combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (denominada posteriormente en el presente documento combinación de relación fija) se suministró como una disolución acuosa estéril en un inyector de pluma SoloStar® desechable precargado. Estuvieron disponibles dos plumas (A y B) con diferentes relaciones fijas para permitir la valoración de insulina glargina durante un intervalo de 10 a 60 U/día mientras que se limita la dosis de lixisenatida a un máximo de 20 µg/día:

- La Pluma A contuvo 100 U/ml de insulina glargina y 50 pg/ml de lixisenatida en relación de 2:1 (2 unidades de insulina glargina por 1 µg de lixisenatida). Las dosis podrían establecerse de 10 a 40 unidades en etapas de 1 unidad, permitiendo la administración de dosis de combinación diarias entre 10 U/5 µg y 40 U/20 µg.
- La Pluma B contuvo 100 U/ml de insulina glargina y 33 pg/ml de lixisenatida en una relación de 3:1. Las dosis podrían establecerse de 30 a 60 unidades en etapas de 1 unidad, permitiendo la administración de dosis de combinación diarias entre 30 U/10 µg y 60 U/20 µg.

La dosis diaria máxima fue 60 unidades (60 unidades de insulina glargina y 20 µg de lixisenatida).

Insulina glargina

Se suministró insulina glargina como una disolución acuosa estéril en un inyector de pluma Lantus® SoloStar® desechable precargado (100 U/ml). Las dosis podrían establecerse de 1 a 80 unidades en etapas de 1 unidad. Sin embargo, en este estudio la dosis máxima de insulina glargina diaria permitida fue 60 U.

Lixisenatida

La lixisenatida se suministró como una pluma precargada desechable (pluma de lixisenatida):

- 10 µg de dosis de iniciación: dispositivo inyector de pluma desechable que contiene 3 ml de una disolución acuosa estéril con 150 µg del principio activo (50 µg/ml),
- 20 µg de dosis de mantenimiento: dispositivo inyector de pluma desechable que contiene 3 ml de una disolución acuosa estéril con 300 µg del principio activo (100 pg/ml)

Vía(s) de administración: Inyección subcutánea para todas las IMP. La combinación de relación fija se auto-administró con un inyector de pluma SoloStar® desechable precargado. La insulina glargina se auto-administró con un inyector de pluma Lantus® SoloStar® desechable precargado. La lixisenatida se auto-administró con una pluma desechable precargada (pluma de lixisenatida).

Pauta de dosis:

Combinación de relación fija

La combinación de relación fija se auto-administró una vez al día por la mañana, en la hora (0 a 60 minutos) antes del desayuno. El tratamiento se inició con la Pluma A a una dosis diaria de 10 U de insulina glargina/ 5 µg de lixisenatida.

Insulina glargina

La insulina glargina se auto-administró una vez al día en cualquier momento del día pero a aproximadamente la misma hora cada día. La dosis diaria inicial de insulina glargina durante la primera semana de tratamiento fue 10 U.

Ajuste de dosis (combinación de relación fija e insulina glargina)

Se recomendó el mismo algoritmo de ajuste de dosis para la combinación de relación fija e insulina glargina y se basó en las necesidades del paciente de insulina. Después de la primera semana, la dosis se ajustó una vez a la semana para alcanzar y mantener una glucosa en plasma autocontrolada en ayunas (SMPG) objetivo de 80 a 100 mg/dl (4,4 a 5,6 mmol/l) mientras que se evitaba la hipoglucemia.

En el grupo de combinación, la Pluma A iba a usarse para dosis diarias totales entre 10 y 40 unidades/día, y la Pluma B iba a usarse para dosis diarias totales entre 41 y 60 unidades/día.

Lixisenatida

La lixisenatida se auto-administró una vez al día en la hora (0 a 60 minutos) antes del desayuno o la cena.

La lixisenatida se empezó con inyecciones una vez al día de 10 µg durante 2 semanas, y entonces se continuó con la dosis de mantenimiento de 20 µg una vez al día desde la semana 2 hasta el final del periodo de tratamiento.

Especialidad(es) farmacéutica(s) no en fase de investigación (NIMP): Tratamiento de referencia: Metformina

Formulación: Comprimidos de metformina

Vía(s) de administración: Administrada por vía oral según su marca localmente autorizada.

La metformina fue una terapia de referencia obligatoria. Si se toma, tratamientos antidiabéticos orales previos distintos de metformina se interrumpieron desde la visita 2. Los pacientes en los 3 grupos de tratamiento continuaron con metformina durante el estudio. La dosis de metformina diaria aumentó semanalmente durante la fase de preinclusión por incrementos de hasta 500 mg hasta una dosis diaria final de al menos 2000 mg o hasta la dosis tolerada máxima, que tuvo que ser ≥ 1500 mg/día para permitir la aleatorización. Después de la aleatorización (durante el periodo de tratamiento), esta dosis se mantuvo hasta el final del estudio, a menos que hubiera una cuestión de seguridad específica relacionada con este tratamiento.

Terapia de rescate:

Se establecieron mediciones rutinarias y alertas del laboratorio central para garantizar que los parámetros glucémicos permanecieron por debajo de valores umbral predefinidos para terapia de rescate. Si los valores estuvieron por encima de estos umbrales, y no se encontraron explicaciones, o fracasaron las acciones apropiadas, o fue necesaria una dosis >60 U para reducir los parámetros glucémicos por debajo de los valores umbral, tuvo que introducirse terapia de rescate junto con IMP y metformina (si se toma). Las medicaciones antidiabéticas recientemente iniciadas, o un aumento desde el nivel basal en la dosis de metformina de referencia, se consideraron terapia de rescate.

Duración del tratamiento: Hasta 30 semanas

Duración de la observación: Hasta 37 semanas (periodo de selección de hasta 6 semanas + periodo de tratamiento aleatorizado de 30 semanas + periodo de seguimiento de seguridad después del tratamiento de 3 días)

Criterios para la evaluación:

Eficacia:

Criterio de valoración de la eficacia principal: Cambio en HbA1c desde el nivel basal hasta la semana 30. Criterios de valoración de la eficacia secundarios clave: Porcentaje de pacientes con HbA1c $<7\%$ o $\leq 6,5\%$ en la semana 30, cambio desde el nivel basal hasta la semana 30 en las variaciones de la glucosa a las 2 horas y glucosa en plasma posprandial a las 2 horas (PPG) medida durante una comida normalizada, glucosa en plasma en ayunas (FPG), peso corporal y SMPG de 7 puntos promedio, porcentaje de pacientes que alcanzan la HbA1c $<7\%$ sin aumento de peso corporal en la semana 30; porcentaje de pacientes que alcanzan la HbA1c $<7\%$ sin aumento de peso corporal en la semana 30 y sin hipoglucemia sintomática documentada durante el periodo de tratamiento; dosis de insulina glargina en la semana 30.

Seguridad:

- Hipoglucemia sintomática

- Documentada: Síntomas de hipoglucemia típica con una concentración de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l).
- Probable: síntomas de hipoglucemia sin determinación de glucosa en plasma, pero supuestamente producidos por una concentración de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l)
- Grave: acontecimiento que requiere la asistencia de otra persona para administrar activamente hidrato de carbono, glucagón, otras acciones de reanimación

- Acontecimientos adversos durante el tratamiento (TEAE): TEAE graves, TEAE que conducen a muerte, TEAE que conducen a interrupción del tratamiento, acontecimientos adversos de especial interés (es decir, aumento en alanina aminotransferasa (ALT), embarazo, sobredosis sintomática con IMP/NIMP), acontecimientos cardiovasculares importantes, posibles reacciones alérgicas, acontecimientos pancreáticos (amilasa/lipasa elevada confirmada $>2 \times$ ULN, pancreatitis, neoplasia pancreática), acontecimientos de calcitonina elevada confirmada ≥ 20 pg/ml (5,9 pmol/l), acontecimientos relacionados con la pluma

- Datos de laboratorio de seguridad (hematología, química clínica, lipasa/amilasa y calcitonina)

Métodos estadísticos:

El análisis de eficacia se basó en la población con intención de tratar modificada (mITT) usando evaluaciones de eficacia recogidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate. La población mITT consistió en todos los pacientes aleatorizados que tenían tanto una evaluación basal como al menos una evaluación después del nivel basal de cualquier variable de eficacia principal o secundaria.

El criterio de valoración de la eficacia principal se analizó usando un modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM). El modelo MMRM incluyó los grupos de tratamiento, estratos de aleatorización, visita, interacción del tratamiento por visita y país como factores de efecto fijo, y la interacción HbA1c inicial por visita como covariable. El cambio medio ajustado en HbA1c desde el nivel basal hasta la semana 30 para cada grupo de tratamiento se estimó en el marco de este modelo, además de la diferencia entre grupos y el intervalo de confianza del 95 % (CI para la media ajustada).

Se aplicó método de MMRM similar o ANCOVA en los criterios de valoración de la eficacia secundarios continuos y se aplicó el método de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por estratos de aleatorización en criterios de valoración de la eficacia categóricos.

Se aplicó un procedimiento de prueba reductor con el fin de controlar el error de tipo 1. Una vez se establecieron tanto las hipótesis principales de la superioridad estadística de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con respecto a lixisenatida sola como la no inferioridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con respecto a insulina glargina sola para el criterio de valoración de la eficacia principal, se realizó la prueba según el siguiente orden: variación de la glucosa a las 2 horas y peso corporal en comparación con insulina glargina, FPG y promedio diario de la SMPG de 7 puntos en comparación con lixisenatida, prueba de superioridad en comparación con insulina glargina para el porcentaje de pacientes que alcanzan la HbA1c <7 % sin aumento de peso corporal, HbA1c, promedio diario de SMPG de 7 puntos, porcentaje de pacientes que alcanzan la HbA1c <7 % sin aumento de peso corporal y sin hipoglucemia sintomática documentada, dosis de insulina glargina, y FPG. Si una prueba no fue estadísticamente significativa al nivel del 5 %, no se realizaron pruebas posteriores.

Resumen:

Características de la población: Se aleatorizaron un total de 1170 pacientes a uno de los tres grupos de tratamiento (469 en el grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, 467 en el grupo de insulina glargina y 234 en el grupo de lixisenatida). Un paciente aleatorizado no se expuso al tratamiento del estudio (petición del paciente) y 3 pacientes aleatorizados no se incluyeron en la población mITT debido a la falta de datos de eficacia después del nivel basal. Las características demográficas y basales fueron generalmente similares a través de los tres grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue 59,0 años, la duración media de la diabetes fue 9 años y el IMC medio fue 32 kg/m². La población del estudio fue principalmente caucásica (90,1 %), y el 49,4 % de la población fueron pacientes femeninos (Tabla 3).

Resultados de eficacia:

Criterio de valoración de la eficacia principal:

Se cumplieron los objetivos principales del estudio, ya que se demostró la no inferioridad y la superioridad de la combinación de relación fija en comparación con insulina glargina en el cambio de HbA1c desde el nivel basal hasta la semana 30, además de la superioridad estadística de la combinación de relación fija con respecto a lixisenatida.

Los cambios medios por mínimos cuadrados (LS) desde el nivel basal hasta la semana 30 en HbA1c fueron -1,63 % para el grupo de combinación de relación fija, -1,34 % para el grupo de insulina glargina y -0,85 % para el grupo de lixisenatida, alcanzando niveles medios de HbA1c del 6,5 %, 6,8 % y 7,3 % en la semana 30, respectivamente.

La superioridad estadística de la combinación de relación fija con respecto a la lixisenatida se demostró para el criterio de valoración coprincipal (diferencia media LS frente a la lixisenatida = -0,78 %; IC del 95 % = [-0,898 % al -0,665 %]). $p < 0,0001$.

La diferencia media LS entre el grupo de combinación y el grupo de insulina glargina fue -0,29 %, IC del 95 % = [-0,384 % al -0,194 %]. Basándose en el análisis principal previamente especificado, se demostró la no inferioridad del grupo de combinación en comparación con el grupo de insulina glargina, ya que el límite superior del IC del 95 % bilateral de la diferencia media LS era inferior al margen de no inferioridad predefinido del 0,3 %. También se demostró la superioridad estadística de la combinación con respecto a la insulina glargina para este criterio de valoración coprincipal (diferencia media LS frente al grupo de insulina glargina = -0,29 %; valor de $p < 0,0001$) basado en el procedimiento de prueba reductor.

Criterios de valoración de la eficacia secundarios:

Significativamente más pacientes tratados con la combinación de relación fija alcanzaron HbA1c <7 % en comparación con aquellos que recibieron insulina glargina o lixisenatida: 73,7 %, 59,4 % y 33 %, respectivamente. La diferencia de proporciones (IC del 95 %) frente a la insulina glargina fue del 14,31 % (8,37 % al 20,25 %) y 40,61 % (33,63 % al 47,59 %) frente a la lixisenatida. Además, la proporción de pacientes que alcanzan HbA1c ≤6,5 % fue significativamente mayor en el grupo de combinación (55,8 %) que en el grupo de insulina glargina (39,5 %) y el grupo de lixisenatida (19,3 %). La diferencia de proporciones (IC del 95 %) frente a la insulina glargina fue del 16,35 % (10,13 % al 22,58 %) y 36,38 % (29,81 % al 42,95 %) frente a la lixisenatida.

El tratamiento con la combinación mejoró significativamente el control glucémico posprandial durante una comida de desayuno líquido normalizado en comparación con insulina glargina como se muestra por los resultados para la variación de la glucosa a las 2 horas (el cambio medio LS fue -2,31 y -0,18 mmol/l, respectivamente; diferencia media LS [IC del 95 %] frente a la insulina glargina = -2,13 mmol/l [-2,498 mmol/l a -1,770 mmol/l], $p < 0,0001$). Para la evaluación de PPG a las 2 horas, el cambio medio LS fue -5,68 y -3,31 mmol/l, respectivamente; y la diferencia media LS [IC del 95 %] frente a la insulina glargina fue -2,38 mmol/l, [-2,794 mmol/l a -1,963 mmol/l]). Los resultados correspondientes para el grupo de lixisenatida fueron -3,23 mmol/l para el cambio medio LS en la variación de la glucosa a las 2 horas y -4,58 mmol/l para el cambio medio LS en PPG a las 2 horas; diferencia media LS [IC del 95 %] entre combinación y lixisenatida = 0,91 mmol/l [0,448 mmol/l a 1,377 mmol/l] y -1,10 mmol/l [-1,627 mmol/l a -0,573 mmol/l]), respectivamente.

El peso corporal disminuyó en los grupos de combinación de relación fija y de lixisenatida y aumentó en el grupo de insulina glargina con un cambio medio LS del peso corporal desde el nivel basal hasta la semana 30 de -0,29, -2,30 y +1,10 kg para cada grupo, respectivamente. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el cambio del peso corporal desde el nivel basal hasta la semana 30 entre el grupo de combinación de relación fija y el grupo de insulina glargina (diferencia media LS = -1,40 kg; IC del 95 %: [-1,891 a -0,910]; $p < 0,0001$).

Las reducciones medias LS desde el nivel basal hasta la semana 30 en FPG fueron similares en la combinación de relación fija (-3,46 mmol/l) y el grupo de insulina glargina (-3,27 mmol/l), y fue menor (-1,50 mmol/l) en el grupo de lixisenatida. La diferencia media LS del grupo de combinación de relación fija frente a la insulina glargina fue -0,19 mmol/l, IC del 95 %: [-0,420 a 0,038], $p = 0,1017$, y frente a la lixisenatida fue significativamente mayor (diferencia media LS -1,96 mmol/l, IC del 95 %: [-2,246 a -1,682], $p < 0,0001$).

Los pacientes tratados con combinación de relación fija tuvieron una mayor disminución estadísticamente significativa en el perfil de SMPG de 7 puntos promedio en comparación con los pacientes tratados con insulina glargina y pacientes tratados con lixisenatida respectivamente (diferencia media LS frente a la insulina glargina = -0,69 mmol/l, IC del 95 %: [-0,892 a -0,495], $p < 0,0001$; diferencia media LS frente a la lixisenatida = -1,40 mmol/l, IC del 95 %: [-1,645 a -1,158], $p < 0,0001$). La representación gráfica de los perfiles de SMPG de 7 puntos mostró una marcada disminución en la glucosa en plasma media en todos los puntos de tiempo en la semana 30 en comparación con el nivel basal en todos los grupos de tratamiento. Después de 30 semanas de tratamiento, los perfiles de SMPG de 7 puntos mostraron que los valores medios en todos los puntos de tiempo fueron inferiores en el grupo de combinación de relación fija en comparación con el grupo de insulina glargina (excepto para el valor antes del desayuno similar) y el grupo de lixisenatida, respectivamente (Figura 4).

Una mayor proporción de pacientes alcanzaron el criterio de valoración compuesto de HbA1c <7,0 % sin aumento de peso corporal en la semana 30 en el grupo de combinación de relación fija (43,2 %) en comparación con el grupo de insulina glargina (25,1 %) y el grupo de lixisenatida (27,9 %), respectivamente (diferencia de proporciones frente a la insulina glargina = 18,08 %, IC del 95 % = [12,15 % al 24,01 %], $p < 0,0001$; diferencia de proporciones frente a la lixisenatida = 15,22 %, IC del 95 % = [8,05 % al 22,39 %]), y la diferencia entre el grupo de combinación frente a la insulina glargina fue estadísticamente significativa. Más pacientes alcanzaron el criterio de valoración compuesto triple de HbA1c <7,0 % sin aumento de peso corporal en la semana 30 y sin hipoglucemia sintomática documentada (concentración de glucosa en plasma ≤70 mg/dl [3,9 mmol/l]) durante el estudio en el grupo de combinación (31,8 %) en comparación con el grupo de insulina glargina (18,9 %) y el grupo de lixisenatida (26,2 %), respectivamente (diferencia de proporciones frente a la insulina glargina = 12,98 %, IC del 95 % = [7,50 % al 18,45 %], $p < 0,0001$; diferencia de proporciones frente a la lixisenatida = 5,61 %, IC del 95 % = [-1,33 % al 12,55 %]), y la diferencia entre el grupo de combinación frente a la insulina glargina fue estadísticamente significativa.

En la semana 30, la dosis de insulina glargina diaria media fue similar en el grupo de combinación de relación fija y en el grupo de insulina glargina (combinación de relación fija: 39,77 U, insulina glargina: 40,46 U; diferencia media LS = -0,69 U; IC del 95 % = [-2,632 a 1,252]; $p = 0,4857$) (Figura 8).

Diecisiete (3,6 %) pacientes en el grupo de combinación de relación fija, 16 (3,4 %) pacientes en el grupo de insulina glargina y 29 (12,4 %) pacientes en el grupo de lixisenatida recibieron terapia de rescate.

Resultados de seguridad:

La combinación de dosis fija fue bien tolerada durante el periodo durante el tratamiento de 30 semanas; el perfil de seguridad del brazo de combinación reflejó aquellos de sus componentes.

Un total de 267 (56,9 %) pacientes en el grupo de combinación, 227 (48,6 %) en el grupo de insulina glargina y 157 (67,4 %) en el grupo de lixisenatida informaron acontecimientos adversos durante el tratamiento.

Los acontecimientos adversos (AE) que se producen más frecuentemente (PT >5 %) en los grupos de combinación de relación fija y de insulina glargina y de lixisenatida fueron náuseas (9,6 %, 3,6 % y 24 %), diarrea (9,0 %, 4,3 % y 9,0 %) e infección de las vías respiratorias superiores (7,0 %, 4,9 % y 5,2 %).

La incidencia global de acontecimientos adversos gastrointestinales fue 21,7 %, 12,6 % y 36,9 en los grupos de combinación, de insulina glargina y de lixisenatida, respectivamente. En general, 45 (9,6 %) pacientes en el grupo de combinación tuvieron náuseas, en comparación con 17 (3,6 %) en el grupo de insulina glargina y 56 (24 %) en el grupo de lixisenatida.

En general, 6 pacientes tuvieron al menos 1 TEAE que condujo a muerte: 2 del grupo de combinación de relación fija (PT: cáncer de pulmón metastásico; insuficiencia cardíaca congestiva), 3 del grupo de insulina glargina (PT: infarto agudo de miocardio y edema pulmonar agudo;

carcinoma de células escamosas de la cavidad bucal) y 1 del grupo de lixisenatida (PT: muerte) (Tabla 21). Se informaron TEAE graves por una proporción similar de pacientes en cada grupo de tratamiento: 18 (3,8 %) pacientes en el grupo de combinación, 19 (4,1 %) en el grupo de insulina glargina y 9 (3,9 %) en el grupo de lixisenatida (Tabla 22).

Se retiró un mayor número de pacientes del tratamiento debido a TEAE en el grupo de lixisenatida (9,0 %) que de los grupos de combinación (2,6 %) o de insulina glargina (1,9 %). La mayoría de estas retiradas fueron producidas por acontecimientos adversos gastrointestinales en el grupo de lixisenatida (5,2 %) en comparación con los grupos de combinación (0,9 %) y de insulina glargina (0,2 %) (Tabla 23).

Las reacciones del sitio de inyección durante el periodo durante el tratamiento fueron informadas por porcentajes similarmente bajos de pacientes a través de los tres grupos de tratamiento (combinación de relación fija: (2,6 %), insulina glargina: (1,7 %) y lixisenatida: (3,0 %)) (Tabla 24). Ninguna se consideró grave. Un paciente en el grupo de lixisenatida tuvo eritema del sitio de inyección que condujo a interrupción del tratamiento.

Los acontecimientos adversos adjudicados como reacciones alérgicas posiblemente relacionadas con IMP por el Comité de evaluación de reacciones alérgicas (ARAC) fueron informados en 3 pacientes (0,6 %) (PT: urticaria) en el grupo de combinación de relación fija, en 2 pacientes (0,9 %) (PT: reacción anafiláctica y urticaria) en el grupo de lixisenatida y ninguno en el grupo de insulina glargina. Tres pacientes (0,6 %) informaron angioedema, todos en el grupo de combinación de relación fija, que fueron adjudicados por el ARAC como reacciones alérgicas no relacionadas con la IMP (Tabla 25).

No hubo casos de pancreatitis positivamente adjudicados por el Comité de evaluación de seguridad pancreática (PSAC) (Tabla 26).

Dos pacientes (0,4 %) en el grupo de combinación de relación fija, 7 pacientes (1,5 %) en el grupo de insulina glargina y 2 pacientes (0,9 %) en el grupo de lixisenatida tuvieron TEAE adjudicados como acontecimientos cardiovasculares importantes por CAC durante el periodo durante el tratamiento (Tabla 27).

Se informó un caso de cáncer pancreático en el grupo de insulina glargina. No se informaron carcinomas tiroideos en ningún grupo de tratamiento. Un paciente en el grupo de insulina glargina informó un TEAE de calcitonina elevada (≥ 20 pg/ml) frente a ninguno en tanto el grupo de combinación de relación fija como el grupo de lixisenatida (Tabla 28).

No se informaron sobredosis sintomáticas con IMP en ningún grupo de tratamiento durante el periodo durante el tratamiento.

Un paciente en el grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, 2 pacientes en el grupo de insulina glargina y 1 paciente en el grupo de lixisenatida tuvieron un AE de aumento de ALT durante el periodo durante el tratamiento (Tabla 29). Ninguno de los acontecimientos cumplió la definición para la ley de Hy.

Un total de 44 pacientes (combinación de relación fija: 25 (5,3 %), insulina glargina: 10 (2,1 %) y lixisenatida: 9 (3,9 %)) informaron 54 acontecimientos relacionados con la pluma en el cuestionario de acontecimientos relacionados con la pluma durante el periodo durante el tratamiento. Ninguno se asoció a un acontecimiento clínico (es decir, acontecimiento hipoglucémico sintomático, acontecimiento adverso hiperglucémico u otro acontecimiento adverso) (Tabla 30).

El 27,3 % de los pacientes tratados con la combinación de relación fija, el 25,5 % de los pacientes tratados con insulina glargina y el 6,4 % de los pacientes tratados con lixisenatida informaron 409, 338 y 46 acontecimientos de hipoglucemia sintomática según la definición del protocolo en la página de hipoglucemia específica (Tabla 31). El número de acontecimientos sintomáticos por años-paciente fue 1,55 en el grupo de combinación de relación fija, 1,29 en el grupo de insulina glargina y 0,37 en el grupo de lixisenatida. Cuando se considera la hipoglucemia sintomática documentada (≤ 70 mg/dl), la incidencia fue del 25,6 % en el grupo de combinación, 23,6 % en el grupo de insulina glargina y 6,4 % en el grupo de lixisenatida con una tasa de acontecimientos correspondiente por años-paciente de 1,44, 1,22 y 0,34 respectivamente.

Solo se informó 1 acontecimiento de hipoglucemia sintomática grave durante el estudio y se produjo en el grupo de insulina glargina.

Conclusiones preliminares:

En conclusión, se cumplieron los objetivos principales del estudio, ya que se demostró la no inferioridad y superioridad de la combinación de relación fija en comparación con insulina glargina en el cambio de HbA1c desde el nivel basal hasta la semana 30, además de la superioridad estadística de la combinación de relación fija con respecto a la lixisenatida. La combinación de relación fija añadida a metformina para pacientes no bien controlados con metformina con o sin un segundo OAD mejoró significativamente HbA1c y redujo las variaciones de la glucosa a las 2 horas y PPG a las 2 horas, SMPG de 7 puntos promedio y peso corporal en comparación con la insulina glargina. La combinación también mejoró significativamente HbA1c, FPG y SMPG de 7 puntos promedio en comparación con lixisenatida.

En resumen, la combinación de relación fija fue bien tolerada. Las náuseas fue el acontecimiento adverso más frecuentemente informado en el grupo de combinación, pero se informó menos frecuentemente que en el grupo de lixisenatida. La incidencia de hipoglucemia sintomática fue similar en los grupos de tratamiento de combinación y de insulina glargina y menor en el grupo de lixisenatida, como era de esperar. El perfil de seguridad del grupo de combinación reflejó aquellas de sus partes componentes.

Por tanto, se evidencian las ventajas de empezar con la combinación de relación fija en comparación con empezar con cada componente solo en pacientes no bien controlados con OAD basándose en las ventajas demostradas para HbA1c y el peso corporal frente a la insulina glargina, y para HbA1c, FPG y la tolerabilidad gastrointestinal (análisis descriptivo) en comparación con lixisenatida.

3 RESULTADOS**3.1 PACIENTES DEL ESTUDIO****3.1.1 Responsabilidad de los pacientes**

De los 2457 pacientes seleccionados, 1170 se aleatorizaron a uno de los tres grupos de tratamiento (469 en el grupo de combinación, 467 en el grupo de insulina glargina y 234 en el grupo de lixisenatida) en 240 centros distribuidos entre 23 países (Australia, Bélgica, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Estonia, Francia, Alemania, Hungría, Italia, Letonia, Lituania, México, Polonia, Rumania, Federación Rusa, Sudáfrica, España, Suecia, Ucrania, Reino Unido y los Estados Unidos de América). El motivo principal del fallo de la selección fue el valor de HbA1c en la visita de selección fuera del intervalo definido en el protocolo (653 [26,6 %] de los 2457 pacientes seleccionados).

Un total 1169 pacientes aleatorizados se expusieron al tratamiento sin ocultación y 1167 pacientes se incluyeron en la población mITT para análisis de eficacia (Tabla 1). Un paciente se aleatorizó, pero no se trató a petición del paciente. Tres pacientes aleatorizados (1 en cada grupo de tratamiento) no se incluyeron en la población mITT debido a que no tuvieron ningún dato de eficacia después del nivel basal.

Tabla 1 - Poblaciones del análisis

	Combinación de relación fija	Insulina glargina	Lixisenatida	Todas
Población aleatorizada	469 (100%)	467 (100%)	234 (100%)	1170 (100%)
Población de eficacia				
Con intención de tratar modificada (mITT)	468 (99,8%)	466 (99,8%)	233 (99,6%)	1167 (99,7%)
Población de seguridad	469	467	233	1169

Nota: Los pacientes de la población de seguridad se tabulan según el tratamiento que en realidad recibieron (como se trataron). Para la población de eficacia, los pacientes se tabulan según su tratamiento aleatorizado.

No hay paciente aleatorizado en un grupo y que tome otro tratamiento del estudio.

El diseño del estudio se describe en la Figura 8.

3.1.2 Disposición del estudio

Tabla 2 - Disposición de pacientes - Población aleatorizada

	Combinación de relación fija (N=469)	Insulina glargina (N=467)	Lixisenatida (N=234)
Aleatorizados y tratados	469 (100%)	467 (100%)	233 (99,6%)
Completaron el periodo de tratamiento del estudio sin ocultación	440 (93,8%)	440 (94,2%)	205 (87,6%)
No completaron el periodo de tratamiento del estudio sin ocultación	29 (6,2%)	27 (5,8%)	28 (12,0%)
Decisión del sujeto de interrumpir el tratamiento	25 (5,3%)	17 (3,6%)	18 (7,7%)
Motivo para la interrupción del tratamiento del estudio			
Acontecimiento adverso	12 (2,6%)	9 (1,9%)	21 (9,0%)
Falta de eficacia	1 (0,2%)	0	3 (1,3%)
Mal cumplimiento del protocolo	8 (1,7%)	9 (1,9%)	4 (1,7%)
Pérdida para el seguimiento	0	0	0
Otros motivos	8 (1,7%)	9 (1,9%)	0
Estado en el último contacto del estudio			
Vivo	467 (99,6%)	462 (98,9%)	233 (99,6%)
Muerto	2 (0,4%)	4 (0,9%)	1 (0,4%)
Pérdida para el seguimiento	0	1 (0,2%)	0

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

3.1.3 Características demográficas y basales

Tabla 3 - Características demográficas y de pacientes en la selección o nivel basal - Población aleatorizada

	Combinación de relación fija (N=469)	Insulina glargina (N=467)	Lixisenatida (N=234)	Todos (N=1170)
Edad (años)				
Número	469	467	234	1170
Media (DE)	58,2 (9,5)	58,3 (9,4)	58,7 (8,7)	58,4 (9,3)
Mediana	59,0	59,0	59,0	59,0
Mín.: Máx.	18 : 79	25 : 82	31 : 80	18: 82
Grupo de edad (años) en [n (%)]				
Número.	469	467	234	1170
<50	86 (18,3%)	82 (17,6%)	28 (12,0%)	196 (16,8%)
≥50 a <65	250 (53,3%)	271 (58,0%)	147 (62,8%)	668 (57,1%)
≥65 a <75	121 (25,8%)	97 (20,8%)	53 (22,6%)	271 (23,2%)
≥75	12 (2,6%)	17 (3,6%)	6 (2,6%)	35 (3,0%)
Sexo [n (%)]				
Número	469	467	234	1170
Masculino	222 (47,3%)	237 (50,7%)	133 (56,8%)	592 (50,6%)
Femenino	247 (52,7%)	230 (49,3%)	101 (43,2%)	578 (49,4%)
Raza [n (%)]				
Número	469	467	234	1170
Caucásico	417 (88,9%)	421 (90,1%)	216 (92,3%)	1054 (90,1%)
Negro	33 (7,0%)	33 (7,1%)	12 (5,1%)	78 (6,7%)

Asiático/oriental	8 (1,7%)	7 (1,5%)	3 (1,3%)	18 (1,5%)
Otro	11 (2,3%)	6 (1,3%)	3 (1,3%)	20 (1,7%)
Etnia [n (%)]				
Número	469	467	234	1170
Hispano	85 (18,1%)	87 (18,6%)	51 (21,8%)	223 (19,1%)
No hispano	384 (81,9%)	380 (81,4%)	183 (78,2%)	947 (80,9%)
HbA1c (%) en la visita 1 (semana -6)				
Número	469	467	233	1169
Media (DE)	8,17 (0,70)	8,20 (0,68)	8,28 (0,70)	8,20 (0,69)
Mediana	8,10	8,10	8,20	8,10
Mín.: Máx.	6,8 : 10,4	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0	6,8 : 10,4
HbA1c (%) en la visita 4 (semana -1)				
Número	469	467	234	1170
Media (DE)	8,11 (0,67)	8,13 (0,65)	8,16 (0,69)	8,13 (0,67)
Mediana	8,10	8,00	8,10	8,10
Mín.: Máx.	7,0 : 9,8	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0
Estratos de aleatorización de HbA1c (%) en la visita 4 (semana - 1) [n (%)]				
Número	469	467	234	1170
<8	207(44,1%)	207 (44,3%)	103 (44,0%)	517 (44,2%)
≥8	262 (55,9%)	260 (55,7%)	131 (56,0%)	653 (55,8%)
Estratos de aleatorización del uso de segundo OAD en la selección [n (%)]				
Número	469	467	234	1170
Sí	291 (62,0%)	288 (61,7%)	146 (62,4%)	725 (62,0%)
No	178 (38,0%)	179 (38,3%)	88 (37,6%)	445 (38,0%)
IMC basal (kg/m²)				
Número	469	467	234	1170
Media (DE)	31,64 (4,40)	31,66 (4,51)	31,99 (4,39)	31,72 (4,44)
Mediana	31,40	31,45	32,09	31,53
Mín.: Máx.	18,9 : 40,1	21,0 : 41,5	20,2 : 40,3	18,9 : 41,5
Categorías de IMC basal (kg/m²) [n (%)]				
Número	469	467	234	1170
<30	174 (37,1%)	179 (38,3%)	75 (32,1%)	428 (36,6%)
≥30	295 (62,9%)	288 (61,7%)	159 (67,9%)	742 (63,4%)

IMC = índice de masa corporal, OAD = fármaco antidiabético oral.

Tabla 4 - Características de la enfermedad en la selección o nivel basal - Población aleatorizada

	Combinación de relación fija Insulina (N=469)	glargina (N=467)	Lixisenatida (N=234)	Todos (N=1170)
Duración de la diabetes (años)				
Número	469	467	234	1170
Media (DE)	8,89 (5,51)	8,66 (5,59)	8,89 (6,26)	8,80 (5,69)
Mediana	8,14	7,60	7,65	7,69
Mín.: Máx.	1,0 : 34,2	1,0 : 39,7	1,0 : 44,5	1,0 : 44,5

Edad en la aparición de la diabetes de tipo 2 (años)				
Número	469	467	234	1170
Media (DE)	49,3 (9,8)	49,6 (8,8)	49,7 (9,1)	49,5 (9,3)
Mediana	50,0	50,0	50,0	50,0
Mín.: Máx.	14 : 75	17 : 76	22 : 74	14 : 76
Antecedentes de diabetes gestacional [n (%)]				
Número (Femenino)	247	230	101	578
Sí (femenino)	20 (8,1%)	12 (5,2%)	6 (5,9%)	38 (6,6%)
No (masculino)	227 (91,9%)	218 (94,8%)	95 (94,1%)	540 (93,4%)
Duración del tratamiento con metformina (años)				
Número	466	466	232	1164
Media (DE)	6,42 (4,85)	6,46 (4,70)	6,12 (4,45)	6,38 (4,71)
Mediana	5,25	5,45	5,45	5,37
Mín.: Máx.	0,3 : 34,2	0,3 : 26,4	0,2 : 24,7	0,2 : 34,2
Dosis diaria de metformina en el nivel basal (mg)				
Número	469	467	234	1170
Media (DE)	2246,1 (456,8)	2244,7 (444,7)	2267,3 (427,4)	2249,8 (445,9)
Mediana	2000,0	2000,0	2000,0	2000,0
Mín.: Máx.	1000 : 3000	1000 : 3000	1000 : 3000	1000 : 3000
Dosis diaria categorizada de metformina en el nivel basal (mg) [n (%)]				
Número	469	467	234	1170
< 1500	3 (0,6%)	4 (0,9%)	1 (0,4%)	8 (0,7%)
≥ 1500-< 2500	283 (60,3%)	285 (61,0%)	139 (59,4%)	707 (60,4%)
≥ 2500-< 3000	98 (20,9%)	98 (21,0%)	55 (23,5%)	251 (21,5%)
≥ 3000	85 (18,1%)	80(17,1%)	39(16,7%)	204(17,4%)
Uso de segundo OAD en la selección por clase [n (%)]				
Número (Sí)	274 (58,4%)	270 (57,8%)	133 (56,8%)	677 (57,9%)
Sulfonilurea	259 (55,2%)	249 (53,3%)	123 (52,6%)	631 (53,9%)
Glinida	3 (0,6%)	10 (2,1%)	5 (2,1%)	18 (1,5%)
Inhibidor de SGLT-2	2 (0,4%)	2 (0,4%)	0	4 (0,3%)
Inhibidor de DPP-4	12 (2,6%)	11 (2,4%)	5 (2,1%)	28 (2,4%)
Duración del tratamiento con el segundo OAD (años)				
Número	274	269	133	676
Media (DE)	3,98 (4,07)	4,61 (4,67)	3,94 (3,54)	4,22 (4,23)
Mediana	2,59	3,26	2,49	2,82
Mín.: Máx.	0,3 : 21,3	0,3 : 25,4	0,3 : 16,0	0,3 : 25,4
Uso previo de agonista del receptor de GLP-1 [n (%)]				
Número	469	467	234	1170
Sí	15 (3,2%)	21 (4,5%)	10 (4,3%)	46 (3,9%)
No	454 (96,8%)	446 (95,5%)	224 (95,7%)	1124 (96,1%)
Uso previo de insulina [n (%)]				
Número	469	467	234	1170

Sí	11 (2,3%)	14 (3,0%)	4 (1,7%)	29 (2,5%)
No	458 (97,7%)	453 (97,0%)	230 (98,3%)	1141 (97,5%)

Retinopatía diabética [n (%)]				
Número	469	467	234	1170
Sí	44 (9,4%)	27 (5,8%)	26 (11,1%)	97 (8,3%)
Fotocoagulación realizada: Sí	4 (0,9%)	2 (0,4%)	0	6 (0,5%)
Fotocoagulación realizada: No	39 (8,3%)	25 (5,4%)	23 (9,8%)	87 (7,4%)
Fotocoagulación realizada: Desconocido	1 (0,2%)	0	3 (1,3%)	4 (0,3%)
Vitrectomía realizada debido a retinopatía diabética: Sí	0	0	0	0
Vitrectomía realizada debido a retinopatía diabética: No	42 (9,0%)	27 (5,8%)	22 (9,4%)	91 (7,8%)
Vitrectomía realizada debido a retinopatía diabética: Desconocido	2 (0,4%)	0	4 (1,7%)	6 (0,5%)
No	416 (88,7%)	429 (91,9%)	199 (85,0%)	1044 (89,2%)
Desconocido	9 (1,9%)	11 (2,4%)	9 (3,8%)	29 (2,5%)

Neuropatía diabética sensorial o motora [n (%)]				
Número	469	467	234	1170
Sí	111 (23,7%)	98 (21,0%)	51 (21,8%)	260 (22,2%)
No	347 (74,0%)	360 (77,1%)	180 (76,9%)	887 (75,8%)
Desconocido	11 (2,3%)	9 (1,9%)	3 (1,3%)	23 (2,0%)

Neuropatía diabética autónoma [n (%)]				
Número	469	467	234	1170
Sí	5 (1,1%)	5 (1,1%)	3 (1,3%)	13 (1,1%)
No	450 (95,9%)	453 (97,0%)	224 (95,7%)	1127 (96,3%)
Desconocido	14 (3,0%)	9 (1,9%)	7 (3,0%)	30 (2,6%)

Nefropatía diabética [n (%)]				
Número	469	467	234	1170
Sí	33 (7,0%)	13 (2,8%)	8 (3,4%)	54 (4,6%)
Función renal alterada (GFR estimado por MDRD inferior a 60 ml/min)	2 (0,4%)	0	1 (0,4%)	3 (0,3%)
Microalbuminuria (30 a 299 mcg por mg de creatinina)	23 (4,9%)	8 (1,7%)	7 (3,0%)	38 (3,2%)
Proteinuria abierta (igual a o superior a 300 mcg por mg de creatinina)	7 (1,5%)	5 (1,1%)	0	12 (1,0%)
No	424 (90,4%)	445 (95,3%)	218 (93,2%)	1087 (92,9%)
Desconocido	12 (2,6%)	9 (1,9%)	8 (3,4%)	29 (2,5%)

Relación basal de albúmina/creatinina urinaria (µg/mg) [n (%)]				
Número	466	466	234	1166
<30 (normal)	365 (78,3%)	380 (81,5%)	187 (79,9%)	932 (79,9%)
≥30 -<300 (microalbuminuria)	89 (19,1%)	74 (15,9%)	41 (17,5%)	204 (17,5%)
≥300 (macroalbuminuria)	12 (2,6%)	12 (2,6%)	6 (2,6%)	30 (2,6%)

Eliminación de creatinina en la selección (ml/min)				
Número	465	464	232	1161

Media (DE)	116,02 (34,99)	115,10 (36,25)	116,50 (33,12)	115,75 (35,12)
Mediana	109,93	107,86	114,02	110,42
Mín.: Máx.	51,8 : 263,9	49,3 : 255,0	46,6 : 239,0	46,6 : 263,9

Categorías de eliminación de creatinina (ml/min) en la selección [n (%)]

Número	465	464	232	1161
<15 (enfermedad renal terminal)	0	0	0	0
≥15 -<30 (disminución grave en GFR)	0	0	0	0
≥30 -<60 (disminución moderada en GFR)	4 (0,9%)	3 (0,6%)	3 (1,3%)	10 (0,9%)
≥60 -<90 (disminución leve en GFR)	117 (25,2%)	128 (27,6%)	44 (19,0%)	289 (24,9%)
≥90 (normal)	344 (74,0%)	333 (71,8%)	185 (79,7%)	862 (74,2%)

OAD = Fármaco antidiabético oral, SGLT-2 = cotransportador 2 de sodio-glucosa, DPP-4 = dipeptidil-peptidasa 4, GLP-1 = péptido 1 similar al glucagón, GFR = tasa de filtración glomerular.

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

La relación de albúmina/creatinina se presenta en µg/mg, equivalente a mg/g, y el factor de conversión a la unidad internacional estándar mg/mmol es 0,1130.

3.1.4 Pauta y duración de la especialidad farmacéutica en fase de investigación

Tabla 5 - Exposición a IMP - Población de seguridad

	Combinación de relación fija Insulina (N=469)	glargina Lixisenatida (N=233)
Duración acumulada de la exposición al tratamiento (años-paciente)	261,5	261,2
Duración del tratamiento del estudio (días)		
Número	468	232
Media (DE)	204,1 (33,9)	196,1 (48,2)
Mediana	211,0	211,0
Mín.: Máx.	2 : 252	6 : 224
Duración del tratamiento del estudio por categoría [n (%)]		
Falta la duración	1 (0,2%)	1 (0,4%)
1-14 días	3 (0,6%)	4 (1,7%)
15-28 días	3 (0,6%)	3 (1,3%)
29-56 días	6 (1,3%)	7 (3,0%)
57-84 días	3 (0,6%)	3 (1,3%)
85-126 días	6 (1,3%)	4 (1,7%)
127-168 días	6 (1,3%)	2 (0,9%)
169-210 días	113 (24,1%)	66 (28,3%)
>210 días	328 (69,9%)	143 (61,4%)
Duración acumulada del tratamiento del estudio por categoría [n (%)]		
Falta la duración	1 (0,2%)	1 (0,4%)
≥1 día	468 (99,8%)	232 (99,6%)
≥15 días	465 (99,1%)	228 (97,9%)
≥29 días	462 (98,5%)	225 (96,6%)

≥57 días	456 (97,2%)	456 (97,6%)	218 (93,6%)
≥85 días	453 (96,6%)	454 (97,2%)	215 (92,3%)
≥127 días	447 (95,3%)	449 (96,1%)	211 (90,6%)
≥169 días	441 (94,0%)	445 (95,3%)	209 (89,7%)
≥211 días	328 (69,9%)	245 (52,5%)	143 (61,4%)

IMP: Especialidad farmacéutica en fase de investigación

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

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

Dosis de insulina final	Combinación de relación fija (N=469)	Insulina glargina (N=467)
<20 U	59 (12,6%)	43 (9,2%)
≥20 U a <30 U	76 (16,2%)	96 (20,6%)
≥30 U a ≤40 U	126 (26,9%)	117 (25,1%)
>40 U a ≤60 U	208 (44,3%)	209 (44,8%)
>60 U	0	2 (0,4%)
= 60 U	73 (15,6%)	94 (20,1%)
<20 U	59 (12,6%)	43 (9,2%)

Pluma A^a

<20 U	59 (12,6%)
≥20 U a <30 U	75 (16,0%)
≥30 U a ≤40 U	104 (22,2%)
>40 U a ≤60 U	2 (0,4%)
>60 U	0

Pluma B^b

<20 U	0
≥20 U a <30 U	0
≥30 U a ≤40 U	21 (4,5%)
>40 U a ≤60 U	206 (43,9%)
>60 U	0

^a 2 U/1 µg de relación fija para insulina glargina/lixisenatida prevista para administrar dosis diarias entre 10 y 40 U (10 U/5 µg y 40 U/20 µg)

^b 3 U/1 µg de relación fija para insulina glargina/lixisenatida prevista para administrar dosis diarias entre 41 y 60 U (≈41 U/14 µg y 60 U/20 µg)

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

Tabla 7 - Número (%) de pacientes de combinación de relación fija por dosis de lixisenatida final al final del tratamiento sin ocultación - Población de seguridad

Dosis final de lixisenatida	Combinación de relación fija (N=469)
<10 µg	59 (12,6%)
≥10 µg a <15 µg	131 (27,9%)
≥15 µg a ≤20 µg	275 (58,6%)
>20 µg	2 (0,4%)

Pluma A^a

<10 µg	59 (12,6%)
--------	------------

≥10 µg a <15 µg	75 (16,0%)
≥15 µg a ≤20 µg	104 (22,2%)
>20 µg	2 (0,4%)
Pluma B^b	
≥10 µg a <15 µg	56 (11,9%)
<10 µg	59 (12,6%)
≥15 µg a ≤20 µg	171 (36,5%)

^a 2 U/1 µg de relación fija para insulina glargina/lixisenatida prevista para administrar dosis diarias entre 10 y 40 U (10 U/5 µg y 40 U/20 µg)

^b 3 U/1 µg de relación fija para insulina glargina/lixisenatida prevista para administrar dosis diarias entre 41 y 60 U (≈41 U/14 µg y 60 U/20 µg)

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

Tabla 8 - Número (%) de pacientes por dosis final de lixisenatida al final del tratamiento sin ocultación - Población de seguridad

Dosis final de lixisenatida	Lixisenatida (N=233)
10 µg	26 (11,2%)
20 µg	207 (88,8%)

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

3.2 EFICACIA

3.2.1 Criterio de valoración de la eficacia principal

Tabla 9 - Cambio medio en HbA1c (%) desde el nivel basal hasta la semana 30 usando MMRM - Población mITT (Figuras 1 y 2)

HbA1c (%)	Combinación de relación fija Insulina glargina (N=466)	Lixisenatida (N=233)
Nivel basal		
Número	467	233
Media (DE)	8,08 (0,71)	8,13 (0,72)
Mediana	8,00	8,00
Mín.: Máx.	4,5 : 10,2	6,7 : 10,3
Semana 30		
Número	443	221
Media (DE)	6,50 (0,75)	7,31 (0,87)
Mediana	6,30	7,20
Mín.: Máx.	4,9 : 9,6	5,2 : 11,0
Cambio desde el nivel basal hasta la semana 30		
Número	467	233
Media LS (SE) ^a	-1,63 (0,038)	-1,34 (0,039)
Diferencia media LS (SE) frente a la insulina glargina ^a	-0,29 (0,048)	-
IC del 95 %	(-0,384 a -0,194)	-
Valor de p	<0,0001	-
Diferencia media LS (SE) frente a la lixisenatida ^a	-0,78 (0,059)	-
IC del 95 %	(-0,898 a -0,665)	-
Valor de p	<0,0001	-

^a Modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM) con grupos de tratamiento (combinación de relación fija, insulina glargina sola, lixisenatida sola), estratos de aleatorización de HbA1c (<8,0 %, ≥8,0 %) en la visita 4 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de segundo OAD en la selección (Sí, No), visita (semana 8, 12, 24 y 30), interacción del tratamiento por visita y país como efectos fijos, e interacción del valor por visita de HbA1c inicial como covariable.

Países con menos de 5 pacientes se agruparon con el país con el menor número de pacientes que es 5 o más. El análisis incluye todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Se incluyen pacientes que tienen mediciones en el nivel basal y después del nivel basal.

3.2.2 Otros criterios de valoración de la eficacia claves

Tabla 10 - Número (%) de pacientes con valor de HbA1c ≤6,5 % o <7,0 % en la semana 30 - Población mITT

HbA1c (%)	Combinación de relación fija (N=468)	Insulina (N=466)	glargina Lixisenatida (N=233)
Número	468	466	233
≤6,5 %	261 (55,8%)	184 (39,5%)	45 (19,3%)
Diferencia de proporciones (IC del 95 %) frente a la insulina glargina ^a	16,35 % (10,13 % a 22,58 %)	-	-
Diferencia de proporciones (IC del 95 %) frente a la lixisenatida ^a	36,38 % (29,81 % a 42,95 %)	-	-
<7 %	345 (73,7%)	277 (59,4%)	77 (33,0%)
Diferencia de proporciones (IC del 95 %) frente a la insulina glargina ^a	14,31 % (8,37 % a 20,25 %)	-	-
Diferencia de proporciones (IC del 95 %) frente a la lixisenatida ^a	40,61 % (33,63 % a 47,59 %)	-	-

^a Promedio ponderado de diferencia de proporciones entre grupos de tratamiento (combinación de relación fija, insulina glargina, lixisenatida) de cada estrato (estratos de aleatorización de HbA1c [<8,0 %, ≥8,0 %] en la visita 4 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de segundo OAD en la selección [Sí, No]) usando pesos de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).

Diferencia de proporciones = diferencia de las proporciones de pacientes que alcanzan el valor de HbA1c ≤6,5 % o <7 %.

Se usaron todas las medidas en la semana 30, incluyendo aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o la introducción de terapia de rescate. Si no estuvo disponible evaluación en la semana 30, los pacientes se trataron como no respondedores.

Tabla 11 - Cambio medio en la variación de la glucosa en plasma a las 2 horas (mmol/l) durante una prueba de comida normalizada desde el nivel basal hasta la semana 30 usando ANCOVA - Población mITT

Variación de la glucosa en plasma a las 2 horas (mmol/l)	Combinación de relación fija (N=468)	Insulina (N=466)	glargina Lixisenatida (N=233)
Nivel basal			
Número	428	425	192
Media (DE)	5,31 (2,86)	5,02 (2,96)	5,07 (2,54)
Mediana	5,20	4,90	5,00
Mín.: Máx.	-4,3 : 14,2	-4,7 : 14,5	-3,2 : 12,2
Semana 30 (LOCF)			
Número	428	425	192
Media (DE)	2,81 (2,84)	4,80 (2,90)	1,70 (3,23)
Mediana	2,80	4,70	1,05
Mín.: Máx.	-4,3 : 12,3	-5,5 : 14,4	-5,0 : 10,2

Cambio desde el nivel basal
hasta la semana 30 (LOCF)

Número	428	425	192
Media (DE)	-2,49 (3,37)	-0,22 (2,86)	-3,37 (3,41)
Mediana	-2,40	-0,10	-3,45
Mín.: Máx.	-12,2:10,1	-13,1 : 7,9	-12,4 : 4,8
Media LS (SE) ^a	-2,31 (0,154)	-0,18 (0,157)	-3,23 (0,216)
Diferencia media LS (SE) frente a la insulina glargina ^a	-2,13 (0,185)	-	-
IC del 95 %	(-2,498 a -1,770)	-	-
Valor de p	<0,0001	-	-
Diferencia media LS (SE) frente a la lixisenatida ^a	0,91 (0,237)	-	-
IC del 95 %	(0,448 a 1,377)	-	-

LOCF = Última observación considerada.

^a Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (combinación de relación fija, insulina glargina, lixisenatida), estratos de aleatorización de HbA1c (<8,0 %, ≥8,0 %) en la visita 4 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de segundo OAD en la selección (Sí, No) y país como efectos fijos y valor de la variación de la glucosa en sangre a las 2 horas basal como covariable.

Países con menos de 5 pacientes se agruparon con el país con el menor número de pacientes que es 5 o más. Los análisis incluyeron mediciones recogidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Se incluyeron pacientes que se inyectan IMP por la mañana en el grupo de lixisenatida y todos los pacientes en el grupo de combinación de relación fija o de insulina glargina con tanto mediciones basales como de la semana 30 (LOCF).

Tabla 12 - Cambio medio en la glucosa en plasma posprandial a las 2 horas (mmol/l) durante una prueba de comida normalizada desde el nivel basal hasta la semana 30 usando ANCOVA - Población mITT

Glucosa en plasma posprandial a las 2 horas (mmol/l)	Combinación de relación fija (N=468)	Insulina (N=466)	glargina Lixisenatida (N=233)
Nivel basal			
Número	430	430	196
Media (DE)	15,19 (3,63)	14,61 (3,64)	14,72 (3,32)
Mediana	15,20	14,50	14,70
Mín.: Máx.	3,1 : 24,6	4,4 : 26,6	4,9 : 24,1
Semana 30 (LOCF)			
Número	430	430	196
Media (DE)	9,15(3,20)	11,35 (3,12)	9,99(3,91)
Mediana	8,90	11,20	9,45
Mín.: Máx.	2,8 : 24,0	3,3 : 19,9	4,0 : 25,8
Cambio desde el nivel basal hasta la semana 30 (LOCF)			
Número	430	430	196
Media (DE)	-6,04 (4,27)	-3,26 (3,54)	-4,73 (4,11)
Mediana	-6,00	-3,35	-5,05
Mín.: Máx.	-18,1 : 6,7	-17,2 : 6,3	-13,8 : 8,4
Media LS (SE) ^a	-5,68 (0,176)	-3,31 (0,178)	-4,58 (0,245)

Diferencia media LS (SE) frente a la insulina glargina ^a	-2,38 (0,212)	-	-
IC del 95 %	(-2,794 a -1,963)	-	-
Diferencia media LS (SE) frente a la lixisenatida ^a	-1,10 (0,269)	-	-
IC del 95 %	(-1,627 a -0,573)	-	-

LOCF = Última observación considerada.

^a Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (combinación de relación fija, insulina glargina, lixisenatida), estratos de aleatorización de HbA1c (<8,0 %, ≥8,0 %) en la visita 4 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de segundo OAD en la selección (Sí, No) y país como efectos fijos y valor de la variación de la glucosa en sangre a las 2 horas basal como covariable.

Países con menos de 5 pacientes se agruparon con el país con el menor número de pacientes que es 5 o más. Los análisis incluyeron mediciones recogidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Se incluyeron pacientes que se inyectan IMP por la mañana en el grupo de lixisenatida y todos los pacientes en el grupo de combinación de relación fija o de insulina glargina con tanto mediciones basales como de la semana 30 (LOCF).

Tabla 13 - Cambio medio en el peso corporal (kg) desde el nivel basal hasta la semana 30 usando MMRM - Población mITT (Figura 3)

Peso corporal (kg)	Combinación de relación fija Insulina glargina (N=466)	Lixisenatida (N=233)
Nivel basal		
Número	467	233
Media (DE)	89,44 (17,16)	90,79 (16,25)
Mediana	88,90	91,00
Mín.: Máx.	46,7 : 147,0	54,3 : 144,0
Semana 30		
Número	448	222
Media (DE)	89,16 (17,34)	88,57 (16,20)
Mediana	88,00	88,90
Mín.: Máx.	45,2 : 145,5	53,5 : 152,3
Cambio desde el nivel basal hasta la semana 30		
Número	467	233
Media LS (SE) ^a	-0,29 (0,182)	-2,30 (0,256)
Diferencia media LS (SE) frente a la insulina glargina ^a	-1,40 (0,250)	-
IC del 95 %	(-1,891 a -0,910)	-
Valor de p	<0,0001	-
Diferencia media LS (SE) frente a la lixisenatida ^a	2,01 (0,307)	-
IC del 95 %	(1,404 a 2,609)	-

^a Modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM) con grupos de tratamiento (combinación de relación fija, insulina glargina sola, lixisenatida sola), estratos de aleatorización de HbA1c (<8,0 %, ≥8,0 %) en la visita 4 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de segundo OAD en la selección (Sí, No), visita programada (semana 8, 12, 24 y 30), interacción del tratamiento por visita y país como efectos fijos, e interacción del valor del peso corporal basal por visita como covariable.

Países con menos de 5 pacientes se agruparon con el país con el menor número de pacientes que es 5 o más. El análisis incluye todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Se incluyen pacientes que tienen mediciones en el nivel basal y después del nivel basal.

Tabla 14 - Cambio medio en la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) desde el nivel basal hasta la semana 30 usando MMRM - Población mITT (Figuras 4 y 5)

Glucosa en plasma en ayunas (mmol/l)	Combinación de relación fija Insulina (N=468)	glargina Lixisenatida (N=233)		
Nivel basal				
Número	465	232		
Media (DE)	9,88 (2,34)	9,79 (2,16)		
Mediana	9,70	9,70		
Mín.: Máx.	4,3 : 17,8	5,5 : 19,4		
Semana 30				
Número	436	216		
Media (DE)	6,32 (1,47)	8,27 (2,24)		
Mediana	6,00	8,00		
Mín.: Máx.	3,1 : 14,3	3,2 : 24,4		
Cambio desde el nivel basal hasta la semana 30				
	Número	465	465	232
	Media LS (SE) ^a	-3,46 (0,090)	-3,27 (0,091)	-1,50 (0,124)
Diferencia media LS (SE) frente a la insulina glargina ^a		-0,19 (0,117)	-	-
	IC del 95 %	(-0,420 a 0,038)	-	-
	Valor de p	0,1017	-	-
Diferencia media LS (SE) frente a la lixisenatida ^a		-1,96 (0,144)	-	-
	IC del 95 %	(-2,246 a -1,682)	-	-
	Valor de p	<0,0001	-	-

^a Modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM) con grupos de tratamiento (combinación de relación fija, insulina glargina sola, lixisenatida sola), estratos de aleatorización de HbA1c (<8,0 %, ≥8,0 %) en la visita 4 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de segundo OAD en la selección (Sí, No), visita programada (semana 8, 12, 24 y 30), interacción del tratamiento por visita y país como efectos fijos, e interacción del valor de glucosa en plasma en ayunas basal por visita como covariable.

Países con menos de 5 pacientes se agruparon con el país con el menor número de pacientes que es 5 o más. El análisis incluye todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Se incluyen pacientes que tienen mediciones en el nivel basal y después del nivel basal.

Tabla 15 - Cambio medio en la GMPG de 7 puntos promedio (mmol/l) desde el nivel basal hasta la semana 30 usando MMRM - Población mITT (Figura 6)

GMPG de 7 puntos promedio (mmol/l)	Combinación de relación fija Insulina (N=468)	glargina Lixisenatida (N=233)
Nivel basal		

Número	421	411	204	
Media (DE)	10,47 (2,15)	10,31 (2,15)	10,41 (2,01)	
Mediana	10,03	10,07	10,33	
Mín.: Máx.	5,2 : 16,8	5,8 : 18,3	6,0 : 17,2	
Semana 30				
Número	382	368	184	
Media (DE)	7,09 (1,25)	7,75 (1,49)	8,54 (1,79)	
Mediana	6,90	7,49	8,42	
Mín.: Máx.	4,9 : 13,6	5,0 : 15,5	5,4 : 18,1	
Cambio desde el nivel basal hasta la semana 30				
	Número	421	411	204
	Media LS (SE) ^a	-3,35 (0,081)	-2,66 (0,084)	-1,95 (0,111)
Diferencia media LS (SE) frente a la insulina glargina ^a		-0,69 (0,101)	-	-
	IC del 95 %	(-0,892 a -0,495)	-	-
	Valor de p	<0,0001	-	-
Diferencia media LS (SE) frente a la lixisenatida ^a		-1,40 (0,124)	-	-
	IC del 95 %	(-1,645 a -1,158)	-	-
	Valor de p	<0,0001	-	-
SMPG = Glucosa en plasma autocontrolada.				

SMPG = Glucosa en plasma autocontrolada.

^a Modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM) con grupos de tratamiento (combinación de relación fija, insulina glargina sola, lixisenatida sola), estratos de aleatorización de HbA1c (<8,0 %, ≥8,0 %) en la visita 4 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de segundo OAD en la selección (Sí, No), visita programada (semana 8, 12, 24 y 30), interacción del tratamiento por visita y país como efectos fijos, e interacción del valor de SMPG promedio basal por visita como covariable.

Países con menos de 5 pacientes se agruparon con el país con el menor número de pacientes que es 5 o más. El análisis incluye todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Se incluyen pacientes que tienen mediciones en el nivel basal y después del nivel basal.

Tabla 16 - Número (%) de pacientes que alcanzan HbA1c <7,0 % sin aumento de peso corporal en la semana 30 - Población mITT

HbA1c <7,0 % sin aumento de peso corporal	Combinación de relación fija (N=468)	Insulina glargina (N=466)	Lixisenatida (N=233)
Número	468	466	233
Sí	202 (43,2%)	117 (25,1%)	65 (27,9%)
Diferencia de proporciones (IC del 95 %) frente a la insulina glargina ^a	18,08 % (12,15 % a 24,01 %)	-	-
	Valor de p	<.0001	-
Diferencia de proporciones (IC del 95 %) frente a la lixisenatida ^a	15,22 % (8,05 % a 22,39 %)	-	-

^a Promedio ponderado de diferencia de proporciones entre grupos de tratamiento (combinación de relación fija, insulina glargina, lixisenatida) de cada estrato (estratos de aleatorización de HbA1c [$<8,0$, $\geq 8,0$ %] en la visita 4 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de segundo OAD en la selección [Sí, No]) usando pesos de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).

Los análisis incluyeron mediciones de HbA1c y del peso corporal en la semana 30, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o la introducción de medicación de rescate.

Los pacientes se trataron como no respondedores si no tuvieron evaluaciones de HbA1c y/o del peso corporal en la semana 30.

Tabla 17 - Número (%) de pacientes que alcanzan HbA1c $<7,0$ % sin aumento de peso corporal en la semana 30 y sin hipoglucemia sintomática documentada (concentración de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l]) durante el estudio - Población mITT

HbA1c $<7,0$ % sin aumento de peso y sin hipoglucemia sintomática documentada	Combinación de relación fija (N=468)	Insulina glargina (N=466)	Lixisenatida (N=233)
Número	468	466	233
Sí	149 (31,8%)	88 (18,9%)	61 (26,2%)
Diferencia de proporciones (IC del 95 %) frente a la insulina glargina ^a	12,98 % (7,50 % a 18,45 %)	-	-
Valor de p	$<.0001$	-	-
Diferencia de proporciones (IC del 95 %) frente a la lixisenatida ^a	5,61 % (-1,33 % a 12,55 %)	-	-

^a Promedio ponderado de diferencia de proporciones entre grupos de tratamiento (combinación de relación fija, insulina glargina, lixisenatida) de cada estrato (estratos de aleatorización de HbA1c [$<8,0$, $\geq 8,0$ %] en la visita 4 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de segundo OAD en la selección [Sí, No]) usando pesos de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).

La hipoglucemia sintomática documentada es un acontecimiento durante el cual los síntomas típicos de la hipoglucemia van acompañados de una glucosa en plasma medida de ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l).

Los análisis incluyeron todas las mediciones de HbA1c y del peso corporal en la semana 30, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o la introducción de medicación de rescate. Los pacientes se trataron como no respondedores si no tuvieron evaluaciones de HbA1c y/o del peso corporal en la semana 30.

Se consideró toda la hipoglucemia sintomática documentada producida durante el periodo de tratamiento sin ocultación de 30 semanas, que incluye aquella producida después de la interrupción de IMP o la introducción de medicación de rescate.

Tabla 18 - Dosis de insulina glargina diaria promedio (U) en la semana 30 usando MMRM - Población mITT (Figura 7)

Dosis de insulina glargina diaria promedio (U)	Combinación de relación fija (N=468)	Insulina glargina (N=466)
Semana 30		
Número	438	440
Media (DE)	39,75 (14,87)	40,34 (14,85)
Mediana	40,00	40,00
Mín.: Máx.	10,0 : 60,0	4,0 : 62,0
Semana 30		
Número	467	463
Media LS (SE) ^a	39,77 (0,699)	40,46 (0,701)
Diferencia media LS (SE) frente a la insulina glargina ^a	-0,69 (0,990)	-
IC del 95 %	(-2,632 a 1,252)	-

Valor de p

0,4857

-

^a Modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM) con grupos de tratamiento (combinación de relación fija, insulina glargina), estratos de aleatorización de HbA1c (<8,0 %, ≥8,0 %) en la visita 4 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de segundo OAD en la selección (Sí, No), visita programada, interacción del tratamiento por visita y país como efectos fijos.

Países con menos de 5 pacientes se agruparon con el país con el menor número de pacientes que es 5 o más. Los análisis incluyeron mediciones programadas obtenidas hasta la fecha de la última inyección de la IMP, que incluye aquellas obtenidas después de la introducción de terapia de rescate.

3.3 SEGURIDAD

Se documentaron los acontecimientos de hipoglucemia sintomática en un cuaderno de acontecimientos de hipoglucemia específico, y no una página de CRF de AE, y así no se incluyeron en los resúmenes de TEAE. Se resumen por separado de TEAE.

Tabla 19 - Visión general del perfil de acontecimientos adversos: acontecimientos adversos durante el tratamiento - Población de seguridad

n (%)	Combinación de relación fija (N=469)	Insulina glargina (N=467)	Lixisenatida (N=233)
Pacientes con algún TEAE	267 (56,9%)	227 (48,6%)	157 (67,4%)
Pacientes con algún TEAE grave	18 (3,8%)	19 (4,1%)	9 (3,9%)
Pacientes con algún TEAE que conduce a interrupción permanente del tratamiento	12 (2,6%)	9 (1,9%)	21 (9,0%)
Pacientes con algún TEAE que conduce a muerte	2 (0,4%)	3 (0,6%)	1 (0,4%)

TEAE: Acontecimiento adverso durante el tratamiento

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

Tabla 20 - Número (%) de pacientes que tienen TEAE (PT 3 % en cualquier grupo de tratamiento) por SOC principal y PT - Población de seguridad

Clase principal de sistemas y órganos Término preferido n (%)	Combinación de relación fija (N=469)	de Insulina glargina (N=467)	Lixisenatida (N=233)
Algún TEAE	267 (56,9%)	227 (48,6%)	157 (67,4%)
Clase principal de sistemas y órganos Término preferido n (%)	Combinación de relación fija (N=469)	de Insulina glargina (N=467)	Lixisenatida (N=233)
Algún TEAE	267 (56,9%)	227 (48,6%)	157 (67,4%)
Infecciones e infestaciones	130 (27,7%)	126 (27,0%)	60 (25,8%)
Gripe	15 (3,2%)	11 (2,4%)	4 (1,7%)
Nasofaringitis	26 (5,5%)	25 (5,4%)	15 (6,4%)
Infección de las vías respiratorias superiores	33 (7,0%)	23 (4,9%)	12 (5,2%)
Trastornos del sistema nervioso	50 (10,7%)	30 (6,4%)	31 (13,3%)
Mareos	16 (3,4%)	7 (1,5%)	7 (3,0%)
Cefalea	24 (5,1%)	15 (3,2%)	18 (7,7%)
Trastornos gastrointestinales	102 (21,7%)	59 (12,6%)	86 (36,9%)
Diarrea	42 (9,0%)	20 (4,3%)	21 (9,0%)
Náuseas	45 (9,6%)	17 (3,6%)	56 (24,0%)
Vómitos	15 (3,2%)	7 (1,5%)	15 (6,4%)

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	51 (10,9%)	41 (8,8%)	29 (12,4%)
Dolor de espalda	16 (3,4%)	10 (2,1%)	8(3,4%)

TEAE: Acontecimiento adverso durante el tratamiento, SOC: Clase de sistemas y órganos, PT: Término preferido.

MedDRA 18.0

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

Nota: Tabla clasificada por orden de SOC internacionalmente acordada y orden alfabético de PT.

Solo se presentan SOC con al menos un PT ≥ 3 % en al menos un grupo.

3.3.1 Muertes, acontecimientos adversos graves durante el tratamiento

- 5 Seis pacientes tuvieron al menos 1 TEAE que condujo a muerte: 2 del grupo de combinación de relación fija, 3 del grupo de insulina glargina y 1 del grupo de lixisenatida (Tabla 21). Ninguno de los acontecimientos fatales se consideró relacionado con la IMP por el investigador.
- 10
- Grupo de combinación de relación fija:
 - o Un paciente de 64 años de edad murió de cáncer de pulmón metastásico.
 - o Un paciente de 72 años de edad murió de insuficiencia cardíaca congestiva.
- 15
- Grupo de insulina glargina:
 - o Un paciente de 55 años de edad murió de infarto agudo de miocardio y edema pulmonar agudo.
 - o Un paciente de 62 años de edad murió de insuficiencia cardíaca aguda.
- 20
- o Un paciente de 60 años de edad murió aproximadamente 3 meses después del periodo de tratamiento debido al empeoramiento de carcinoma de células escamosas queratinizadas no diferenciadas en la boca (diagnosticado durante el periodo durante el tratamiento).
- 25
- Grupo de lixisenatida:
 - o Una paciente 63 años de edad murió, se informó que apareció muerta en su cama debido a motivos desconocidos 208 días después de la primera dosis del fármaco del estudio. No se realizó la autopsia. No se proporcionó otra información. Este caso se adjudicó por el CAC como muerte CV.
- 30

Tabla 21 - Número (%) de pacientes que tuvieron TEAE que condujeron a la muerte por SOC principal y PT - Población de seguridad

Clase principal de sistemas y órganos Término preferido [n (%)]	Combinación de relación fija (N=469)	Insulina (N=467)	glargina Lixisenatida (N=233)
Cualquier TEAE que conduzca a muerte	2 (0,4%)	3 (0,6%)	1 (0,4%)
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Cáncer de pulmón metastásico	1 (0,2%)	0	0
Carcinoma de células escamosas de la cavidad bucal	0	1 (0,2%)	0
Trastornos cardíacos	1 (0,2%)	2 (0,4%)	0
Infarto agudo de miocardio	0	1 (0,2%)	0
Insuficiencia cardíaca aguda	0	1 (0,2%)	0
Insuficiencia cardíaca congestiva	1 (0,2%)	0	0

Trastornos respiratorios, torácicos y 0 mediastinales	1 (0,2%)	0
Edema pulmonar agudo 0	1 (0,2%)	0
Trastornos generales y condiciones del 0 sitio de administración	0	1 (0,4%)
Muerte 0	0	1 (0,4%)

TEAE: Acontecimiento adverso durante el tratamiento, SOC: Clase de sistemas y órganos, PT: Término preferido.

MedDRA 18.0

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

Nota: Tabla clasificada por orden de SOC internacionalmente acordada y orden alfabético de PT.

Tabla 22 - Número (%) de pacientes que tuvieron TEAE grave(s) presentados por SOC principal y PT - Población de seguridad

Clase principal de sistemas y órganos Término preferido [n (%)]	Combinación de relación fija (N=469)	Insulina (N=467)	glargina Lixisenatida (N=233)
Cualquier TEAE grave	18 (3,8%)	19 (4,1%)	9 (3,9%)
Infecciones e infestaciones	4 (0,9%)	2 (0,4%)	2 (0,9%)
Bronquitis	0	1 (0,2%)	0
Erisipela	1 (0,2%)	0	1 (0,4%)
Infección febril	1 (0,2%)	0	0
Cualquier TEAE grave	18 (3,8%)	19 (4,1%)	9 (3,9%)
Meningitis estafilocócica	0	0	1 (0,4%)
Neumonía	0	1 (0,2%)	0
Pielonefritis aguda	0	1 (0,2%)	0
Infección de las vías urinarias	2 (0,4%)	0	0
Urosepsis	0	1 (0,2%)	0
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)	2 (0,4%)	4 (0,9%)	1 (0,4%)
Cáncer de pulmón metastásico	1 (0,2%)	0	0
Neoplasia de pulmón maligna	0	0	1 (0,4%)
Metástasis al hígado	0	0	1 (0,4%)
Carcinoma pancreático	0	1 (0,2%)	0
Cáncer de próstata recurrente	0	1 (0,2%)	0
Carcinoma de células escamosas de piel	1 (0,2%)	0	0
Carcinoma de células escamosas de la cavidad bucal	0	1 (0,2%)	0
Adenoma de tiroides	0	1 (0,2%)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	0	1 (0,2%)	0
Pancitopenia	0	1 (0,2%)	0
Trastornos del sistema inmunitario	0	0	1 (0,4%)
Reacción anafiláctica	0	0	1 (0,4%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	0	0	2 (0,9%)
Control inadecuado de la diabetes mellitus	0	0	1 (0,4%)

Acidosis metabólica	0	0	1 (0,4%)
Trastornos del sistema nervioso	1 (0,2%)	1 (0,2%)	2 (0,9%)
Infarto lacunar	0	1 (0,2%)	0
Radiculopatía	0	0	1 (0,4%)
Ataque isquémico transitorio	1 (0,2%)	0	1 (0,4%)
Trastornos cardíacos	2 (0,4%)	6 (1,3%)	0
Infarto agudo de miocardio	0	1 (0,2%)	0
Insuficiencia cardíaca aguda	0	1 (0,2%)	0
Insuficiencia cardíaca crónica	0	1 (0,2%)	0
Insuficiencia cardíaca congestiva	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Enfermedad de las arterias coronarias	0	1 (0,2%)	0
Infarto de miocardio	0	1 (0,2%)	0
Palpitaciones	1 (0,2%)	0	0
Cualquier TEAE grave	18 (3,8%)	19 (4,1%)	9 (3,9%)
Trastornos vasculares	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Hipertensión	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	0	3 (0,6%)	1 (0,4%)
Edema pulmonar agudo	0	1 (0,2%)	0
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	0	1 (0,2%)	0
Disnea	0	1 (0,2%)	0
Fallo respiratorio	0	0	1 (0,4%)
Trastornos gastrointestinales	1 (0,2%)	0	0
Esofagitis	1 (0,2%)	0	0
Trastornos hepatobiliares	1 (0,2%)	0	0
Colecistitis crónica	1 (0,2%)	0	0
Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos	2 (0,4%)	0	0
Angioedema	1 (0,2%)	0	0
Urticaria	1 (0,2%)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	0	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Costocondritis	0	1 (0,2%)	0
Osteoartritis espinal	0	0	1 (0,4%)
Trastornos renales y urinarios	1 (0,2%)	2 (0,4%)	1 (0,4%)
Lesión renal aguda	0	0	1 (0,4%)
Prolapso de vejiga	0	1 (0,2%)	0
Cálculos urinarios	0	1 (0,2%)	0
Hidronefrosis	0	1 (0,2%)	0
Cólico renal	1 (0,2%)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	3 (0,6%)	0	0
Fimosis adquirida	1 (0,2%)	0	0
Displasia cervical	1 (0,2%)	0	0
Metrorragia	1 (0,2%)	0	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	0	1 (0,2%)	1 (0,4%)

Muerte	0	0	1 (0,4%)
Dolor de pecho no cardíaco	0	1 (0,2%)	0
Investigaciones	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Electrocardiograma Segmento ST-T anormal	1 (0,2%)	0	0
Cualquier TEAE grave	18 (3,8%)	19 (4,1%)	9 (3,9%)
Lipasa elevada	0	1 (0,2%)	0
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Fractura conminuta	0	1 (0,2%)	0
Rotura de tendón	1 (0,2%)	0	0
Toxicidad a diversos agentes	0	0	1 (0,4%)

TEAE: Acontecimiento adverso durante el tratamiento, SOC: Clase de sistemas y órganos, PT: Término preferido. MedDRA 18.0

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

Nota: Tabla clasificada por orden de SOC internacionalmente acordada y orden alfabético de PT.

3.3.2 Acontecimientos adversos que conducen a retirada

Tabla 23 - Número (%) de pacientes que tuvieron TEAE que conducen a interrupción permanente del tratamiento por SOC principal y PT - Población de seguridad

Clase principal de sistemas y órganos Término preferido [n (%)]	Combinación de relación fija (N=469)	Insulina (N=467)	glargina Lixisenatida (N=233)
Cualquier TEAE que conduce a interrupción permanente del tratamiento	12 (2,6%)	9 (1,9%)	21 (9,0%)
Infecciones e infestaciones	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Bacteremia	0	0	1 (0,4%)
Bronquitis	0	1 (0,2%)	0
Absceso extradural	0	0	1 (0,4%)
Meningitis estafilocócica	0	0	1 (0,4%)
Infección de las vías urinarias	1 (0,2%)	0	0
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Cáncer de pulmón metastásico	1 (0,2%)	0	0
Neoplasia de pulmón maligna	0	0	1 (0,4%)
Carcinoma pancreático	0	1 (0,2%)	0
Trastornos del sistema inmunitario	0	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Reacción anafiláctica	0	0	1 (0,4%)
Hipersensibilidad a fármacos	0	1 (0,2%)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	0	0	1 (0,4%)
Disminución del apetito	0	0	1 (0,4%)
Cualquier TEAE que conduce a interrupción permanente del tratamiento	12 (2,6%)	9 (1,9%)	21 (9,0%)
Trastornos psiquiátricos	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Depresión	0	1 (0,2%)	0
Insomnio	1 (0,2%)	0	0
Trastornos del sistema nervioso	0	1 (0,2%)	1 (0,4%)

Clase principal de sistemas y órganos Término preferido [n (%)]	Combinación de relación fija (N=469)	Insulina (N=467)	glargina Lixisenatida (N=233)
Mononeuropatía diabética	0	0	1 (0,4%)
Cefalea	0	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Trastornos cardíacos	1 (0,2%)	3 (0,6%)	1 (0,4%)
Infarto agudo de miocardio	0	1 (0,2%)	0
Fibrilación auricular	0	0	1 (0,4%)
Insuficiencia cardíaca aguda	0	1 (0,2%)	0
Insuficiencia cardíaca congestiva	1 (0,2%)	0	0
Infarto de miocardio	0	1 (0,2%)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	0	2 (0,4%)	0
Edema pulmonar agudo	0	1 (0,2%)	0
Tos	0	1 (0,2%)	0
Trastornos gastrointestinales	4 (0,9%)	1 (0,2%)	12 (5,2%)
Distensión abdominal	0	0	1 (0,4%)
Dolor abdominal	0	0	1 (0,4%)
Colitis	0	0	1 (0,4%)
Diarrea	1 (0,2%)	0	2 (0,9%)
Dispepsia	0	1 (0,2%)	0
Gastritis erosiva	0	0	1 (0,4%)
Náuseas	2 (0,4%)	0	6 (2,6%)
Vómitos	2 (0,4%)	0	4 (1,7%)
Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos	4 (0,9%)	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Sarpullido	0	1 (0,2%)	0
Sensación de quemazón de la piel	1 (0,2%)	0	0
Urticaria	3 (0,6%)	0	1 (0,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	1 (0,2%)	0	0
Dolor de espalda	1 (0,2%)	0	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	0	1 (0,2%)	2 (0,9%)
Muerte	0	0	1 (0,4%)
Cualquier TEAE que conduce a interrupción permanente del tratamiento	12 (2,6%)	9 (1,9%)	21 (9,0%)
Cansancio	0	1 (0,2%)	0
Eritema del sitio de inyección	0	0	1 (0,4%)
Investigaciones	0	1 (0,2%)	2 (0,9%)
Alanina aminotransferasa elevada	0	0	1 (0,4%)
Creatinina en sangre elevada	0	0	1 (0,4%)
Lipasa elevada	0	1 (0,2%)	0
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	0	1 (0,2%)	0
Fractura conminuta	0	1 (0,2%)	0

TEAE: Acontecimiento adverso durante el tratamiento, SOC: Clase de sistemas y órganos, PT: Término preferido.

MedDRA 18.0

Clase principal de sistemas y órganos Término preferido [n (%)]	Combinación de relación fija (N=469)	Insulina (N=467)	glargina Lixisenatida (N=233)
--	--------------------------------------	------------------	-------------------------------

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

Tabla 24- Número (%) de pacientes que tuvieron reacciones del sitio de inyección durante el periodo durante el tratamiento - Población de seguridad

Origen del acontecimiento Término preferido	Combinación de relación fija (N=469)	Insulina (N=467)	glargina Lixisenatida (N=233)
Cualquier reacción del sitio de inyección	12 (2,6%)	8 (1,7%)	7 (3,0%)
PT codificados de los términos informados por el investigador	12 (2,6%)	8 (1,7%)	7 (3,0%)
Cardenales del sitio de inyección	4 (0,9%)	4 (0,9%)	0
Dolor del sitio de inyección	2 (0,4%)	2 (0,4%)	3 (1,3%)
Reacción del sitio de inyección	2 (0,4%)	1 (0,2%)	2 (0,9%)
Molestia del sitio de inyección	1 (0,2%)	0	0
Irritación del sitio de inyección	1 (0,2%)	0	0
Nódulo del sitio de inyección	1 (0,2%)	0	0
Pápula del sitio de inyección	1 (0,2%)	0	0
Erupción del sitio de inyección	1 (0,2%)	0	0
Eritema del sitio de inyección	0	0	2 (0,9%)
Hemorragia del sitio de inyección	0	2 (0,4%)	0
Hinchazón del sitio de inyección	0	1 (0,2%)	0
Calor del sitio de inyección	0	1 (0,2%)	0
PT codificados de los términos de diagnóstico de ARAC	2 (0,4%)	0	2 (0,9%)
Reacción del sitio de inyección	2 (0,4%)	0	2 (0,9%)

ARAC = Comité de evaluación de reacciones alérgicas, PT = término preferido.

Un caso de eritema del sitio de inyección informado en el grupo de lixisenatida condujo a interrupción del tratamiento. Una paciente de 56 años de edad desarrolló eritema en el sitio de la inyección de lixisenatida (abdomen y regiones anteriores de los muslos), acompañado por hinchazón local y picor. Se diagnosticó el eritema del sitio de inyección de intensidad leve, y posteriormente el paciente se interrumpió permanentemente de IMP. No se administró tratamiento correctivo y el paciente se recuperó sin secuelas. El investigador consideró que el acontecimiento se relacionaba con IMP.

Tabla 25 - Número (%) de pacientes con acontecimientos adjudicados como reacción alérgica por ARAC durante el periodo durante el tratamiento - Población de seguridad

Relación con el tratamiento estudio (ARAC)	Categorías del diagnóstico (por ARAC)	Término codificado de por MedDRA (PT) para diagnóstico de ARAC	Combinación de relación (N=469)	Insulina fija glargina (N=467)	Lixisenatida (N=233)
Todos	Cualquier categoría	Cualquier acontecimiento	6 (1,3%)	3 (0,6%)	2 (0,9%)
	Urticaria (ronchas)	Urticaria	3 (0,6%)	1 (0,2%)	1 (0,4%)
	Angioedema	Angioedema	3 (0,6%)	0	0
	Reacción anafiláctica	Reacción anafiláctica	0	0	1 (0,4%)

Posiblemente relacionado con IMP	Otra reacción alérgica	Conjuntivitis alérgica	0	1 (0,2%)	0
		Rinitis alérgica	0	2 (0,4%)	0
	Cualquier categoría	Cualquier acontecimiento	3 (0,6%)	0	2 (0,9%)
	Urticaria (ronchas)	Urticaria	3 (0,6%)	0	1 (0,4%)
	Reacción anafiláctica	Reacción anafiláctica	0	0	1 (0,4%)
No relacionado con IMP	Cualquier categoría	Cualquier acontecimiento	3 (0,6%)	3 (0,6%)	0
	Urticaria (ronchas)	Urticaria	0	1 (0,2%)	0
	Angioedema	Angioedema	3 (0,6%)	0	0
	Otra reacción alérgica	Conjuntivitis alérgica	0	1 (0,2%)	0
		Rinitis alérgica	0	2 (0,4%)	0

ARAC = Comité de evaluación de reacciones alérgicas, IMP= especialidad farmacéutica en fase de investigación.

Se informó un acontecimiento alérgico adjudicado como reacción anafiláctica por el ARAC en el grupo de lixisenatida y se produjo en una paciente de 60 años de edad 1 hora después de la administración de IMP. El paciente desarrolló pico generalizado, erupción de la piel, edema de manos y cara, y sibilancias. Se llevó a la sala de urgencias y se recuperó tras dexametasona intramuscular.

Tabla 26 - Número (%) de pacientes con acontecimientos pancreáticos positivamente adjudicados por PSAC durante el periodo durante el tratamiento - Población de seguridad

	Combinación de relación fija (N=469)	Insulina (N=467)	glargina Lixisenatida (N=233)
Cualquiera con "Sí" para pancreatitis por PSAC	0	0	0
Pancreatitis aguda	0	0	0
Aguda en pancreatitis crónica	0	0	0
Pancreatitis crónica	0	0	0
Pancreatitis desconocida	0	0	0

PSAC = Comité de evaluación de seguridad pancreática.

Nota: El periodo durante el tratamiento se define como el tiempo desde la primera inyección de IMP hasta 3 días después de la última inyección de IMP, independientemente de la introducción de terapia de rescate.

Se informó un caso de cáncer pancreático en el grupo de insulina glargina. Se diagnosticó un paciente de 75 años de edad con carcinoma pancreático y se interrumpió permanentemente la insulina glargina. Dos meses después el paciente falleció de hemorragia gastrointestinal. El paciente tuvo antecedentes de enfermedad de úlcera péptica. El investigador consideró que este acontecimiento mortal no estaba posiblemente relacionado con la IMP. El caso fue adjudicado por el PSAC como carcinoma pancreático no relacionados con la IMP.

Tabla 27 - Número (%) de pacientes con acontecimientos adjudicados como acontecimientos cardiovasculares importantes por CAC durante el periodo durante el tratamiento - Población de seguridad

n (%)	Combinación de relación fija (N=469)	Insulina (N=467)	glargina Lixisenatida (N=233)
Cualquiera	2 (0,4%)	7 (1,5%)	2 (0,9%)
Muerte cardiovascular	1 (0,2%)	2 (0,4%)	1 (0,4%)
Infarto de miocardio no mortal	0	0	0

Accidente cerebrovascular no mortal	0	1 (0,2%)	1 (0,4%)
Hospitalización para angina inestable	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Hospitalización para insuficiencia cardíaca	0	2 (0,4%)	0
Procedimiento de revascularización coronaria	0	1 (0,2%)	0

CAC = Comité de adjudicación de acontecimientos cardiovasculares

n (%) = número y porcentaje de pacientes con acontecimientos adjudicados como acontecimientos cardiovasculares importantes por CAC.

Tabla 28 Número (%) de pacientes con acontecimientos informados en el cuaderno de AE para calcitonina elevada (≥ 20 ng/l) durante el periodo durante el tratamiento - Población de seguridad

Término preferido	Combinación de relación fija Insulina (N=469)	glargina Lixisenatida (N=233)
Cualquiera	0	1 (0,2%)
Calcitonina en sangre elevada	0	1 (0,2%)

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

5

Tabla 29 Número (%) de pacientes con acontecimientos informados en el cuaderno de AE para aumento de ALT durante el periodo durante el tratamiento - Población de seguridad

Término preferido	Combinación de relación fija Insulina (N=469)	glargina Lixisenatida (N=233)
Cualquiera	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Alanina aminotransferasa elevada	1 (0,2%)	2 (0,4%)

n (%) = número y porcentaje de pacientes con cualquier caso informado en el cuaderno de AE para aumento de ALT junto con cuaderno complementario.

Tabla 30 Número (%) de pacientes con acontecimientos informados en el cuestionario de acontecimientos relacionados con la pluma durante el periodo durante el tratamiento - Población de seguridad

Término preferido	Combinación de relación fija Insulina (N=469)	glargina Lixisenatida (N=233)
Cualquiera acontecimiento relacionado con la pluma	25 (5,3%)	10 (2,1%)
Asociado a un acontecimiento clínico	0	0
No asociado a un acontecimiento clínico	25 (5,3%)	10 (2,1%)

Acontecimiento clínico = acontecimiento hipoglucémico sintomático, acontecimiento hipoglucémico adverso u otro acontecimiento adverso recogido en el cuestionario relacionado con la pluma.

3.3.3 Otra observación de seguridad - Hipoglucemia sintomática

Tabla 31 - Resumen de hipoglucemia sintomática registrada en la página de eCFR dedicada y definición del protocolo de reunión durante el periodo durante el tratamiento - Población de seguridad

Término preferido	Combinación de relación fija Insulina (N=469)	glargina Lixisenatida (N=233)
Total años-paciente de exposición	263,1	262,5

Hipoglucemia sintomática

Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	128 (27,3%)	119 (25,5%)	15 (6,4%)
Número de pacientes con acontecimientos por años-paciente ^a	0,49	0,45	0,12
Número de acontecimientos	409	338	46
Número de acontecimientos por años-paciente ^b	1,55	1,29	0,37

Hipoglucemia sintomática documentada
(glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l])

Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	120 (25,6%)	110 (23,6%)	15 (6,4%)
Número de pacientes con acontecimientos por años-paciente ^a	0,46	0,42	0,12
Número de acontecimientos	378	321	43
Número de acontecimientos por años-paciente ^b	1,44	1,22	0,34

Hipoglucemia sintomática documentada
(glucosa en plasma < 60 mg/dl [3,3 mmol/l])

Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	66(14,1%)	50(10,7%)	6(2,6%)
Número de pacientes con acontecimientos por años-paciente ^a	0,25	0,19	0,05
Número de acontecimientos	128	75	13
Número de acontecimientos por años-paciente ^b	0,49	0,29	0,10

Hipoglucemia sintomática probable

Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	17 (3,6%)	12 (2,6%)	2 (0,9%)
Número de pacientes con acontecimientos por años-paciente ^a	0,06	0,05	0,02
Número de acontecimientos	31	16	3
Número de acontecimientos por años-paciente ^b	0,12	0,06	0,02

Hipoglucemia sintomática grave

Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	0	1 (0,2%)	0
Número de pacientes con acontecimientos por años-paciente ^a	0	<0,01	0
Número de acontecimientos	0	1	0
Número de acontecimientos por años-paciente ^b	0	<0,01	0

IMP: Especialidad farmacéutica en fase de investigación, eCRF: cuaderno de recogida de datos electrónico.

Años-paciente de exposición: calculado como el tiempo desde la primera hasta la última inyección de IMP más 1 día.

^a: Calculado como el número de pacientes con acontecimientos dividido por años totales-paciente de exposición.

^b: Calculado como el número de acontecimientos dividido por años totales-paciente de exposición.

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

Periodo durante el tratamiento se define como el tiempo desde la primera inyección de IMP hasta 1 día para hipoglucemia sintomática después de la última inyección de IMP, independientemente de la introducción de terapia de rescate.

Ejemplo 3

5 **Un estudio aleatorizado, de 30 semanas, controlado con fármaco comparativo, sin ocultación, de 2 brazos de tratamiento, de grupos paralelos y multicéntrico que compara la eficacia y seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con respecto a insulina glargina con o sin metformina en pacientes con T2DM**

1 ABREVIATURAS

- 10 AE: Acontecimiento adverso
- ALT: Alanina aminotransferasa
- 15 ARAC: Comité de evaluación de reacciones alérgicas
- ANCOVA: Análisis de la covarianza
- 20 IMC: Índice de masa corporal
- CAC: Comité de adjudicación de acontecimientos cardiovasculares
- IC: Intervalo de confianza
- 25 CMH: Cochran-Mantel-Haenszel
- ECG: Electrocardiograma
- FPG: Glucosa en plasma en ayunas
- 30 GFR: Tasa de filtración glomerular
- GLP-1: Péptido 1 similar al glucagón
- 35 HbA1c: Hemoglobina glucosilada
- IMP: Especialidad farmacéutica en fase de investigación
- LOCF: Última observación considerada
- 40 LS: Mínimos cuadrados
- mITT: Con intención de tratar modificada
- 45 OAD: Fármaco antidiabético oral
- PG: Glucosa en plasma
- PPG: Glucosa en plasma posprandial
- 50 PSAC: Comité de evaluación de la seguridad del páncreas

PT: Término preferido

SAE: Acontecimiento adverso grave

SD: Desviación estándar

SMPG: Glucosa en plasma autocontrolada

SOC: Clase de sistemas y órganos

TEAE: Acontecimiento adverso durante el tratamiento

ULN Límite superior de la normalidad

2 SINOPSIS

Título del estudio: Un estudio aleatorizado, de 30 semanas, controlado con fármaco comparativo, sin ocultación, de 2 brazos de tratamiento, de grupos paralelos, multicéntrico, que compara la eficacia y seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con respecto a insulina glargina con o sin metformina en pacientes con T2DM	
Centro(s) del estudio: Multicéntrico (236 centros en 23 países)	
Fase de desarrollo: Fase 3	
Objetivos: Objetivo principal: Demostrar la superioridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con respecto a insulina glargina en cambio de HbA _{1c} desde el nivel basal hasta la semana 30. Objetivo(s) secundario(s): Evaluar los efectos de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida en comparación con insulina glargina durante 30 semanas sobre: - Porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos de HbA_{1c}, - Control glucémico en relación con una comida como se evalúa por la glucosa en plasma posprandial a las 2 horas (PPG) y variación de la glucosa durante una prueba de comida normalizada, - Peso corporal, - Perfil de glucosa en plasma autocontrolada de 7 puntos (SMPG), - Porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos de HbA_{1c} sin aumento de peso corporal y/o hipoglucemia sintomática documentada, - Dosis de insulina glargina, - Glucosa en plasma en ayunas (FPG). Evaluar la seguridad y tolerabilidad en cada grupo de tratamiento.	
Metodología: Éste fue un estudio sin ocultación, aleatorizado 1:1, controlado con fármaco comparativo, de 2 brazos, duración del tratamiento de 30 semanas, de grupos paralelos, multinacional y multicéntrico. La aleatorización se estratificó por valor de HbA _{1c} en la visita 5 (semana -1) (<8 %, ≥8 %) y uso de metformina en la selección (Y, N). El estudio comprendió 3 periodos: • Un periodo de selección de hasta 8 semanas, que incluyó una fase de selección de hasta 2 semanas y una fase de preinclusión de 6 semanas con cambio a (si procede) y/o ajuste de la dosis/estabilización de la dosis de insulina glargina, continuación de metformina (si procede) e interrupción de sulfonilurea (SU), glinida, inhibidor del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2i) o inhibidor de dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4i) si se tomaron previamente en la visita 2 • Un periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación de 30 semanas • Un periodo de seguimiento de seguridad después del tratamiento de 3 días	
Número de pacientes:	Planificados: 700; Aleatorizados: 736; Tratados: 730
Evaluados:	Eficacia: 731 Seguridad: 730
Diagnóstico y criterios para la inclusión: Criterios de inclusión: Pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 diagnosticados durante al menos 1 año e inadecuadamente controlados con su tratamiento antidiabético actual. Los pacientes tuvieron que tratarse con insulina basal durante al menos 6 meses a una dosis estable diaria de 15 a 40 U, sola o combinada con 1 o 2 fármacos antidiabéticos orales (metformina, una SU, una glinida, un inhibidor de DPP-4, o un inhibidor de SGLT-2) a una dosis estable durante al menos 3 meses. Criterios de exclusión clave para la aleatorización (al final de la fase de preinclusión): HbA _{1c} <7 % o >10 % en la visita 5 (semana -1); SMPG en ayunas media >140 mg/dl (7,8 mmol/l) durante los 7 días antes de la visita de aleatorización (visita 6); dosis de insulina glargina diaria promedio <20 U o >50 U calculada para los 3 últimos días antes de la visita 6.	
Tratamientos del estudio Especialidad(es) farmacéutica(s) en fase de investigación (IMP): Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida e insulina glargina (Lantus) Formulación: Fármaco de prueba: Combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida La combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida (denominada posteriormente en el presente documento combinación de relación fija) se suministró como una disolución acuosa estéril en un inyector de pluma SoloStar® desechable precargado.	

Estuvieron disponibles dos plumas (A y B) con diferentes relaciones fijas para permitir la valoración de insulina glargina durante un intervalo de 10 a 60 U/día mientras que se limita la dosis de lixisenatida a un máximo de 20 µg/día:

- La Pluma A contuvo 100 U/ml de insulina glargina y 50 µg/ml de lixisenatida en una relación de 2:1 (2 unidades de insulina glargina por 1 µg de lixisenatida). Las dosis podrían establecerse de 10 a 40 unidades en etapas de 1 unidad, permitiendo la administración de dosis de combinación diarias entre 10 U/5 µg y 40 U/20 µg.
- La Pluma B contuvo 100 U/ml de insulina glargina y 33 µg/ml de lixisenatida en una relación de 3:1. Las dosis podrían establecerse de 30 a 60 unidades en etapas de 1 unidad, permitiendo la administración de dosis de combinación diarias entre 30 U/10 µg y 60 U/20 µg.

La dosis máxima diaria fue 60 unidades (60 U de insulina glargina y 20 µg de lixisenatida).

Fármaco de control: Insulina glargina (Lantus)

Se suministró insulina glargina como una disolución acuosa estéril en un inyector de pluma SoloStar desechable precargado (100 U/ml de glargina). Las dosis podrían establecerse de 1 a 80 unidades en etapas de 1 unidad. Sin embargo, en este estudio la dosis máxima de insulina glargina diaria permitida fue 60 U.

Vía de administración: inyección subcutánea autoadministrada

Pauta de dosis:

Durante la fase de preinclusión

A partir de la visita 2, la insulina glargina fue la única insulina basal permitida. Los pacientes que recibieron cualquier insulina basal distinta de la insulina glargina antes de la selección cambiaron a insulina glargina una vez al día en la visita 2. La insulina glargina se administró en cualquier momento del día y a aproximadamente la misma hora cada día. La hora de la inyección se seleccionó a criterio del paciente y el investigador en la visita 2 y tuvo que seguir siendo la misma durante todo el estudio (durante la fase de preinclusión para todos los pacientes y durante el periodo de tratamiento aleatorizado para pacientes aleatorizados a insulina glargina).

Durante el periodo de tratamiento aleatorizado sin ocultación

El tratamiento de combinación se inyectó una vez al día en el plazo de la hora antes del desayuno. La dosis inicial fue 20 U/10 µg administrada con la Pluma A si la dosis de insulina glargina el día antes de la aleatorización fue <30 U, y 30 U/10 µg administrada con la Pluma B si la dosis de insulina glargina el día antes de la aleatorización fue ≥30 U. La dosis se mantuvo estable durante 2 semanas, luego se ajustó una vez a la semana basándose en la dosis de insulina glargina, para alcanzar y mantener una SMPG en ayunas objetivo de 80 a 100 mg/dl [4,4 a 5,6 mmol/l] mientras que se evitaban episodios de hipoglucemia.

Los pacientes aleatorizados a insulina glargina empezaron el periodo de tratamiento aleatorizado con la misma dosis diaria que la que recibieron el día antes de la aleatorización, con posterior ajuste de la dosis de insulina según fuera necesario.

Se recomendó el mismo algoritmo de ajuste de dosis para la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida e insulina glargina.

Especialidad(es) farmacéutica(s) no en fase de investigación (NIMP): Se consideraron tratamiento de referencia metformina (si se toma) y terapia de rescate como NIMP

Metformina: comprimidos, administrados por vía oral. La pauta de dosis fue según la marca localmente autorizada. Si se tomó previamente, tuvo que continuarse a una dosis estable durante todo el estudio, a menos que se previniera por una cuestión de seguridad específica relacionada con este tratamiento.

Otro tratamiento antidiabético oral: SU, glinidas, inhibidores de SGLT-2 e inhibidores de DPP-4, si se tomaron previamente, se detuvieron al principio de la preinclusión (visita 2).

Terapia de rescate:

Se establecieron SMPG en ayunas rutinarias y alertas del laboratorio central de FPG (y HbA1c después de la semana 12) para garantizar que los parámetros glucémicos permanecieron por debajo de valores umbral predefinidos. Si los valores estuvieron por encima de umbrales predefinidos, y no se encontraron explicaciones, o fracasaron las acciones apropiadas, o fue necesaria una dosis >60 U para reducir FPG y/o HbA1c por debajo de los valores umbral, tuvo que introducirse terapia de rescate junto con IMP y metformina (si se toma). Las medicaciones antidiabéticas recientemente iniciadas, o un aumento desde el nivel basal en la dosis de metformina de referencia, se consideraron terapia de rescate.

Duración del tratamiento: Hasta 30 semanas

Duración de la observación: Hasta 39 semanas (periodo de selección de hasta 8 semanas + periodo de tratamiento aleatorizado de 30 semanas + seguimiento de seguridad después del tratamiento de 3 días)

Criterios para la evaluación:

Eficacia:

- Criterio principal de valoración de la eficacia: Cambio en HbA_{1c} desde el nivel basal hasta la semana 30.
- Criterios de valoración de la eficacia secundarios: Porcentaje de pacientes con HbA_{1c} <7 % o ≤6,5 % en la semana 30, cambio desde el nivel basal hasta la semana 30 en glucosa en plasma posprandial a las 2 horas y variación de la glucosa en plasma, peso corporal, SMPG de 7 puntos promedio; porcentaje de pacientes que alcanzan HbA_{1c} <7 % sin aumento de peso corporal en la semana 30 y/o sin hipoglucemia sintomática documentada (PG ≤70 mg/dl [3,9 mmol/l]) durante el periodo de tratamiento aleatorizado de 30 semanas; cambio en la dosis diaria de insulina glargina; cambio en la glucosa en plasma en ayunas; porcentaje de pacientes que requieren terapia de rescate durante el periodo de tratamiento aleatorizado de 30 semanas.

Seguridad:

- Hipoglucemia sintomática
 - Documentada: síntomas típicos de hipoglucemia con una concentración de glucosa en plasma ≤70 mg/dl (3,9 mmol/l)
 - Probable: síntomas de hipoglucemia sin determinación de glucosa en plasma, pero supuestamente producidos por una concentración de glucosa en plasma ≤70 mg/dl (3,9 mmol/l)
 - Grave: acontecimiento que requiere la asistencia de otra persona para administrar activamente hidrato de carbono, glucagón, u otras acciones de reanimación
- Acontecimientos adversos durante el tratamiento (TEAE), TEAE graves, TEAE que conducen a muerte, TEAE que conducen a interrupción del tratamiento, acontecimientos adversos de especial interés (AESI) (es decir, aumento en alanina aminotransferasa (ALT), embarazo, sobredosis sintomática con IMP/NIMP), acontecimientos cardiovasculares importantes, posibles reacciones alérgicas, acontecimientos pancreáticos (amilasa/lipasa elevada confirmada >2 X límite superior de la normalidad (ULN), pancreatitis, neoplasia pancreática), acontecimientos de calcitonina elevada confirmada ≥20 pg/ml (5,9 pmol/l), acontecimientos relacionados con la pluma
- Datos de laboratorio de seguridad (hematología, química clínica, lipasa/amilasa y calcitonina)

Métodos estadísticos:

El análisis de eficacia se basó en la población con intención de tratar modificada (miTT) usando evaluaciones de eficacia recogidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate. La población miTT consistió en todos los pacientes aleatorizados que tenían tanto una evaluación basal como al menos una evaluación después del nivel basal de cualquier variable de eficacia principal o secundaria.

El criterio de valoración de la eficacia principal se analizó usando un modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM). El modelo MMRM incluyó los grupos de tratamiento, estratos de aleatorización, visita, interacción del tratamiento por visita, y país como factores de efecto fijo, y la interacción HbA_{1c} inicial por visita como covariable. El cambio medio ajustado en HbA_{1c} desde el nivel basal hasta la semana 30 para cada grupo de tratamiento se estimó en el marco de este modelo, además de la diferencia entre grupos y el IC del 95 % para la media ajustada.

Se aplicó método de MMRM similar o análisis de la covarianza (ANCOVA) en los criterios de valoración de la eficacia secundarios continuos y se aplicó el método de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por estratos de aleatorización para criterios de valoración de la eficacia categóricos.

Se aplicó un procedimiento de prueba reductor con el fin de controlar el error de tipo 1. Una vez el criterio de valoración principal fue estadísticamente significativo al nivel bilateral del 5 %, se realizaron pruebas en criterios de valoración secundarios seleccionados en el siguiente orden: variación de la glucosa en plasma a las 2 horas, peso corporal, SMPG de 7 puntos promedio, porcentaje de pacientes que alcanzan HbA_{1c} <7 % sin aumento de peso corporal en la semana 30, dosis diaria de insulina glargina, porcentaje de pacientes que alcanzan HbA_{1c} <7 % sin aumento de peso corporal en la semana 30 y sin hipoglucemia sintomática documentada, y FPG. Si un criterio

de valoración no fue estadísticamente significativo al nivel del 5 %, no se realizaron pruebas posteriores.
Resumen:
Características de la población: Se aleatorizaron un total de 736 pacientes a uno de los dos grupos de tratamiento (367 en el grupo de combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida, 369 en el grupo de insulina glargina). Se incluyeron un total de 731 pacientes aleatorizados en la población mITT para el análisis de eficacia y 730 pacientes aleatorizados se expusieron al tratamiento sin ocultación y se incluyeron en la población de seguridad (Tabla 1). Las características demográficas y basales fueron generalmente similares entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue 60,0 años, la duración media de la diabetes fue aproximadamente 12 años y el IMC medio fue aproximadamente 31 kg/m² en la selección. La población del estudio fue principalmente caucásica (91,7 %), y el 53,3 % de la población fue femenina (Tabla 3). Resultados de eficacia: Criterio de valoración de la eficacia principal: Se cumplió el objetivo principal del estudio, ya que se demostró la superioridad estadística de la combinación de relación fija con respecto a insulina glargina en el cambio en HbA1c desde el nivel basal hasta la semana 30. Los cambios medios por mínimos cuadrados (LS) en HbA1c desde el nivel basal hasta la semana 30 fueron -1,13 % para el grupo de combinación de relación fija y -0,62 % para el grupo de insulina glargina, alcanzando niveles medios de HbA1c del 6,9 % y 7,5 % en la semana 30, respectivamente. Se demostró la superioridad estadística de la combinación de relación fija con respecto a la insulina glargina (diferencia media LS = -0,52 %, IC del 95 %: -0,633 % al -0,397 %, p<0,0001) (Tabla 8). Criterios de valoración secundarios de la eficacia: En la semana 30, significativamente más pacientes tratados con la combinación (54,9 %) alcanzaron HbA1c <7,0 % en comparación con aquellos que recibieron insulina glargina (29,6 %) con una diferencia del 25,5 % y p<0,0001. Además, el porcentaje de pacientes que alcanzan HbA1c <6,5 % fue significativamente mayor en el grupo de combinación (33,9 %) que en el grupo de insulina glargina (14,2 %) (diferencia= 19,76 %, p<0,0001) (Tabla 9). El tratamiento con la combinación mejoró significativamente el control glucémico posprandial durante una comida de desayuno líquido normalizado en comparación con insulina glargina como se muestra por los resultados para el cambio medio en la variación de la glucosa a las 2 horas desde el nivel basal hasta la semana 30 (la media LS fue -3,90 y -0,47 mmol/l, respectivamente; diferencia= -3,43 mmol/l, p<0,0001) (Tabla 10). Para la evaluación de PPG a las 2 horas, el cambio medio LS fue -4,72 en el grupo de combinación y -1,39 mmol/l en el grupo de insulina glargina con una diferencia de -3,33 mmol/l e IC del 95 %: -3,889 mmol/l a -2,774 mmol/l (Tabla 11). El peso corporal disminuyó en el grupo de combinación y aumentó en el grupo de insulina glargina con cambios medios LS desde el nivel basal hasta la semana 30 de -0,67 kg y +0,70 kg, respectivamente. La diferencia (-1,37 kg) entre los dos grupos fue estadísticamente significativa (p<0,0001) (Tabla 12). Los pacientes tratados con la combinación tuvieron una disminución mayor estadísticamente significativa en los perfiles de SMPG de 7 puntos promedio en comparación con pacientes tratados con insulina glargina (diferencia = -0,90 mmol/l, p<0,0001) (Tabla 13). La representación gráfica de los perfiles de SMPG de 7 puntos mostró que los valores en todos los puntos de tiempo en la semana 30 disminuyeron desde el nivel basal en ambos grupos de tratamiento. Después de 30 semanas de tratamiento, los perfiles de SMPG de 7 puntos mostraron que los valores en todos los puntos de tiempo fueron menores en el grupo de combinación en comparación con el grupo de insulina glargina (excepto para los valores antes del desayuno similares) (Figura 4). Un porcentaje significativamente mayor de pacientes alcanzaron HbA1c <7,0 % sin aumento de peso corporal en la semana 30 en el grupo de combinación de relación fija (34,2 %) en comparación con el grupo de insulina glargina (13,4 %) con una diferencia de 20,82 % y p<0,0001 (Tabla 14). El porcentaje de pacientes que alcanzan HbA1c <7,0 % en la semana 30 sin hipoglucemia sintomática documentada durante el periodo de tratamiento de 30 semanas fue mayor en el grupo de combinación (31,7 %) en comparación con el grupo de insulina glargina (18,6 %) (diferencia = 13,22 %, IC del 95 %: 7,12 % al 19,32 %) (Tabla 18). Además, más pacientes alcanzaron HbA1c

<7,0 % sin aumento de peso corporal en la semana 30 y sin hipoglucemia sintomática documentada durante el periodo de tratamiento de 30 semanas en el grupo de combinación (19,9 %) en comparación con el grupo de insulina glargina (9,0 %) (diferencia = 10,94 %, IC del 95 %: 5,93 % al 15,96 %) (Tabla 16).

Se observó un aumento similar en la dosis diaria de insulina glargina desde el nivel basal en ambos grupos de tratamiento (10,64 U en el grupo de combinación y 10,89 U en el grupo de insulina glargina, diferencia = -0,26 U, $p=0,7362$) con una dosis diaria media similar en la semana 30 de aproximadamente 47 U. (Tabla 15).

Las reducciones medias LS en FPG desde el nivel basal hasta la semana 30 fueron similares en el grupo de combinación (-0,35 mmol/l) y el grupo de insulina glargina (-0,46 mmol/l) (diferencia = 0,11 mmol/l, IC del 95 %: -0,207 a 0,428) (Tabla 17).

Un total de 10 (2,7 %) pacientes en el grupo de combinación y 22 (6,0 %) pacientes en el grupo de insulina glargina recibieron terapia de rescate (diferencia = -3,35 %, IC del 95 %: -6,33 % al -0,36 %) (Tabla 19).

Resultados de seguridad:

La combinación de dosis fija fue en general bien tolerada durante el periodo durante el tratamiento de 30 semanas; el perfil de seguridad del brazo de combinación reflejó aquellas de sus partes componentes.

Un total de 195 (53,4 %) pacientes en el grupo de combinación y 191 (52,3 %) en el grupo de insulina glargina informaron acontecimientos adversos durante el tratamiento (Tabla 20).

Los TEAE más frecuentemente informado en el grupo de combinación fueron náuseas (10,4 % frente al 0,5 % en el grupo de insulina glargina) y nasofaringitis en el grupo de insulina glargina (8,8 % frente al 8,8 % en el grupo de combinación). La incidencia de acontecimientos de trastornos gastrointestinales (clase de sistemas y órganos) fue del 17,0 % en el grupo de combinación y del 7,9 % en el grupo de insulina glargina, en los que se informaron principalmente náuseas: 10,4 % frente al 0,5 %, vómitos: 3,6 % frente al 0,5 % y diarrea: 4,4 % frente al 2,7 % en los grupos correspondientes (Tabla 21).

Tres pacientes tuvieron al menos 1 TEAE que condujo a muerte: 1 del grupo de combinación (PT: neumonía) y 2 del grupo de insulina glargina (PT: cáncer de vesícula biliar y fallo cardiopulmonar).

Se informaron TEAE graves por una proporción similar de pacientes en cada grupo de tratamiento: 20 (5,5 %) pacientes en el grupo de combinación y 18 (4,9 %) en el grupo de insulina glargina (Tabla 22). No se informó de sospecha de reacciones adversas graves inesperadas (SUSAR).

Se retiró un mayor número de pacientes del tratamiento debido a TEAE en el grupo de combinación (10 [2,7 %]) que del grupo de insulina glargina (3 [0,8 %]). La diferencia es principalmente atribuible al número de pacientes que interrumpieron debido a náuseas (4 [1,1 %] pacientes en el grupo de combinación frente a ninguno en el grupo de insulina glargina) (Tabla 23).

Un total de 2 pacientes (ninguno en el grupo de combinación y 2 pacientes del grupo de insulina glargina) tuvieron reacciones del sitio de inyección (Tabla 24). Ninguno de aquellas reacciones se consideró seria o grave o condujo a interrupción del tratamiento.

Un acontecimiento de rinitis alérgica informado en el grupo de insulina glargina fue adjudicado por el Comité de evaluación de reacciones alérgicas (ARAC) como reacción alérgica no relacionada con la IMP. El ARAC no adjudicó acontecimientos en el grupo de combinación como reacción alérgica (Tabla 25).

No hubo casos de pancreatitis positivamente adjudicados por el Comité de evaluación de seguridad pancreática (PSAC). Además, no se informaron neoplasias pancreáticas en el estudio.

Cinco pacientes (1,4 %) en el grupo de combinación y 4 pacientes (1,1 %) en el grupo de insulina glargina informaron acontecimientos adjudicados como acontecimientos cardiovasculares importantes por el Comité de adjudicación de acontecimientos cardiovasculares (CAC) (Tabla 26).

Dos pacientes en el grupo de insulina glargina informaron un TEAE de calcitonina elevada (≥ 20 pg/ml) frente a ninguno en el grupo de combinación (Tabla 27).

Un paciente en el grupo de combinación y 2 pacientes en el grupo de insulina glargina tuvieron un AE de aumento de ALT durante el periodo durante el tratamiento (Tabla 28). Ningún acontecimiento cumplió la definición para la ley de Hy.

No se informó sobredosis sintomática con IMP en ningún grupo de tratamiento durante el periodo durante el tratamiento.

Se informó un embarazo (en el grupo de insulina glargina) durante el periodo de tratamiento con desenlace del embarazo todavía no disponible.

Un total de 26 pacientes (la combinación: 11 [3,0 %] e insulina glargina: 15 [4,1 %]) informaron acontecimientos relacionados con la pluma en el cuestionario de acontecimientos relacionados con la pluma durante el periodo durante el tratamiento. Ninguno se asoció a un acontecimiento clínico (es decir, acontecimiento hipoglucémico sintomático, acontecimiento hiperglucémico adverso o cualquier otro acontecimiento adverso) (Tabla 29).

El cuarenta por ciento de los pacientes en el grupo de combinación y el 42,5 % de los pacientes en el grupo de insulina glargina informaron al menos un acontecimiento de hipoglucemia sintomática documentada ($PG \leq 70$ mg/dl). Las tasas de acontecimientos correspondientes por años-paciente fueron 3,03 y 4,22, respectivamente.

Cuatro pacientes (1,1 %) en el grupo de combinación y 1 paciente (0,3 %) en el grupo de insulina glargina informaron 5 y 1 acontecimientos de hipoglucemia sintomática grave, respectivamente (Tabla 30). Todos los acontecimientos de hipoglucemia sintomática grave también fueron informados como SAE.

Conclusiones preliminares:

Se cumplió el objetivo principal del estudio, ya que se demostró la superioridad estadística de la combinación de relación fija con respecto a la insulina glargina en el cambio de HbA1c desde el nivel basal hasta la semana 30. La combinación de relación fija con o sin metformina para pacientes no adecuadamente controlados con insulina basal con o sin OAD mejoró significativamente HbA1c, permitió que más pacientes alcanzaran el objetivo del tratamiento de HbA1c, redujo las variaciones de la glucosa a las 2 horas y PPG a las 2 horas, SMPG de 7 puntos promedio y peso corporal en comparación con insulina glargina.

La combinación de relación fija fue bien tolerada con un perfil de seguridad que refleja aquellas de sus partes componentes. Las náuseas fue el acontecimiento adverso más frecuentemente informado en el grupo de combinación. Se informó la incidencia de TEAE gastrointestinales (náuseas y vómitos) menos frecuentemente en este estudio en comparación con lo que normalmente se informó con los agonistas del receptor de GLP-1 que incluyen lixisenatida. La incidencia de hipoglucemia sintomática fue similar en los grupos de tratamiento de combinación y de insulina glargina.

3 RESULTADOS

5 3.1 PACIENTES DEL ESTUDIO

3.1.1 Responsabilidad de los pacientes

De los 1930 pacientes seleccionados, 1018 (52,7 %) entraron en el periodo de preinclusión de 6 semanas y 736 se aleatorizaron a uno de los dos grupos de tratamiento (367 en el grupo de combinación y 369 en el grupo de insulina glargina) en 187 centros a lo largo de 18 países (Australia, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Estonia, Hungría, Lituania, México, Los Países Bajos, Polonia, Rumania, Federación Rusa, Eslovaquia, España, Suecia, Ucrania y los Estados Unidos de América). El motivo principal del fallo de la selección fue un valor de HbA1c en la visita de selección fuera del intervalo definido en el protocolo (458 [23,7 %]).

Un total de 731 pacientes aleatorizados se incluyeron en la población mITT para análisis de eficacia, y 730 pacientes aleatorizados se expusieron a tratamiento sin ocultación y se incluyeron en la población de seguridad (Tabla 1). Cinco pacientes aleatorizados (1 en el grupo de combinación y 4 en la insulina glargina) no se incluyeron en la población mITT debido a que no tuvieron ningún dato de eficacia después del nivel basal. Seis pacientes se aleatorizaron, pero no se trataron: 5 de los 6 pacientes se aleatorizaron por error ya que los pacientes no fueron idóneos para la aleatorización y un paciente retiró el consentimiento informado.

Tabla 1 - Poblaciones del análisis - Población aleatorizada

	Combinación de relación fija	Insulina glargina	Todos
Población aleatorizada	367 (100%)	369 (100%)	736 (100%)
Población de eficacia			
Con intención de tratar modificada (mITT)	366 (99,7%)	365 (98,9%)	731 (99,3%)
Población de seguridad	365	365	730

Nota: Los pacientes de la población de seguridad se tabulan según el tratamiento que en realidad recibieron (como se trataron).

Para la población de eficacia, los pacientes se tabulan según su tratamiento aleatorizado.

No hay paciente aleatorizado en un grupo y que tome otro tratamiento del estudio.

No hay paciente que haya cambiado su tratamiento durante el estudio.

3.1.2 Disposición del estudio

5

Tabla 2 - Disposición de pacientes - Población aleatorizada

	Combinación de relación fija (N=367)	Insulina glargina (N=369)
Aleatorizados y tratados	365 (99,5%)	365 (98,9%)
Completaron el periodo de tratamiento del estudio sin ocultación	336 (91,6%)	355 (96,2%)
No completaron el periodo de tratamiento del estudio sin ocultación	29 (7,9%)	10 (2,7%)
Petición del sujeto de interrumpir el tratamiento	19 (5,2%)	7 (1,9%)
Motivo para la interrupción del tratamiento del estudio		
Acontecimiento adverso	12 (3,3%)	3 (0,8%)
Falta de eficacia	0	0
Mal cumplimiento del protocolo	4 (1,1%)	1 (0,3%)
Pérdida para el seguimiento	1 (0,3%)	0
Otros motivos	12 (3,3%)	6 (1,6%)
Estado en el último contacto del estudio		
Vivo	366 (99,7%)	367 (99,5%)
Muerto	1 (0,3%)	2 (0,5%)
Pérdida para el seguimiento	0	0

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

3.1.3 Características demográficas y basales

10

Tabla 3 - Características demográficas y de pacientes en la selección o nivel basal - Población aleatorizada

	Combinación de relación fija (N=367)	Insulina glargina (N=369)	Todos (N=736)
Edad (años)			
Número	367	369	736
Media (DE)	59,6 (9,4)	60,3 (8,7)	60,0 (9,1)
Mediana	60,0	61,0	60,0
Mín. : Máx	36 : 85	32 : 80	32 : 85
Grupo de edad (años) en [n (%)]			

ES 2 949 095 T3

Número	367	369	736
<50	50 (13,6%)	42 (11,4%)	92 (12,5%)
≥50 a <65	207 (56,4%)	207 (56,1%)	414 (56,3%)
≥65 a <75	89 (24,3%)	102 (27,6%)	191 (26,0%)
≥75	21 (5,7%)	18 (4,9%)	39 (5,3%)
Sexo [n (%)]			
Número	367	369	736
Masculino	165 (45,0%)	179 (48,5%)	344 (46,7%)
Femenino	202 (55,0%)	190 (51,5%)	392 (53,3%)
Raza [n (%)]			
Número	367	369	736
Caucásico/blanco	337 (91,8%)	338 (91,6%)	675 (91,7%)
Negro	17 (4,6%)	21 (5,7%)	38 (5,2%)
Asiático/oriental	12 (3,3%)	8 (2,2%)	20 (2,7%)
Otra	1 (0,3%)	2 (0,5%)	3 (0,4%)
Etnia [n (%)]			
Número	367	369	736
Hispano	66 (18,0%)	66 (17,9%)	132 (17,9%)
No hispano	301 (82,0%)	303 (82,1%)	604 (82,1%)
HbA1c (%) en la visita 1 (semana -8)			
Número	367	369	736
Media (DE)	8,51 (0,65)	8,54 (0,67)	8,53 (0,66)
Mediana	8,40	8,50	8,40
Mín.: Máx.	7,5 : 10,0	7,5: 10,0	7,5 : 10,0
HbA1c (%) en la visita 5 (semana -1)			
Número	367	369	736
Media (DE)	8,19 (0,64)	8,24 (0,71)	8,21 (0,68)
Mediana	8,20	8,20	8,20
Mín.: Máx.	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0	7,0 : 10,0
Estratos de aleatorización de HbA1c (%) en la visita 5 (semana - 1) [n (%)]			
Número	367	369	736
<8	140 (38,1%)	142 (38,5%)	282 (38,3%)
≥8	227 (61,9%)	227 (61,5%)	454 (61,7%)
Combinación de relación fija		Insulina	glargina Todos (N=736)
(N=367)		(N=369)	
Estratos de aleatorización del uso de metformina en la selección [n (%)]			
Número	367	369	736
Sí	332 (90,5%)	331 (89,7%)	663 (90,1%)
No	35 (9,5%)	38 (10,3%)	73 (9,9%)
IMC en la selección (kg/m²)			
Número	367	369	736

Media (DE)	31,46 (4,27)	31,08 (4,17)	31,27 (4,22)
Mediana	31,31	30,76	30,99
Mín.: Máx.	20,4 : 40,0	20,3 : 40,0	20,3 : 40,0

Categorías de IMC en la selección (kg/m²) [n (%)]

Número	367	369	736
<30	148 (40,3%)	157 (42,5%)	305 (41,4%)
≥30	219 (59,7%)	212 (57,5%)	431 (58,6%)

IMC basal (kg/m²)

Número	367	369	736
Media (DE)	31,33 (4,25)	30,96 (4,15)	31,14 (4,20)
Mediana	31,18	30,62	30,86
Mín.: Máx.	21,2 : 40,8	20,5 : 41,5	20,5 : 41,5

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

Número	367	369	736
<30	156 (42,5%)	158 (42,8%)	314 (42,7%)
≥30	211 (57,5%)	211 (57,2%)	422 (57,3%)

IMC = índice de masa corporal.

Tabla 4 - Características de la enfermedad en la selección o nivel basal - Población aleatorizada

	Combinación de relación fija Insulina (N=367)	glargina Todos (N=736)
Duración de la diabetes (años)		
Número	367	735
Media (DE)	12,02 (6,64)	12,08 (6,74)
Mediana	10,49	10,75
Mín.: Máx.	1,1 : 36,7	1,0 : 42,7
Edad en la aparición de la diabetes de tipo 2 (años)		
Número	367	735
Media (DE)	47,5 (9,6)	47,8 (9,3)
Mediana	47,0	48,0
Mín.: Máx.	22 : 79	20 : 79
Duración del tratamiento con insulina basal previa (años)		
Número	367	736
Media (DE)	3,12 (3,06)	3,22 (3,07)
Mediana	2,15	2,20
Mín.: Máx.	0,4 : 20,6	0,2 : 24,8
Uso de insulina basal previa por tipo/pauta (visita 2)		
Número	367	736
Insulina glargina	233 (63,5%)	474 (64,4%)
Insulina detemir	48 (13,1%)	104 (14,1%)
NPH	86 (23,4%)	158 (21,5%)

Dosis diaria de insulina basal previa (U) en la preinclusión (visita 2)

Número	367	369	736
Media (DE)	28,36 (8,22)	29,00 (8,14)	28,68 (8,18)
Mediana	30,00	28,00	28,00
Mín.: Máx.	10,0 : 44,0	12,0 : 50,0	10,0 : 50,0
Dosis diaria promedio de insulina glargina (U) en la aleatorización (visita 6) ^a			
Número	366	369	735
Media (DE)	35,04 (9,22)	35,23 (8,63)	35,13 (8,92)
Mediana	35,00	36,00	36,00
Mín.: Máx.	15,0 : 58,0	12,0 : 52,0	12,0 : 58,0
Uso de metformina en la selección registrado en eCRF [n (%)]			
Número	367	369	736
Sí	329 (89,6%)	329 (89,2%)	658 (89,4%)
No	38 (10,4%)	40 (10,8%)	78 (10,6%)
Duración del tratamiento con metformina (años) ^b			
Número	329	329	658
Media (DE)	8,45 (5,48)	8,32 (5,62)	8,39 (5,55)
Mediana	7,76	7,54	7,69
Mín.: Máx.	0,3 : 28,3	0,4 : 30,8	0,3 : 30,8
Dosis diaria de metformina en el nivel basal (mg) ^b			
Número	329	329	658
Media (DE)	2082,8 (499,2)	2042,0 (455,9)	2062,4 (478,1)
Mediana	2000,0	2000,0	2000,0
Mín.: Máx.	850 : 3500	500 : 4000	500 : 4000
Dosis diaria categorizada de metformina en el nivel basal (mg) [n			
Número	329	329	658
<1500	19 (5,8%)	10 (3,0%)	29 (4,4%)
≥1500 -<2500,	217 (66,0%)	244(74,2%)	461 (70,1%)
≥2500 -<3000,	57 (17,3%)	48 (14,6%)	105 (16,0%)
≥3000	36 (10,9%)	27 (8,2%)	63 (9,6%)
Número de uso de OAD en la selección [n (%)]			
Número	367	369	736
Sin OAD	18 (4,9%)	19 (5,1%)	37 (5,0%)
1 OAD	189 (51,5%)	210 (56,9%)	399 (54,2%)
2 OAD	160 (43,6%)	140 (37,9%)	300 (40,8%)
Uso OAD por clase de fármaco en la selección [n (%)]			
Número	349	350	699
1 OAD	189 (51,5%)	210 (56,9%)	399 (54,2%)
Metformina sola	170 (48,7%)	190(54,3%)	360 (51,5%)
Sulfonilurea sola	16 (4,6%)	14 (4,0%)	30 (4,3%)
Inhibidor de DPP-4 solo	2 (0,6%)	4 (1,1%)	6 (0,9%)
Inhibidor de SGLT-2 solo	0	1 (0,3%)	1 (0,1%)
Glinida sola	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,3%)

Combinación de 2 OAD	160 (43,6%)	140 (37,9%)	300 (40,8%)
Metformina más sulfonilurea	137 (39,3%)	118 (33,7%)	255 (36,5%)
Metformina más inhibidor de DPP-4	20 (5,7%)	18 (5,1%)	38 (5,4%)
Metformina más glinida	2 (0,6%)	3 (0,9%)	5 (0,7%)
Sulfonilurea más inhibidor de DPP-4	1 (0,3%)	1 (0,3%)	2 (0,3%)
Duración del uso del primer OAD (años) ^c			
Número	349	350	699
Media (DE)	8,40 (5,51)	8,24 (5,64)	8,32 (5,57)
Mediana	7,75	7,41	7,54
Mín.: Máx.	0,3 : 28,3	0,3 : 30,8	0,3 : 30,8
Duración del uso del segundo OAD (años) ^c			
Número	161	141	302
Media (DE)	4,35 (3,53)	4,75 (4,95)	4,53 (4,25)
Mediana	3,55	3,05	3,32
Mín.: Máx.	0,3 : 23,6	0,2 : 29,7	0,2 : 29,7
Antecedentes de diabetes gestacional [n (%)]			
Número	202	190	392
Sí (femenino)	10 (5,0%)	10 (5,3%)	20 (5,1%)
No (masculino)	192 (95,0%)	180 (94,7%)	372 (94,9%)
Uso previo de agonista del receptor de GLP-1 [n (%)]			
Número	367	369	736
Sí	29 (7,9%)	17 (4,6%)	46 (6,3%)
No	338 (92,1%)	352 (95,4%)	690 (93,8%)
Eliminación de creatinina en la selección (ml/min)			
Número	366	367	733
Media (DE)	106,75 (32,32)	106,06 (31,08)	106,40 (31,69)
Mediana	103,85	101,31	102,24
Mín. : Máx	34,3 : 223,7	43,8 : 222,1	34,3 : 223,7
Categorías de eliminación de creatinina (ml/min) en la selección [n (%)]			
Número	366	367	733
<15 (enfermedad renal terminal)	0	0	0
≥15 -<30 (disminución grave en GFR)	0	0	0
≥30 -<60 (disminución moderada en GFR)	18 (4,9%)	9 (2,5%)	27 (3,7%)
≥60 -<90 (disminución leve en GFR)	104 (28,4%)	117 (31,9%)	221 (30,2%)
≥90 (normal)	244 (66,7%)	241 (65,7%)	485 (66,2%)

^a Dosis diaria promediada de insulina glargina registrada en eCRF para los 3 días antes de la aleatorización. ^b para pacientes que tomaron metformina en la selección; ^c para pacientes que tomaron OAD en la selección; ^d para pacientes que tomaron un 2º OAD en la selección. OAD = Fármaco antidiabético oral, SGLT-2 = cotransportador 2 de sodio-glucosa, DPP-4 = dipeptidil-peptidasa 4, GLP-1 = péptido 1 similar al glucagón, GFR = tasa de filtración glomerular.

La duración del primer OAD se calcula basándose en la página de Antecedentes de diabéticos en el eCRF y se obtiene como: (Fecha de consentimiento informado – fecha de inicio más temprana de OAD que incluyen metformina, sulfonilurea, glinida, DPP-4, o SGLT-2 + 1)/365,25. Similarmente, la duración del segundo OAD se basa en la 2ª fecha de inicio más temprana de OAD registrados.

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

3.1.4 Pauta y duración

Tabla 5 - Exposición a la especialidad farmacéutica en fase de investigación - Población de seguridad

	Combinación de relación fija Insulina glargina (N=365) (N=365)	
Duración acumulada de la exposición al tratamiento (años-paciente)	200,3	207,1
Duración del tratamiento del estudio (días)		
Número	363	363
Media (DE)	201,5 (38,0)	208,4 (18,4)
Mediana	211,0	210,0
Mín.: Máx.	1 : 242	12 : 224
Duración del tratamiento del estudio por categoría [n (%)]		
Falta la duración	2 (0,5%)	2 (0,5%)
1-14 días	5 (1,4%)	1 (0,3%)
15-28 días	2 (0,5%)	1 (0,3%)
29-56 días	2 (0,5%)	0
57-84 días	6 (1,6%)	0
85-126 días	8 (2,2%)	3 (0,8%)
127-168 días	0	1 (0,3%)
169-210 días	153 (41,9%)	202 (55,3%)
>210 días	187 (51,2%)	155 (42,5%)
Duración acumulada del tratamiento del estudio por categoría [n (%)]		
Falta la duración	2 (0,5%)	2 (0,5%)
≥1 día	363 (99,5%)	363 (99,5%)
≥15 días	358 (98,1%)	362 (99,2%)
≥29 días	356 (97,5%)	361 (98,9%)
≥57 días	354 (97,0%)	361 (98,9%)
≥85 días	348 (95,3%)	361 (98,9%)
≥127 días	340 (93,2%)	358 (98,1%)
≥169 días	340 (93,2%)	357 (97,8%)
≥211 días	187 (51,2%)	155 (42,5%)

IMP: Especialidad farmacéutica en fase de investigación

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

En el grupo de combinación, 1 el paciente (840539002) informó la dosis de insulina final (en la categoría de >40 U a <60 U) sin número de kit y pluma usada. Por tanto, la información de la pluma (Pluma A o Pluma B) usada al final del periodo de tratamiento se trató como ausente (Tabla 6). Por el mismo motivo, la dosis final de lixisenatida no pudo obtenerse para este paciente (Tabla 7).

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

Dosis de insulina final	Combinación de relación fija (N=365)	Insulina glargina (N=365)
-------------------------	--------------------------------------	---------------------------

<20 U	2 (0,5%)	3 (0,8%)
≥20 U a <30 U	44 (12,1%)	39 (10,7%)
≥30 U a ≤40 U	97 (26,6%)	87 (23,8%)
>40 U a ≤60 U	222 (60,8%)	236 (64,7%)
>60 U	0	0
= 60 U	99 (27,1%)	112 (30,7%)

Pluma A^a

<20 U	2 (0,5%)
≥20 U a <30 U	43 (11,8%)
≥30 U a ≤40 U	53 (14,5%)
>40 U a ≤60 U	2 (0,5%)
>60 U	0

Pluma B^b

<20 U	0
≥20 U a <30 U	1 (0,3%)
≥30 U a ≤40 U	44 (12,1%)
>40 U a ≤60 U	219 (60,0%)
>60 U	0

^a 2 U/1 µg de relación fija para insulina glargina/lixisenatida

^b 3 U/1 µg de relación fija para insulina glargina/lixisenatida

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

Tabla 7 - Número (%) de pacientes por dosis de lixisenatida final al final del tratamiento sin ocultación - Población de seguridad

Dosis final de lixisenatida	Combinación de relación fija (N=365)
<10 µg	3 (0,8%)
≥10 µg a <15 µg	108 (29,6%)
≥15 µg a ≤20 µg	251 (68,8%)
>20 µg	2 (0,5%)
Pluma A ^a	
<10 µg	2 (0,5%)
≥10 µg a <15 µg	43 (11,8%)
≥15 µg a ≤20 µg	53 (14,5%)
>20 µg	2 (0,5%)
Pluma B ^b	
<10 µg	1 (0,3%)
≥10 µg a <15 µg	65 (17,8%)
≥15 µg a ≤20 µg	198 (54,2%)
>20 µg	0

^a 2 U/1 µg de relación fija para insulina glargina/lixisenatida.

^b 3 U/1 µg de relación fija para insulina glargina/lixisenatida

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

3.2 EFICACIA

3.2.1 Criterio de valoración de la eficacia principal

5 **Tabla 8 - Cambio medio en HbA1c (%) desde el nivel basal hasta la semana 30 usando MMRM - Población mITT**

HbA1c (%)	Combinación de relación fija (N=366)	Insulina glargina (N=365)
Nivel basal		
Número	364	364
Media (DE)	8,07 (0,68)	8,08 (0,73)
Mediana	8,00	8,00
Mín.: Máx.	6,6 : 10,2	5,9: 10,0
Semana 30		
Número	346	355
Media (DE)	6,94 (0,87)	7,48 (0,91)
Mediana	6,80	7,40
Mín.: Máx.	5,0 : 9,8	5,6 : 11,2
Cambio desde el nivel basal hasta la semana 30		
Número	364	364
Media LS (SE) ^a	-1,13 (0,057)	-0,62 (0,055)
Diferencia media LS (SE) frente a la insulina glargina ^a	-0,52 (0,060)	-
IC del 95 %	(-0,633 a -0,397)	-
Valor de p	<0,0001	-

a Modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM) con grupos de tratamiento (combinación de relación fija e insulina glargina), estratos de aleatorización de HbA1c (<8,0 %, ≥8,0 %) en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina en la selección (Sí, No), visita (semana 8, 12, 24 y 30), interacción del tratamiento por visita y país como efectos fijos, e interacción del valor por visita de HbA1c inicial como covariable.

Países con menos de 5 pacientes se agruparon con el país con el menor número de pacientes que es 5 o más.

El análisis incluye todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Se incluyen pacientes que tienen mediciones en el nivel basal y después del nivel basal.

10 Los valores de HbA1c medias (%) por visita y cambio medio de HbA1c (%) desde el nivel basal por visita se muestran en las Figuras 9 y 10.

3.2.2 Otros criterios de valoración de la eficacia clave

15 **Tabla 9 - Número (%) de pacientes con valor de HbA1c ≤6,5 % o <7,0 % en la semana 30 - Población mITT**

HbA1c (%)	Combinación de relación fija (N=366)	Insulina glargina (N=365)
Número	366	365
≤6,5 %	124 (33,9%)	52 (14,2%)

Diferencia de proporciones (IC del 95 %) frente a la insulina glargina ^a	19,76% (13,90 % a 25,62 %)	-
Valor de p	<.0001	-
<7 %	201 (54,9%)	108 (29,6%)
Diferencia de proporciones (IC del 95 %) frente a la insulina glargina ^a	25,52% (18,94 % a 32,10 %)	-
Valor de p	<.0001	-

^a Promedio ponderado de diferencia de proporciones entre grupos de tratamiento (combinación de relación fija e insulina glargina) de cada estrato (estratos de aleatorización de HbA1c [$<8,0$, $\geq 8,0$ %] en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina en la selección [Sí, No]) usando pesos de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).

Diferencia de proporciones = diferencia de las proporciones de pacientes que alcanzan el valor de HbA1c $\leq 6,5$ % o <7 %.

Se usaron todas las medidas en la semana 30, incluyendo aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o la introducción de terapia de rescate. Si no estuvo disponible evaluación en la semana 30, los pacientes se trataron como no respondedores.

Tabla 10 - Cambio medio en la variación de la glucosa en plasma a las 2 horas (mmol/l) durante una prueba de comida normalizada desde el nivel basal hasta la semana 30 usando ANCOVA - Población mITT

Variación de la glucosa en plasma a las 2 horas Combinación de relación fija (N=366) Insulina glargina (N=365)

Nivel basal		
Número	329	336
Media (DE)	7,01 (3,47)	7,14 (3,11)
Mediana	7,10	7,05
Mín.: Máx.	-5,1 : 17,4	-1,1 : 17,7
Semana 30 (LOCF)		
Número	329	336
Media (DE)	3,11 (3,55)	6,71 (3,34)
Mediana	2,90	6,40
Mín.: Máx.	-9,5 : 15,9	-5,7 : 16,7
Cambio desde el nivel basal hasta la semana 30 (LOCF)		
Número	329	336
Media (DE)	-3,90 (4,17)	-0,44 (3,34)
Mediana	-3,70	-0,30
Mín. : Máx	-18,2 : 9,8	-13,1 : 11,2
Media LS (SE) ^a	-3,90 (0,285)	-0,47 (0,274)
Diferencia media LS (SE) frente a la insulina glargina ^a	-3,43 (0,251)	-
IC del 95 %	(-3,925 a -2,939)	-
Valor de p	<0,0001	-

LOCF = Última observación considerada.

^a Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (combinación de relación fija e insulina glargina), estratos de aleatorización de HbA1c (<8,0 %, ≥8,0 %) en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de metformina en la selección (Sí, No) y país como efectos fijos y valor de la variación de la glucosa en sangre a las 2 horas basal como covariable. Países con menos de 5 pacientes se agruparon con el país con el menor número de pacientes que es 5 o más.

Los análisis incluyeron mediciones recogidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Se incluyeron pacientes con tanto mediciones del nivel basal como de la semana 30 (LOCF).

Tabla 11 - Cambio medio en la glucosa en plasma posprandial a las 2 horas (mmol/l) durante una prueba de comida normalizada desde el nivel basal hasta la semana 30 usando ANCOVA - Población mITT

Glucosa en plasma posprandial a las 2 horas (mmol/l)	Combinación de relación fija (N=366)	Insulina glargina (N=365)
Nivel basal		
Número	332	340
Media (DE)	14,85 (3,82)	14,97 (3,67)
Mediana	14,75	14,80
Mín. : Máx	3,5 : 25,9	4,9 : 27,5
Semana 30 (LOCF)		
Número	332	340
Media (DE)	9,91 (3,90)	13,41 (3,83)
Mediana	9,20	13,10
Mín. : Máx	2,9 : 25,7	3,9 : 33,1

Cambio desde el nivel basal hasta la semana 30 (LOCF)

Número	332	340
Media (DE)	-4,94 (4,49)	-1,56 (4,20)
Mediana	-5,10	-1,50
Mín. : Máx	-17,7 : 11,5	-16,1 : 23,8
Media LS (SE) ^a	-4,72 (0,322)	-1,39 (0,310)
Diferencia media LS (SE) frente a la insulina glargina ^a	-3,33 (0,284)	-
IC del 95 %	(-3,889 a -2,774)	-

LOCF = Última observación considerada.

^a Modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con grupos de tratamiento (combinación de relación fija e insulina glargina), estratos de aleatorización de HbA1c (<8,0 %, ≥8,0 %) en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina en la selección (Sí, No) y país como efectos fijos y valor de la variación de la glucosa en sangre a las 2 horas basal como covariable.

Países con menos de 5 pacientes se agruparon con el país con el menor número de pacientes que es 5 o más.

Los análisis incluyeron mediciones recogidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Se incluyeron pacientes con tanto mediciones del nivel basal como de la semana 30 (LOCF).

Tabla 12 - Cambio medio en el peso corporal (kg) desde el nivel basal hasta la semana 30 usando MMRM - Población mITT

Peso corporal (kg)	Combinación de relación fija (N=366)	Insulina glargina (N=365)
Nivel basal		
Número	365	365
Media (DE)	87,81 (14,42)	87,09 (14,75)
Mediana	88,00	84,90
Mín.: Máx.	44,3 : 127,5	44,8 : 135,6
Semana 30		
Número	348	357
Media (DE)	87,48 (14,35)	87,96 (15,08)
Mediana	87,00	85,90
Mín.: Máx.	43,5 : 127,9	45,7 : 137,0
Cambio desde el nivel basal hasta la semana 30		
Número	365	365
Media LS (SE) ^a	-0,67 (0,181)	0,70 (0,178)
Diferencia media LS (SE) frente a la insulina glargina ^a	-1,37 (0,224)	-
IC del 95 %	(-1,808 a -0,930)	-
Valor de p	<0,0001	-

^a Modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM) con grupos de tratamiento (combinación de relación fija e insulina glargina), estratos de aleatorización de HbA1c (<8,0 %, ≥8,0 %) en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina en la selección (Sí, No), visita programada, interacción del tratamiento por visita y país como efectos fijos, e interacción valor del peso corporal basal por visita como covariable.

Países con menos de 5 pacientes se agruparon con el país con el menor número de pacientes que es 5 o más.

El análisis incluye todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Se incluyen pacientes que tienen mediciones en el nivel basal y después del nivel basal.

El cambio medio en el peso corporal desde el nivel basal por visita se muestra en la figura 11.

Tabla 13 - Cambio medio en la SMPG de 7 puntos promedio (mmol/l) desde el nivel basal hasta la semana 30 usando MMRM - Población mITT

SMPG de 7 puntos promedio (mmol/l)	Combinación de relación fija (N=366)	Insulina glargina (N=365)
Nivel basal		
Número	323	320
Media (DE)	9,22 (1,56)	9,05 (1,59)
Mediana	9,14	8,96
Mín.: Máx.	5,3 : 13,8	4,9 : 15,7

Semana 30		
Número	301	305
Media (DE)	7,75 (1,71)	8,62 (1,74)
Mediana	7,40	8,26
Mín.: Máx.	4,7 : 14,3	5,1 : 16,3
Cambio desde el nivel basal hasta la semana 30		
Número	323	320
Media LS (SE) ^a	-1,50 (0,137)	-0,60 (0,130)
Diferencia media LS (SE) frente a la insulina glargina ^a	-0,90 (0,131)	-
IC del 95 %	(-1,154 a -0,640)	-
Valor de p	<0,0001	-

SMPG = Glucosa en plasma autocontrolada.

^a Modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM) con grupos de tratamiento (combinación de relación fija e insulina glargina), estratos de aleatorización de HbA1c (<8,0 %, ≥8,0 %) en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina en la selección (Sí, No), visita programada, interacción del tratamiento por visita y país como efectos fijos, e interacción valor de SMPG promedio basal por visita como covariable.

Países con menos de 5 pacientes se agruparon con el país con el menor número de pacientes que es 5 o más.

El análisis incluye todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Se incluyen pacientes que tienen mediciones en el nivel basal y después del nivel basal.

5

La Figura 12 muestra una representación de la SMPG de 7 puntos media en el nivel basal y en la semana 30.

Tabla 14 - Número (%) de pacientes que alcanzan HbA1c <7,0 % sin aumento de peso corporal en la semana 30 - Población mITT

HbA1c <7,0 % sin aumento de peso corporal	Combinación de relación fija (N=366)	Insulina glargina (N=365)
Número	366	365
Sí	125 (34,2%)	49 (13,4%)
Diferencia de proporciones (IC del 95 %) frente a la insulina glargina ^a	20,82 % (14,98 % a 26,66 %)	-
Valor de p	<.0001	-

10

^a Promedio ponderado de diferencia de proporciones entre grupos de tratamiento (combinación de relación fija e insulina glargina) de cada estrato (estratos de aleatorización de HbA1c [$<8,0$, $\geq 8,0$ %] en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina en la selección [Sí, No]) usando pesos de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).

Los análisis incluyeron mediciones de HbA1c y del peso corporal en la semana 30, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o la introducción de medicación de rescate.

Los pacientes se trataron como no respondedores si no tuvieron evaluaciones de HbA1c y/o del peso corporal en la semana 30.

Tabla 15 - Cambio medio en la dosis de insulina glargina diaria (U) desde el nivel basal hasta la semana 30 usando MMRM - Población mITT

Dosis de insulina glargina diaria Combinación de relación fija (N=366) Insulina glargina (N=365) promedio (U)

Nivel basal

Número	364	365
Media (DE)	34,98 (9,20)	35,23 (8,64)
Mediana	34,50	36,00
Mín.: Máx.	15,0 ; 58,0	12,0 : 52,0

Semana 30

Número	336	353
Media (DE)	46,67 (12,64)	46,71 (12,49)
Mediana	50,00	48,00
Mín.: Máx.	12,0 : 60,0	14,0 : 60,0

Cambio desde el nivel basal hasta la semana 30

Número	364	365
Media LS (DE) ^a	10,64 (0,601)	10,89(0,587)

Diferencia media LS (SE) frente a la insulina glargina^a

IC del 95 %	(-1,762 a 1,246)	-
Valor de p	0,7362	-

^a Modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM) con grupos de tratamiento (combinación de relación fija e insulina glargina), estratos de aleatorización de HbA1c ($<8,0$ %, $\geq 8,0$ %) en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina en la selección (Sí, No), visita programada, interacción del tratamiento por visita y país como efectos fijos, e interacción de la dosis de insulina glargina diaria basal por visita como covariable.

Países con menos de 5 pacientes se agruparon con el país con el menor número de pacientes que es 5 o más.

Los análisis incluyeron mediciones programadas obtenidas hasta la fecha de la última inyección de la IMP, que incluye aquellas obtenidas después de la introducción de terapia de rescate.

5

La Figura 13 muestra una representación de la dosis de insulina glargina diaria media por visita.

Por la estrategia de prueba para ajuste de multiplicidad que se describe en el protocolo, la prueba inferencial para las dos siguientes variables (el porcentaje de pacientes que alcanzan HbA1c $<7,0$ % sin aumento de peso corporal en la semana 30 y sin hipoglucemia sintomática documentada, y FPG) fue exploratoria ya que el análisis de la dosis diaria de insulina glargina dejó de mostrar una diferencia estadísticamente significativa.

10

Tabla 16 - Número (%) de pacientes que alcanzan HbA1c $<7,0$ % sin aumento de peso corporal en la semana 30 y sin hipoglucemia sintomática documentada (glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l]) durante el estudio - Población Mitt

15

HbA1c <7,0 % sin aumento de peso y sin hipoglucemia sintomática documentada	Combinación de relación fija (N=366)	Insulina glargina (N=365)
Número	366	365
Sí	73 (19,9%)	33 (9,0%)
Diferencia de proporciones (IC del 95 %) frente a la insulina glargina ^a	10,94 % (5,93 % a 15,96 %)	-
Valor de p	<.0001	-

^a Promedio ponderado de diferencia de proporciones entre grupos de tratamiento (combinación de relación fija e insulina glargina) de cada estrato (estratos de aleatorización de HbA1c [$<8,0$, $\geq 8,0$ %] en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina en la selección [Sí, No]) usando pesos de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).

La hipoglucemia sintomática documentada es un acontecimiento durante el cual los síntomas típicos de la hipoglucemia van acompañados de una glucosa en plasma medida de ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l).

Los análisis incluyeron todas las mediciones de HbA1c y del peso corporal en la semana 30, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o la introducción de medicación de rescate. Los pacientes se trataron como no respondedores si no tuvieron evaluaciones de HbA1c y/o del peso corporal en la semana 30.

Se consideró toda la hipoglucemia sintomática documentada producida durante el periodo de tratamiento sin ocultación de 30 semanas, que incluye aquella producida después de la interrupción de IMP o la introducción de medicación de rescate.

Tabla 17 - Cambio medio en la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) desde el nivel basal hasta la semana 30 usando MMRM - Población mITT

Glucosa en plasma en ayunas (mmol/l)	Combinación de relación fija (N=366)	Insulina glargina (N=365)
Nivel basal		
Número	364	364
Media (DE)	7,33 (1,94)	7,32 (2,07)
Mediana	7,10	7,00
Mín.: Máx.	3,2 : 15,7	3,3 : 17,2
Semana 30		
Número	341	349
Media (DE)	6,78 (2,26)	6,69 (2,05)
Mediana	6,30	6,30
Mín. : Máx	2,8 : 20,6	2,8: 18,0
Cambio desde el nivel basal hasta la semana 30		
Número	364	364
Media LS (SE) ^a	-0,35 (0,142)	-0,46 (0,138)
Diferencia media LS (SE) frente a la insulina glargina ^a	0,11 (0,162)	-
IC del 95 %	(-0,207 a 0,428)	-
Valor de p	0,4951	.

^a Modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM) con grupos de tratamiento (combinación de relación fija e insulina glargina), estratos de aleatorización de HbA1c (<8,0 %, ≥8,0 %) en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina en la selección (Sí, No), visita programada, interacción del tratamiento por visita y país como efectos fijos, e interacción del valor de glucosa en plasma en ayunas del nivel basal por visita como covariable.

Países con menos de 5 pacientes se agruparon con el país con el menor número de pacientes que es 5 o más.

El análisis incluye todas las mediciones programadas obtenidas durante el estudio, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o introducción de terapia de rescate.

Se incluyen pacientes que tienen mediciones en el nivel basal y después del nivel basal.

La **Figura 14** muestra una representación de la glucosa en plasma en ayunas media por visita.

5 **Tabla 18 - Número (%) de pacientes que alcanzan HbA1c <7,0 % e la semana 30 sin hipoglucemia sintomática documentada (glucosa en plasma ≤70 mg/dl [3,9 mmol/l]) durante el estudio - Población mITT**

HbA1c <7,0 % sin hipoglucemia sintomática documentada	Combinación de relación fija (N=366)	Insulina glargina (N=365)
Número	366	365
Sí	116 (31,7%)	68 (18,6%)
Diferencia de proporciones (IC del 95 %) frente a la insulina glargina ^a	13,22 % (7,12 % a 19,32 %)	-

^a Promedio ponderado de diferencia de proporciones entre grupos de tratamiento (combinación de relación fija e insulina glargina) de cada estrato (estratos de aleatorización de HbA1c [<8,0, ≥8,0 %] en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina en la selección [Sí, No]) usando pesos de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).

La hipoglucemia sintomática documentada es un acontecimiento durante el cual los síntomas típicos de la hipoglucemia van acompañados de una glucosa en plasma medida de ≤70 mg/dl (3,9 mmol/l).

Los análisis incluyeron todas las mediciones de HbA1c en la semana 30, que incluyen aquellas obtenidas después de la interrupción de IMP o la introducción de medicación de rescate. Los pacientes se trataron como no respondedores si no tuvieron evaluaciones de HbA1c en la semana 30.

Se consideró toda la hipoglucemia sintomática documentada producida durante el periodo de tratamiento sin ocultación de 30 semanas, que incluye aquella producida después de la interrupción de IMP o la introducción de medicación de rescate.

10 **Tabla 19 - Número (%) de pacientes que requieren terapia de rescate durante el periodo de tratamiento sin ocultación de 30 semanas - Población mITT**

Requieren terapia de rescate	Combinación de relación fija (N=366)	Insulina glargina (N=365)
Número	366	365
Sí	10 (2,7%)	22 (6,0%)
Diferencia de proporciones (IC del 95 %) frente a la insulina glargina ^a	-3,35 % (-6,33 % a -0,36 %)	-

^a Promedio ponderado de diferencia de riesgos entre grupos de tratamiento (combinación de relación fija e insulina glargina) de cada estrato (estratos de aleatorización de HbA1c [<8,0, ≥8,0 %] en la visita 5 (semana -1), estratos de aleatorización de uso de metformina en la selección [Sí, No]) usando pesos de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).

^b Basado en el método de CMH estratificado por estratos de aleatorización de HbA1c [<8,0, ≥8,0 %] en la visita 5 (semana -1) y estratos de aleatorización de uso de metformina en la selección [Sí, No].

3.3 SEGURIDAD

15 Se documentaron los acontecimientos de hipoglucemia sintomática en un cuaderno de acontecimientos de hipoglucemia específico, y no una página de CRF de AE, y así no se incluyeron en los resúmenes de TEAE. Se resumen por separado (véase la Sección 3.3.5).

3.3.1 Acontecimientos adversos durante el tratamiento

Tabla 20 - Visión general del perfil de acontecimientos adversos: acontecimientos adversos durante el tratamiento - Población de seguridad

n (%)	Combinación de relación fija Insulina (N=365)	glargina (N=365)
Pacientes con algún TEAE	195 (53,4%)	191 (52,3%)
Pacientes con algún TEAE grave	20 (5,5%)	18 (4,9%)
Pacientes con algún TEAE que conduce a muerte	1 (0,3%)	2 (0,5%)
Pacientes con algún TEAE que conduce a interrupción permanente del tratamiento	10 (2,7%)	3 (0,8%)

TEAE: Acontecimiento adverso durante el tratamiento

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

Tabla 21 - Número (%) de pacientes que tuvieron TEAE comunes (PT ≥3 % en cualquier grupo de tratamiento) por SOC principal y PT - Población de seguridad

Clase principal de sistemas y órganos	Combinación de relación fija (N=365)	Insulina glargina (N=365)
Término preferido n (%)		
Algún TEAE	195 (53,4%)	191 (52,3%)
Infecciones e infestaciones	98 (26,8%)	112 (30,7%)
Gripe	15 (4,1%)	11 (3,0%)
Nasofaringitis	32 (8,8%)	32 (8,8%)
Infección de las vías respiratorias superiores	13 (3,6%)	11 (3,0%)
Trastornos del sistema nervioso	39 (10,7%)	19 (5,2%)
Cefalea	21 (5,8%)	10 (2,7%)
Trastornos gastrointestinales	62 (17,0%)	29 (7,9%)
Diarrea	16 (4,4%)	10 (2,7%)
Náuseas	38 (10,4%)	2 (0,5%)
Vómitos	13 (3,6%)	2 (0,5%)

TEAE: Acontecimiento adverso durante el tratamiento, SOC: Clase de sistemas y órganos, PT: Término preferido.

Versión de MedDRA: 18.0

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

Nota: Tabla clasificada por orden de SOC internacionalmente acordada y orden alfabético de PT.

Solo se presentan SOC con al menos un PT ≥3 % en al menos un grupo.

3.3.2 Muertes, acontecimientos adversos graves durante el tratamiento

Tres pacientes tuvieron al menos 1 TEAE que condujo a muerte: 1 del grupo de combinación, 2 del grupo de insulina glargina:

- Grupo de combinación:
 - o Un paciente masculino de 74 años de edad (ID 840519010) murió de neumonía. El investigador no consideró el acontecimiento como posiblemente relacionados con la IMP.
- Grupo de insulina glargina:
 - o Una paciente de 63 años de edad (ID 840550018) murió de cáncer de vesícula biliar.
 - o Un paciente de 54 años de edad masculino (ID 703504004) murió de fallo cardiopulmonar. Los antecedentes médicos del paciente incluía hipertensión. 171 días después de la primera dosis de

IMP, el paciente tuvo un fallo cardiorrespiratorio (intensidad-grave) y murió el mismo día a las 09:32 horas en casa. Se realizó la autopsia y como causa de la muerte se informó fallo cardiorrespiratorio, hipertrofia del corazón y aterosclerosis coronaria de grado III. No se informó ningún otro AE o hipoglucemia durante el estudio.

5 El investigador no consideró estos 2 acontecimientos fatales para los 2 pacientes como posiblemente relacionados con la IMP.

10 **Tabla 22 - Número (%) de pacientes que tuvieron TEAE que condujeron a la muerte por SOC principal y PT - Población de seguridad**

Clase principal de sistemas y órganos Término preferido [n (%)]	Combinación de relación fija Insulina (N=365)	glargina (N=365)
Cualquier TEAE grave	20 (5,5%)	18 (4,9%)
Infecciones e infestaciones	1 (0,3%)	3 (0,8%)
Osteomielitis	0	1 (0,3%)
Neumonía	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Infección de heridas	0	1 (0,3%)
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)	4 (1,1%)	2 (0,5%)
Neoplasia de mama benigna	1 (0,3%)	0
Neoplasia gástrica benigna	1 (0,3%)	0
Cáncer de mama	1 (0,3%)	0
Cáncer de vesícula biliar	0	1 (0,3%)
Sarcoma de Kaposi	0	1 (0,3%)
Carcinoma de células escamosas de la lengua	1 (0,3%)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	2 (0,5%)	1 (0,3%)
Hipoglucemia	2 (0,5%)	1 (0,3%)
Trastornos del sistema nervioso	3 (0,8%)	0
Convulsión hipoglucémica	1 (0,3%)	0
Inconsciencia hipoglucémica	2 (0,5%)	0
Trastornos oculares	0	1 (0,3%)
Glaucoma	0	1 (0,3%)
Trastornos cardíacos	7 (1,9%)	2 (0,5%)
Infarto agudo de miocardio	2 (0,5%)	0
Angina inestable	2 (0,5%)	0
Arteriosclerosis arteria coronaria	1 (0,3%)	0
Insuficiencia cardíaca congestiva	0	1 (0,3%)
Fallo cardiopulmonar	0	1 (0,3%)
Infarto de miocardio	1 (0,3%)	0
Taquicardia supraventricular	1 (0,3%)	0
Trastornos vasculares	0	1 (0,3%)
Hipertensión	0	1 (0,3%)
Trastornos hepatobiliares	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Colecistitis aguda	0	1 (0,3%)
Colecistitis crónica	1 (0,3%)	0
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	2 (0,5%)	1 (0,3%)
Prolapso de disco intervertebral	0	1 (0,3%)
Osteoartritis	1 (0,3%)	0

Tendinitis	1 (0,3%)	0
Trastornos renales y urinarios	0	1 (0,3%)
Insuficiencia renal	0	1 (0,3%)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	0	1 (0,3%)
Hiperplasia prostática benigna	0	1 (0,3%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	0	3 (0,8%)
Molestia en el pecho	0	1 (0,3%)
Dolor de pecho no cardíaco	0	2 (0,5%)
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	2 (0,5%)	1 (0,3%)
Lesión de menisco	0	1 (0,3%)
Cicatriz	1 (0,3%)	0
Hematoma subdural	1 (0,3%)	0

TEAE: Acontecimiento adverso durante el tratamiento, SOC: Clase de sistemas y órganos, PT: Término preferido.
Versión de MedDRA: 18.0

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

Nota: Tabla clasificada por orden de SOC internacionalmente acordada y orden alfabético de PT.

3.3.3 Acontecimientos adversos que conducen a retirada

Tabla 23 - Número (%) de pacientes que tuvieron TEAE que condujeron a interrupción permanente del tratamiento SOC principal y PT - Población de seguridad

Clase principal de sistemas y órganos Término preferido [n (%)]	Combinación de relación fija Insulina (N=365)	glargina (N=365)
Cualquier TEAE que conduce a interrupción permanente del tratamiento	10 (2,7%)	3 (0,8%)
Infecciones e infestaciones	1 (0,3%)	0
Neumonía	1 (0,3%)	0
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Neoplasia gástrica benigna	1 (0,3%)	0
Cáncer de vesícula biliar	0	1 (0,3%)
Trastornos del sistema nervioso	2 (0,5%)	0
Mareos	1 (0,3%)	0
Inconsciencia hipoglucémica	1 (0,3%)	0
Trastornos cardíacos	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Angina inestable	1 (0,3%)	0
Fallo cardiopulmonar	0	1 (0,3%)
Trastornos gastrointestinales	4 (1,1%)	0
Náuseas	4 (1,1%)	0
Embarazo, puerperio y condicionales perinatales	0	1 (0,3%)
Embarazo	0	1 (0,3%)
Investigaciones	1 (0,3%)	0
Elevado peso	1 (0,3%)	0

TEAE: Acontecimiento adverso durante el tratamiento, SOC: Clase de sistemas y órganos, PT: Término preferido.

Versión de MedDRA: 18.0

Clase principal de sistemas y órganos Término preferido [n (%)]	Combinación de relación fija Insulina (N=365)	glargina (N=365)
--	--	---------------------

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

3.3.4 Otros acontecimientos adversos significativos

Tolerabilidad local

Tabla 24 - Número (%) de pacientes que tuvieron reacciones del sitio de inyección durante el periodo durante el tratamiento - Población de seguridad

Origen del acontecimiento Término preferido	Combinación de relación fija (N=365) Insulina glargina (N=365)	
Cualquier reacción del sitio de inyección	0	2 (0,5%)
PT codificados de los términos informados por el investigador	0	2 (0,5%)
Hipertrofia del sitio de inyección	0	1 (0,3%)
Reacción del sitio de inyección	0	1 (0,3%)

ARAC = Comité de evaluación de reacciones alérgicas, PT = término preferido.

Nota: El periodo durante el tratamiento se define como el tiempo desde la primera inyección de IMP hasta 3 días después de la última inyección de IMP, independientemente de la introducción de terapia de rescate.

Reacciones alérgicas

Tabla 25 - Número (%) de pacientes con acontecimientos adjudicados como reacción alérgica por ARAC durante el periodo durante el tratamiento - Población de seguridad

Relación con el estudio diagnóstico ARAC	Categorías de diagnóstico ARAC	Término codificado de por MedDRA (PT) para diagnóstico de ARAC	Combinación de relación fija (N=365)	de Insulina glargina (N=365)
Todos	Cualquier categoría	Cualquier acontecimiento	0	1 (0,3%)
	Otro		0	1 (0,3%)
		Rinitis alérgica	0	1 (0,3%)
No relacionado con IMP			0	1 (0,3%)
	Otro		0	1 (0,3%)
		Rinitis alérgica	0	1 (0,3%)

ARAC = Comité de evaluación de reacciones alérgicas, IMP= especialidad farmacéutica en fase de investigación.

Nota: El periodo durante el tratamiento se define como el tiempo desde la primera inyección de IMP hasta 3 días después de la última inyección de IMP, independientemente de la introducción de terapia de rescate.

Acontecimientos pancreáticos

No se adjudicaron acontecimientos como pancreatitis por el PSAC. Además, no se informaron neoplasias pancreáticas en el estudio.

Acontecimientos cardiovasculares importantes**Tabla 26 - Número (%) de pacientes con acontecimientos adjudicados como acontecimientos cardiovasculares importantes por CAC durante el periodo durante el tratamiento - Población de seguridad**

n (%)	Combinación de relación fija (N=365)	Insulina glargina (N=365)
Cualquiera	5 (1,4%)	4 (1,1%)
Muerte cardiovascular	0	1 (0,3%)
Infarto de miocardio no mortal	2 (0,5%)	0
Accidente cerebrovascular no mortal	0	0
Hospitalización para angina inestable	0	0
Hospitalización para insuficiencia cardíaca	0	1 (0,3%)
Procedimiento de revascularización coronaria	5 (1,4%)	3 (0,8%)

CAC = Comité de adjudicación de acontecimientos cardiovasculares

n (%) = número y porcentaje de pacientes con acontecimientos adjudicados como acontecimientos cardiovasculares importantes por CAC. Nota: El periodo durante el tratamiento se define como el tiempo desde la primera inyección de IMP hasta 3 días después de la última inyección de IMP, independientemente de la introducción de terapia de rescate.

Calcitonina elevada**Tabla 27 - Número (%) de pacientes con acontecimientos informados en el cuaderno de AE para calcitonina elevada (≥ 20 ng/l) durante el periodo durante el tratamiento - Población de seguridad**

Término preferido	Combinación de relación fija (N=365)	Insulina glargina (N=365)
Cualquiera	0	2 (0,5%)
Calcitonina en sangre elevada	0	2 (0,5%)

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

Nota: El periodo durante el tratamiento se define como el tiempo desde la primera inyección de IMP hasta 3 días después de la última inyección de IMP, independientemente de la introducción de terapia de rescate.

ALT elevada**Tabla 28- Número (%) de pacientes con acontecimientos informados en el cuaderno de AE para aumento de ALT durante el periodo durante el tratamiento - Población de seguridad**

Término preferido	Combinación de relación fija (N=365)	Insulina glargina (N=365)
Cualquiera	1 (0,3%)	2 (0,5%)
Alanina aminotransferasa elevada	0	2 (0,5%)
Enzima hepática elevada	1 (0,3%)	0

n (%) = número y porcentaje de pacientes con cualquier caso informado en el cuaderno de AE para aumento de ALT junto con cuaderno complementario.

Nota: El periodo durante el tratamiento se define como el tiempo desde la primera inyección de IMP hasta 3 días después de la última inyección de IMP, independientemente de la introducción de terapia de rescate.

Acontecimientos relacionados con la pluma**Tabla 29 - Número (%) de pacientes con acontecimientos informados en el cuestionario de acontecimientos relacionados con la pluma durante el periodo durante el tratamiento - Población de seguridad**

5

	Combinación de relación fija (N=365)	Insulina glargina (N=365)
Cualquiera acontecimiento relacionado con la pluma	11 (3,0%)	15 (4,1%)
Asociado a un acontecimiento clínico	0	0
No asociado a un acontecimiento clínico	11 (3,0%)	15 (4,1%)

Acontecimiento clínico = acontecimiento hipoglucémico sintomático, acontecimiento hipoglucémico adverso u otro acontecimiento adverso recogido en el cuestionario relacionado con la pluma.

Nota: El periodo durante el tratamiento se define como el tiempo desde la primera inyección de IMP hasta 3 días después de la última inyección de IMP, independientemente de la introducción de terapia de rescate.

3.3.5 Otra observación de seguridad - Hipoglucemia sintomática

10

Tabla 30 - Resumen de hipoglucemia sintomática registrada en el eCFR dedicado y definición del protocolo de reunión durante el periodo durante el tratamiento - Población de seguridad

	Combinación de relación fija (N=365)	Insulina glargina (N=365)
Total años-paciente de exposición	201,9	208,6
Hipoglucemia sintomática		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	152 (41,6%)	161 (44,1%)
Número de pacientes con acontecimientos por años-paciente ^a	0,75	0,77
Número de acontecimientos	639	910
Número de acontecimientos por años-paciente ^b	3,17	4,36
Hipoglucemia sintomática documentada (glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l])		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	146 (40,0%)	155 (42,5%)
Número de pacientes con acontecimientos por años-paciente ^a	0,72	0,74
Número de acontecimientos	612	880
Número de acontecimientos por años-paciente ^b	3,03	4,22
Hipoglucemia sintomática documentada (glucosa en plasma < 60 mg/dl [3,3 mmol/l])		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	89 (24,4%)	83 (22,7%)
Número de pacientes con acontecimientos por años-paciente ^a	0,44	0,40
Número de acontecimientos	229	235
Número de acontecimientos por años-paciente ^b	1,13	1,13
Hipoglucemia sintomática probable		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	13 (3,6%)	20 (5,5%)
Número de pacientes con acontecimientos por años-paciente ^a	0,06	0,10
Número de acontecimientos	22	29
Número de acontecimientos por años-paciente ^b	0,11	0,14
Hipoglucemia sintomática grave		
Número de pacientes con acontecimientos, n (%)	4 (1,1%)	1 (0,3%)
Número de pacientes con acontecimientos por años-paciente ^a	0,02	<0,01

Número de acontecimientos	5	1
Número de acontecimientos por años-paciente ^b	0,02	<0,01

IMP: Especialidad farmacéutica en fase de investigación, eCRF: cuaderno de recogida de datos electrónico.

Años-paciente de exposición: calculado como el tiempo desde la primera hasta la última inyección de IMP más 1 día.

^a: Calculado como el número de pacientes con acontecimientos dividido por años totales-paciente de exposición.

^b: Calculado como el número de acontecimientos dividido por años totales-paciente de exposición.

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

Periodo durante el tratamiento se define como el tiempo desde la primera inyección de IMP hasta 1 día para hipoglucemia sintomática después de la última inyección de IMP, independientemente de la introducción de terapia de rescate.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

5 <120> Formulaci3n de relaci3n fija de insulina glargina/lixisenatida

<130> 58469P EP-1

<160> 2

10

<170> PatentIn versi3n 3.5

<210> 1

<211> 44

15 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> desPro36-Exendina-4(1-39)-Lys6-NH2

20

<400> 1

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1

5

10

15

25

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

20

25

30

30

Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys

35

40

35 <210> 2

<211> 39

<212> PRT

<213> Heloderma suspectum

5 <400> 2

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

10

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

20

REIVINDICACIONES

1.Una composición farmacéutica que comprende

- 5 (a) lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
 (b) insulina glargina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,
 en donde el compuesto (b) está presente en una concentración de 100 U/ml, y el compuesto (a) está presente en
 una concentración de 33 µg/ml,
 10 para su uso en el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2, en donde la composición farmacéutica se administra en
 combinación con metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2.La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, por administración de una dosis de 0,25 a 1,5 U/kg
 de peso corporal de insulina glargina.

- 15 3.La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, por administración de una dosis de 0,05 a 0,5
 µg/kg de peso corporal de lixisenatida.

4.La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición
 se administra por vía parenteral.

- 20 5.Una combinación farmacéutica que comprende

(i) una composición farmacéutica que comprende

- 25 (a) lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
 (b) insulina glargina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde el compuesto (b) está presente
 en una concentración de 100 U/ml, y el compuesto (a) está presente en una concentración de 33 µg/ml, y

- 30 (ii) metformina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma

Figura 1 - HbA1c media (%) por visita – población mITT

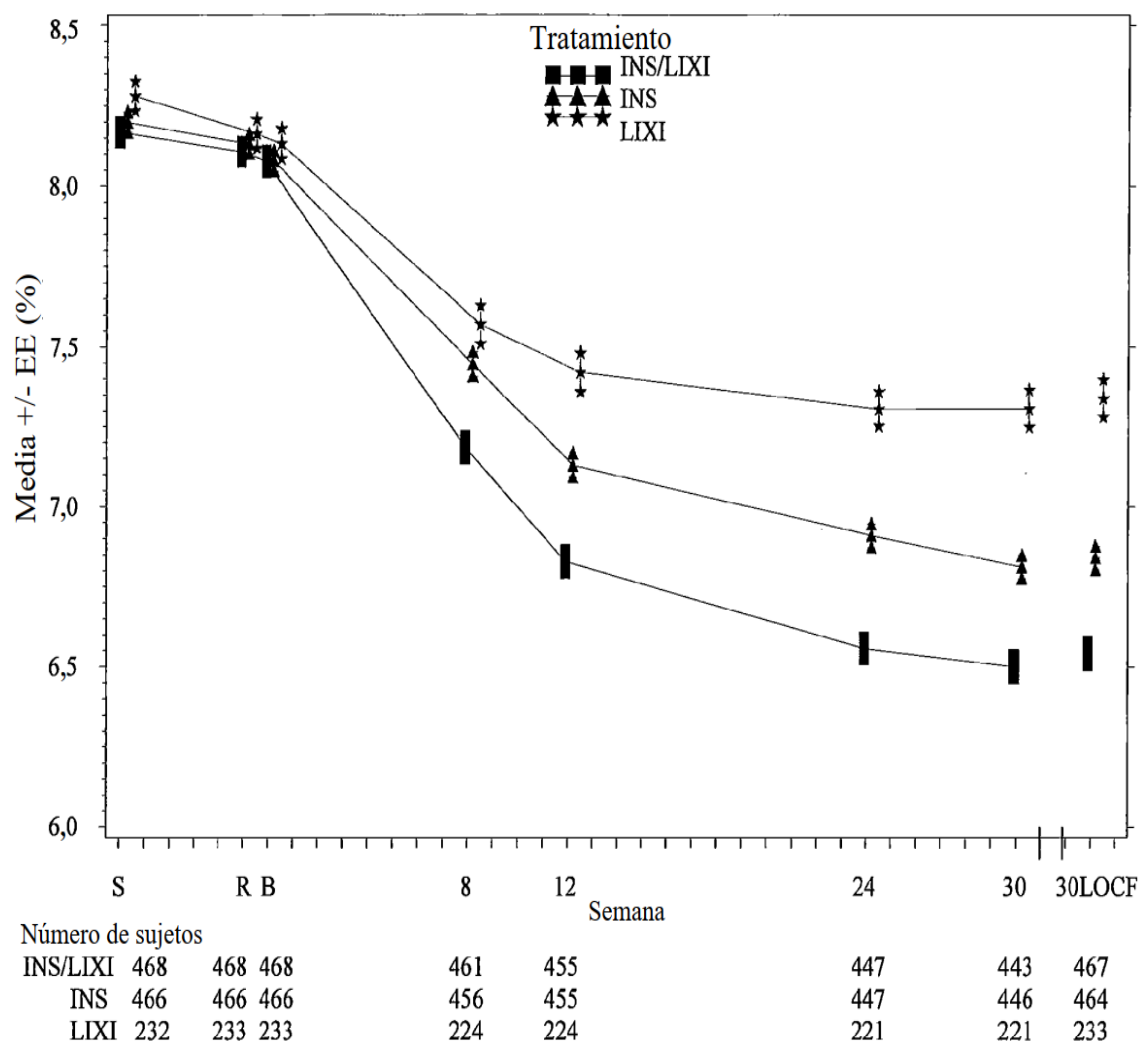


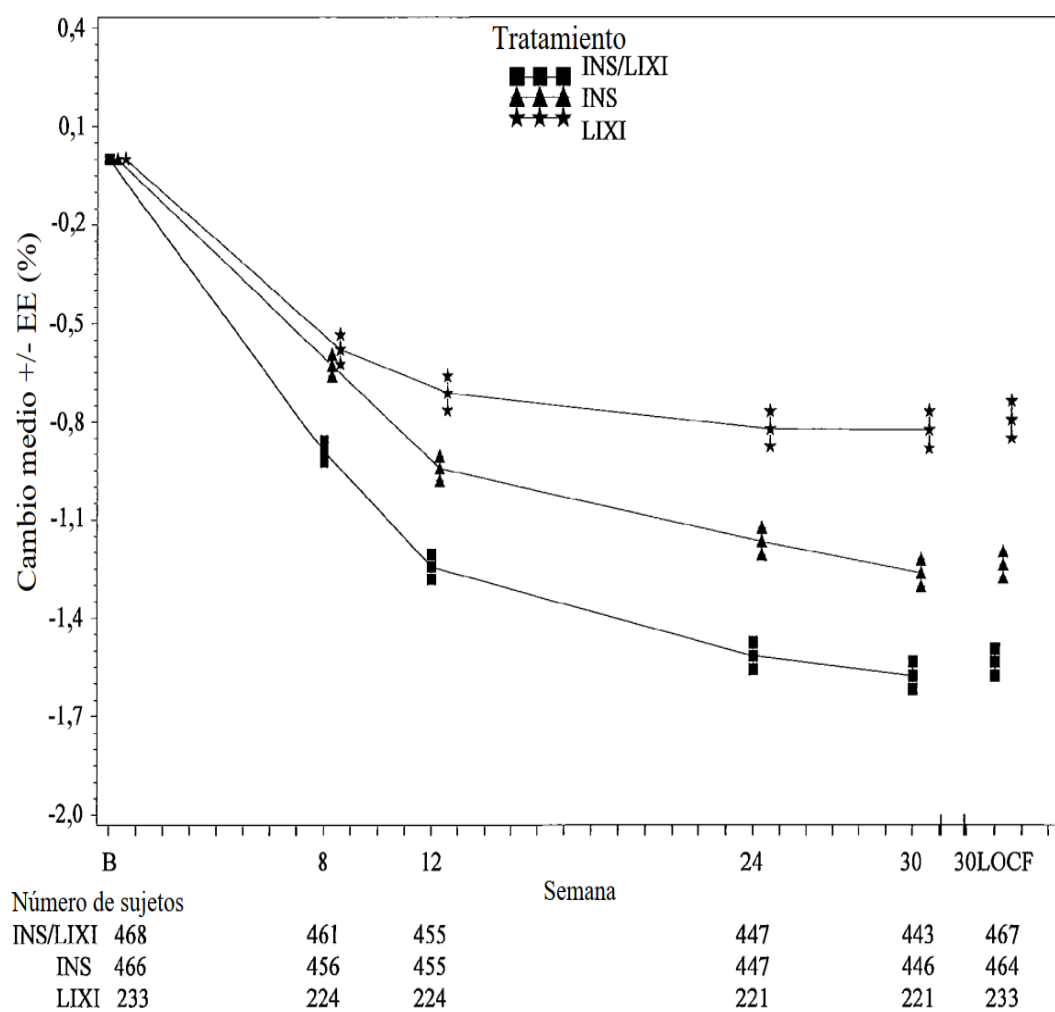
Figura 2 - Cambio medio en HbA1c (%) desde el nivel basal por visita - población mITT

Figura 3 - Peso corporal medio (kg)

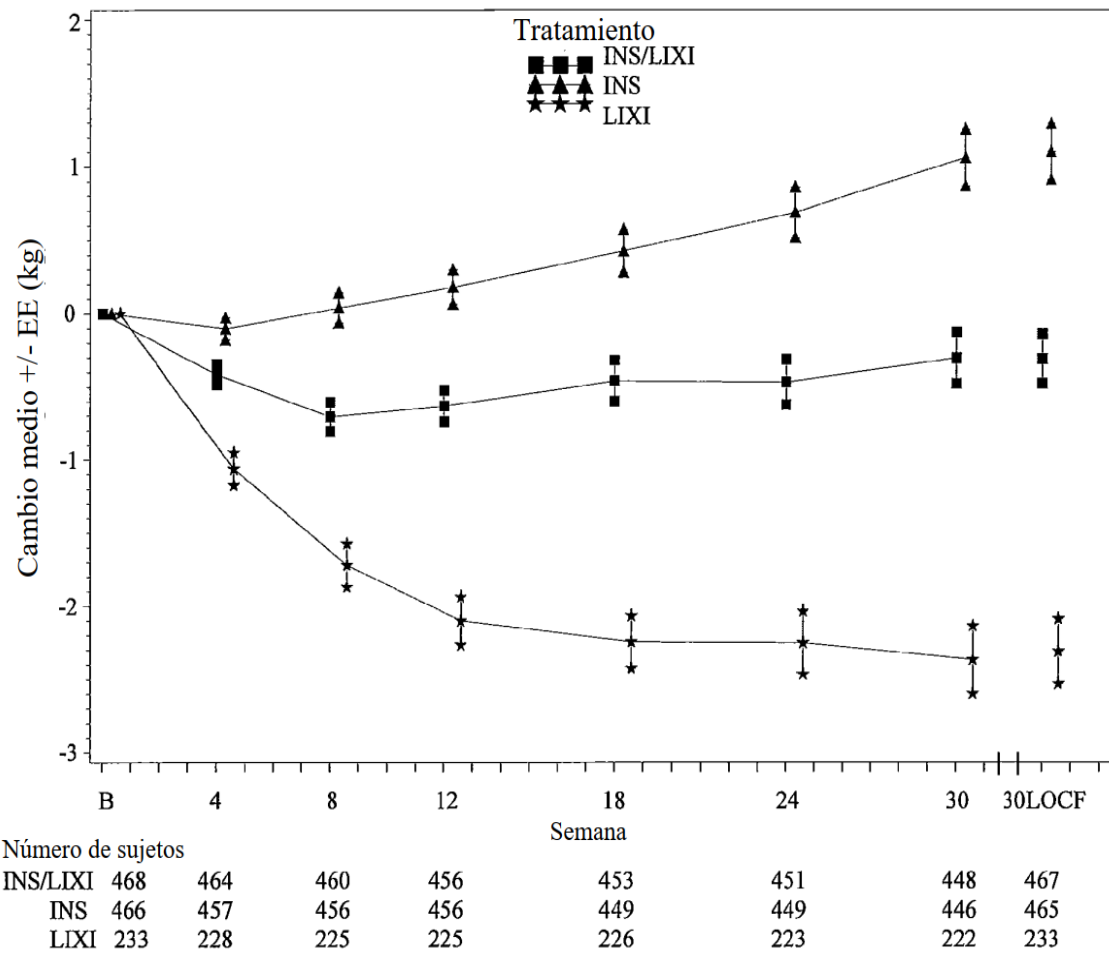


Figura 4 - Glucosa en plasma en ayunas media (mmol/l/[mg/dl]) por visita - población mITT

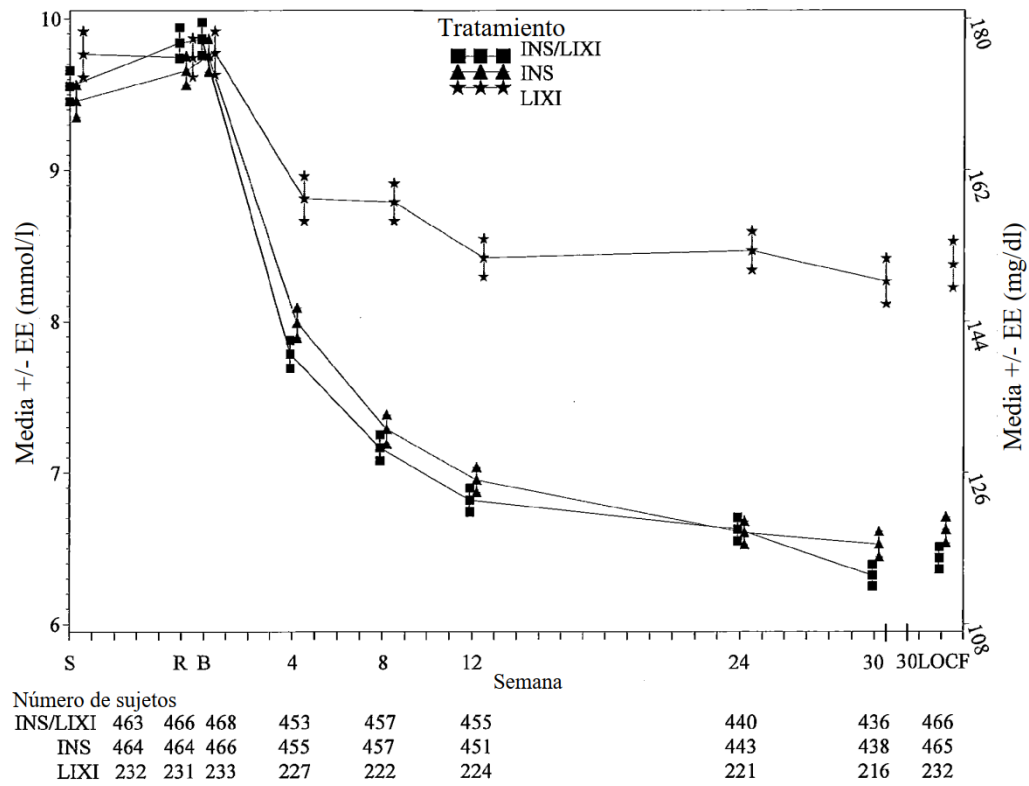


Figura 5 - Glucosa en plasman en ayunas media (mmol/l/[mg/dl]) desde el nivel basal por visita - población mITT

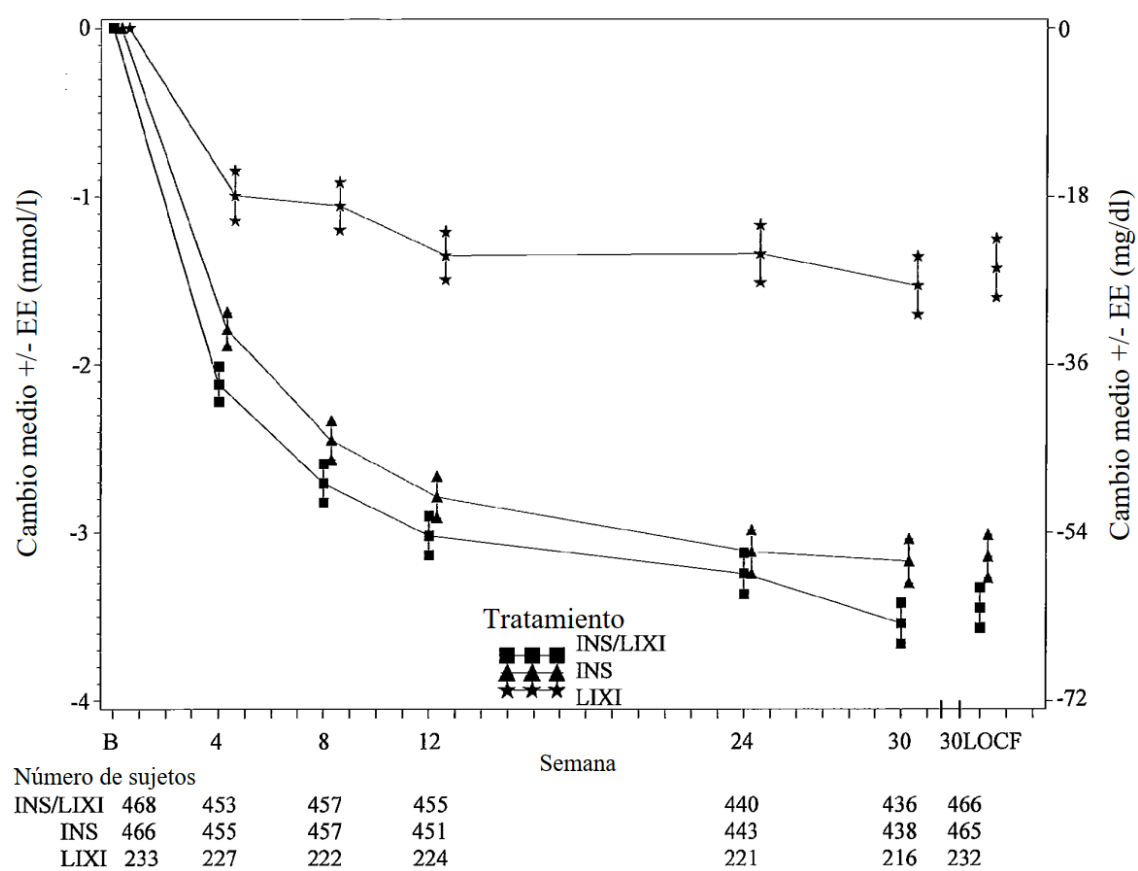


Figura 6 - SMPG de 7 puntos media (mmol/l/[mg/dl]) en el nivel basal y en la semana 30

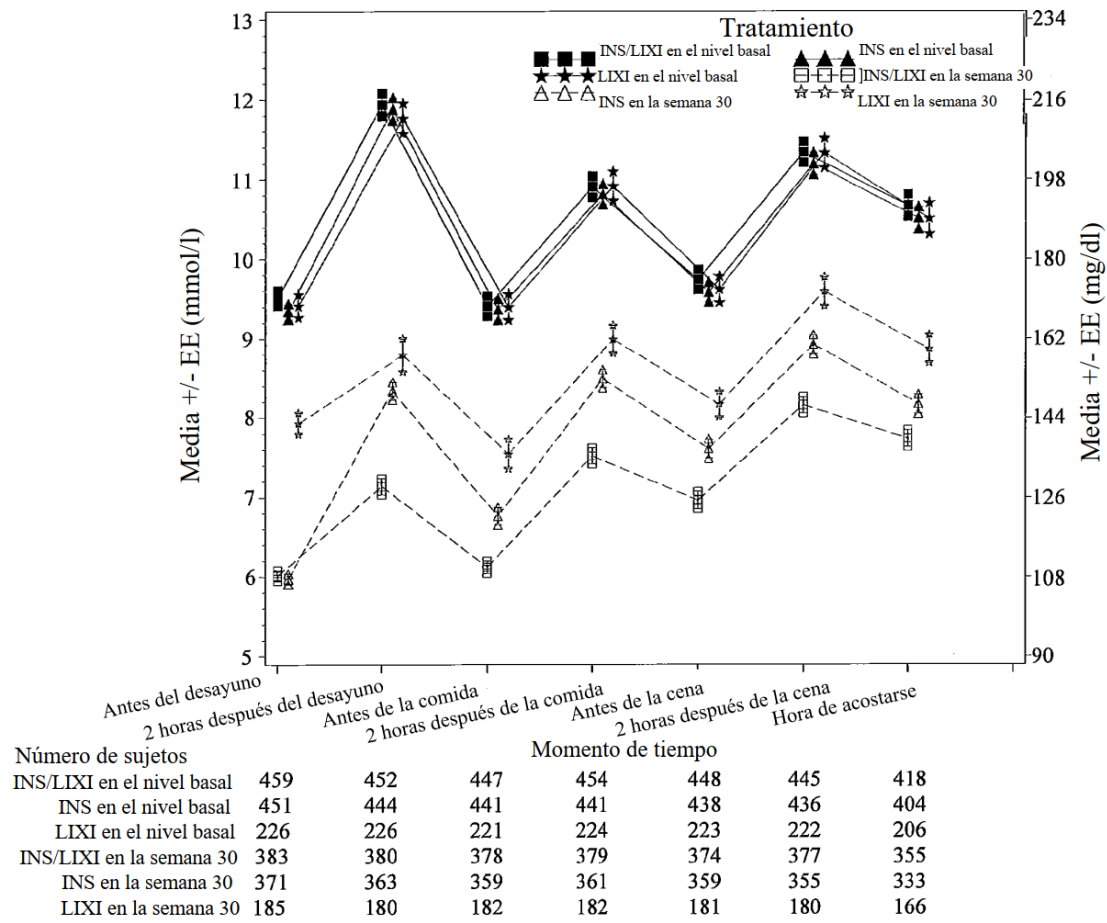


Figura 7 - Dosis de insulina glargina diaria promedio media (U) por visita

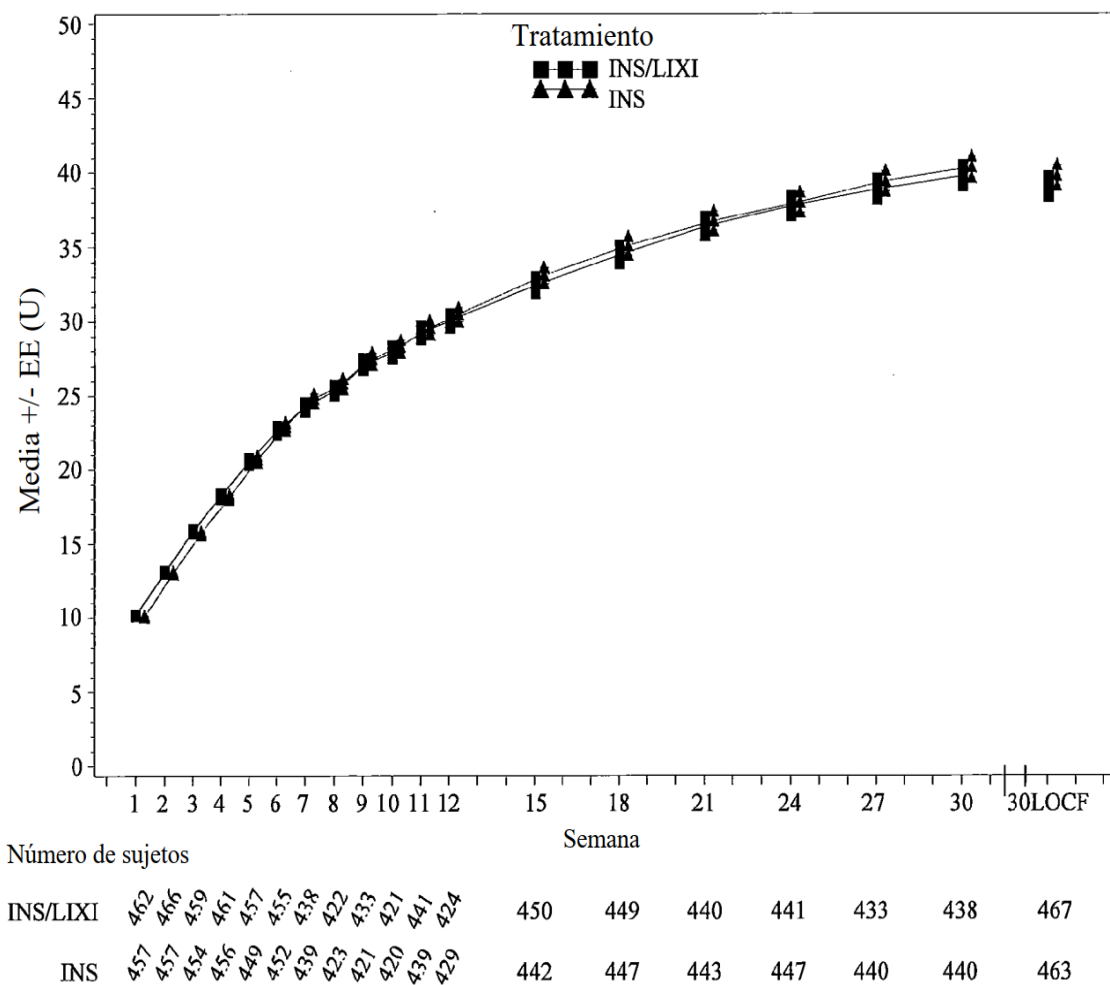


Figura 8 - Diseño gráfico del estudio del Ejemplo 2

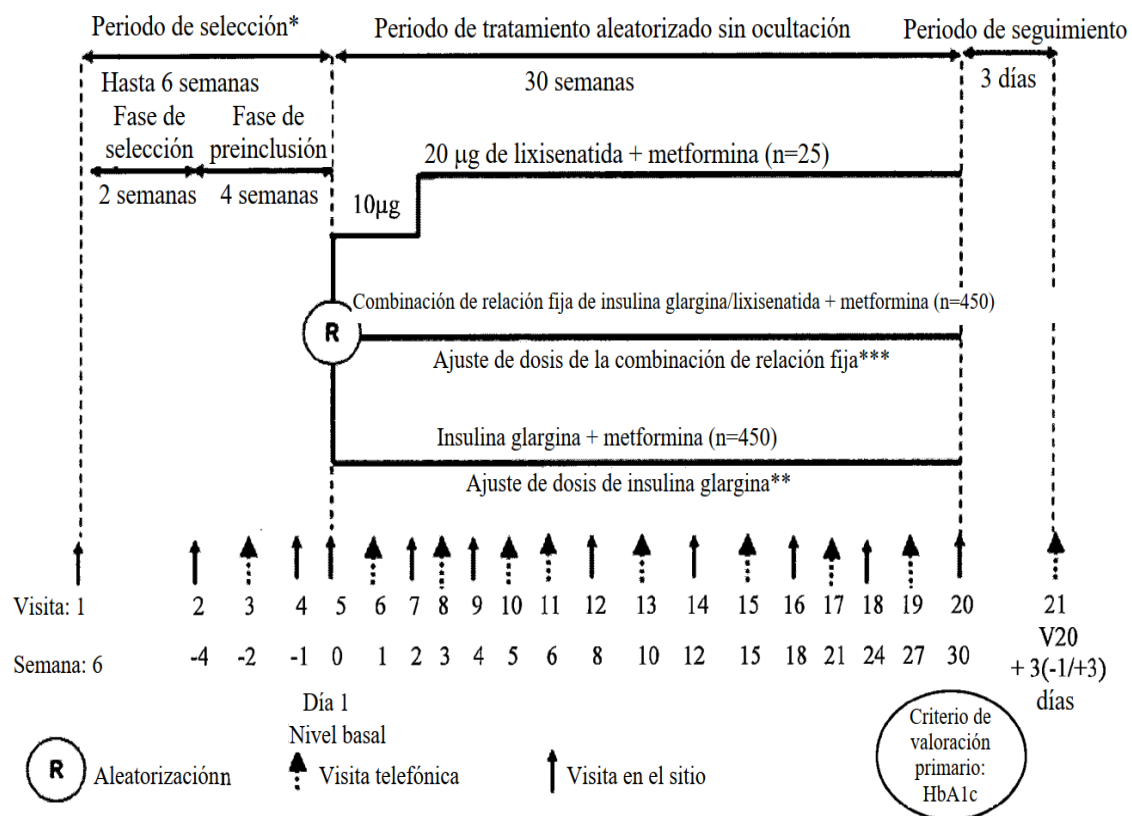


Figura 9 - Gráfica HbA1c media (%) por visita - población mITT

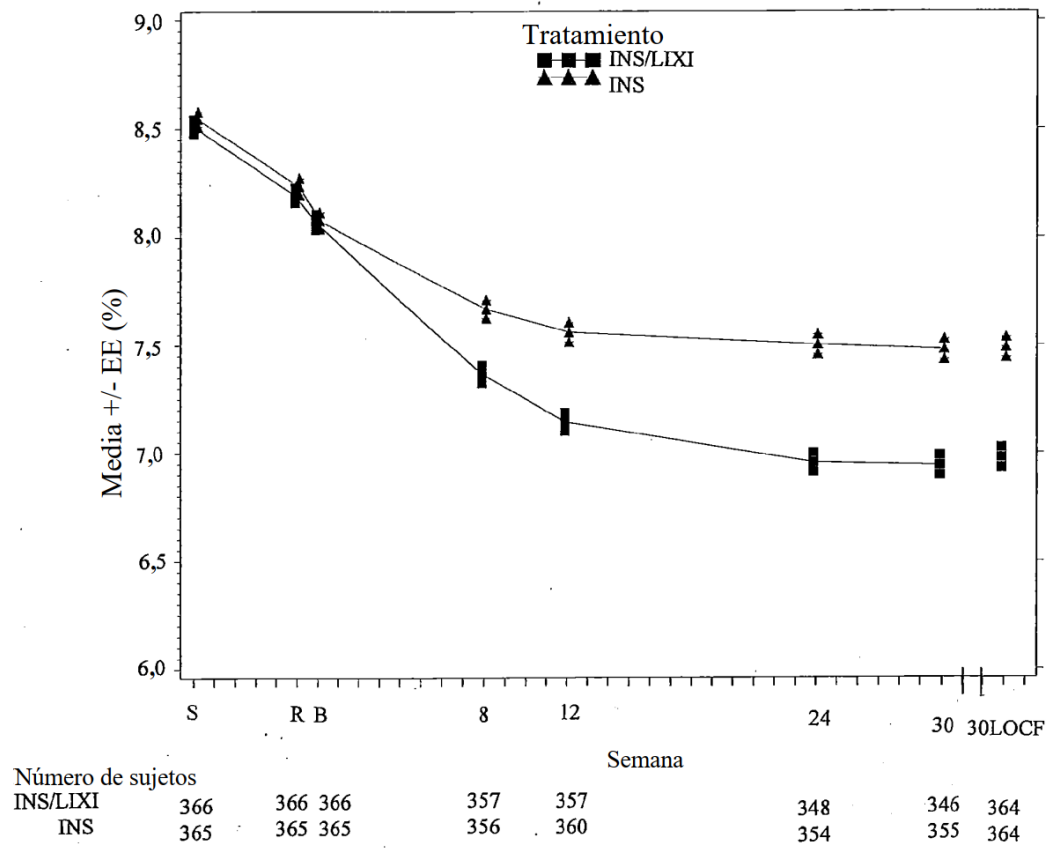


Figura 10 - Gráfica de cambio medio en HbA1c (%) desde el nivel basal por visita - población mITT

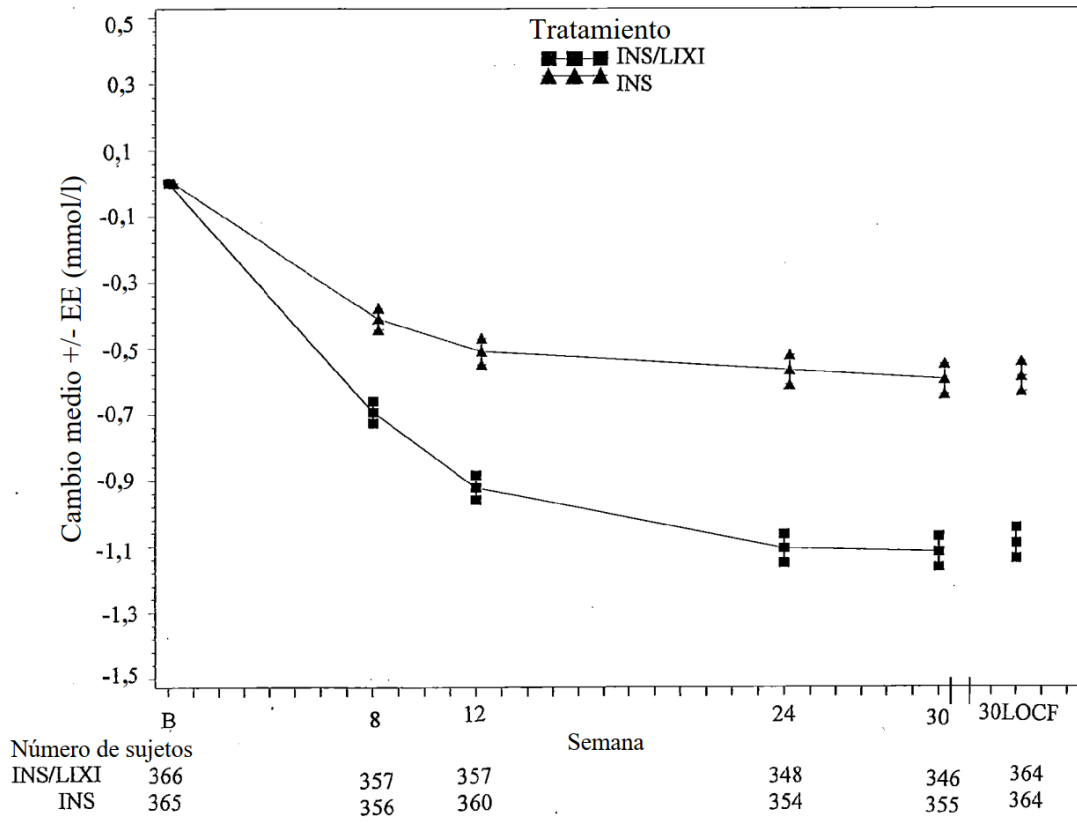


Figura 11 - Gráfica de cambio medio en el peso corporal (kg) desde el nivel basal por visita - población mITT

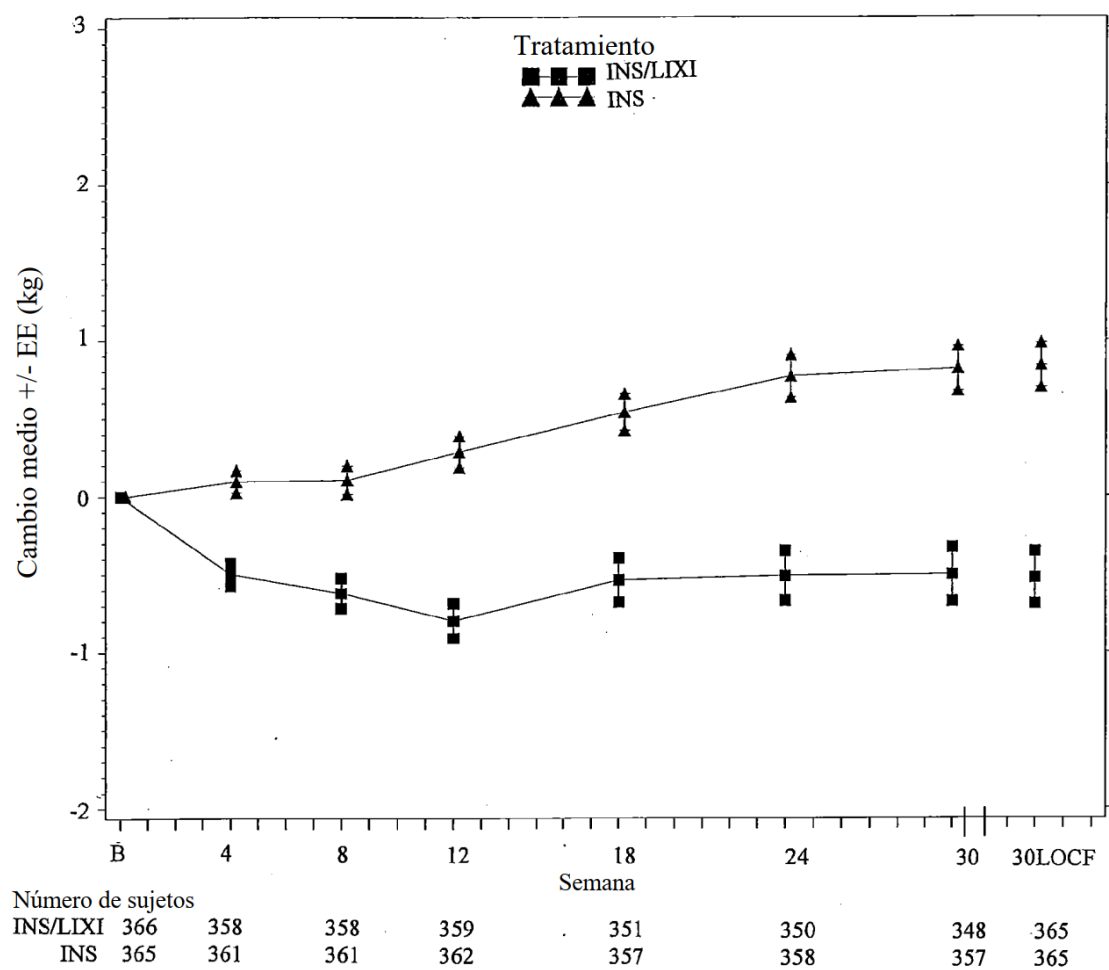


Figura 12 - Gráfica de MPG de 7 puntos media en el nivel basal y en la semana 30 - población mITT

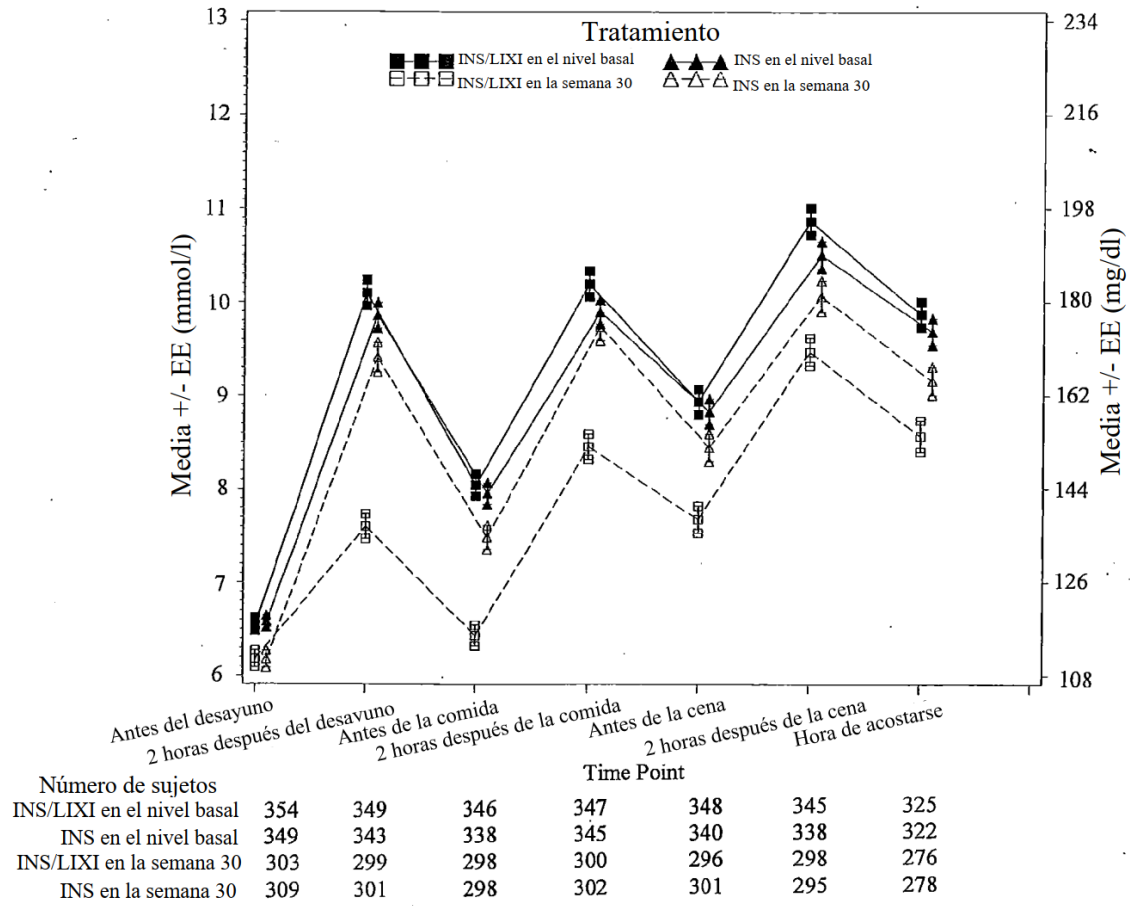


Figura 13 - Gráfica de dosis de insulina glargina diaria media (U) por visita - Población mITT

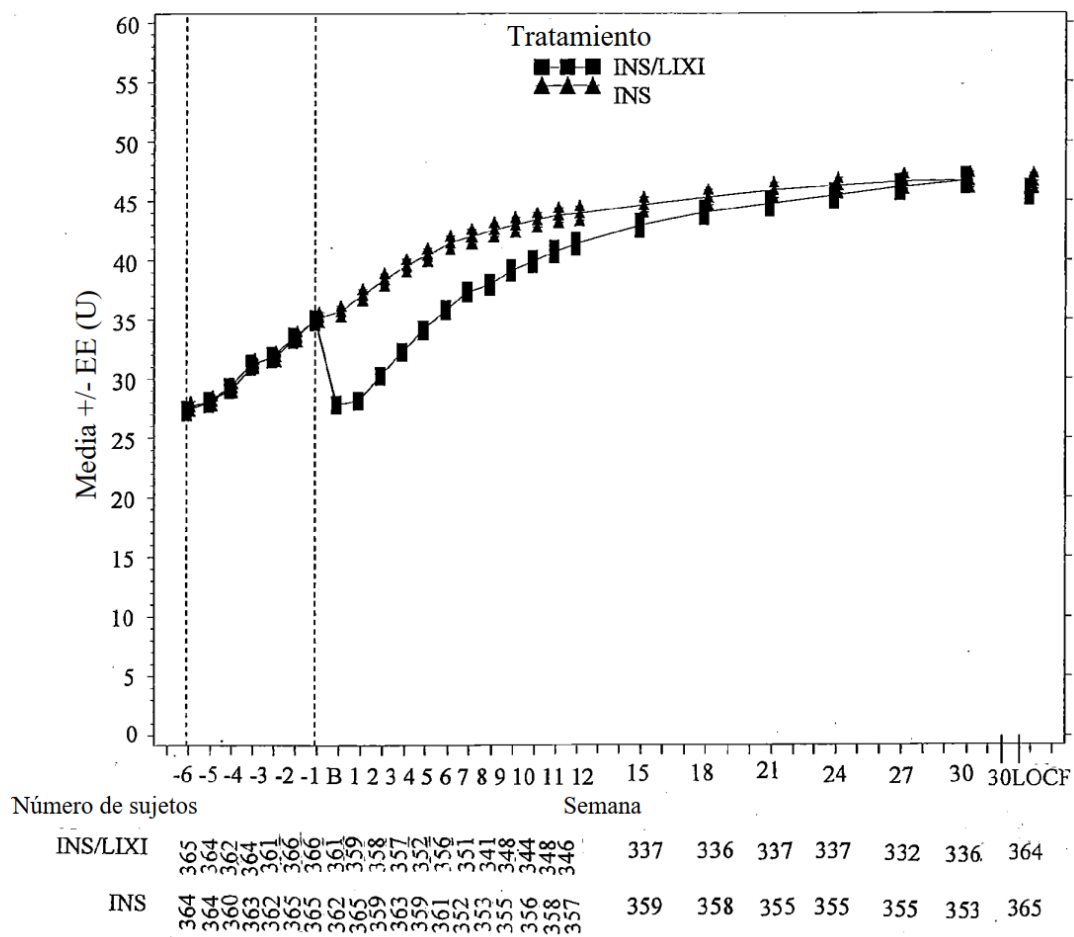


Figura 14 - Gráfica de glucosa en plasma en ayunas media por visita - Población mITT

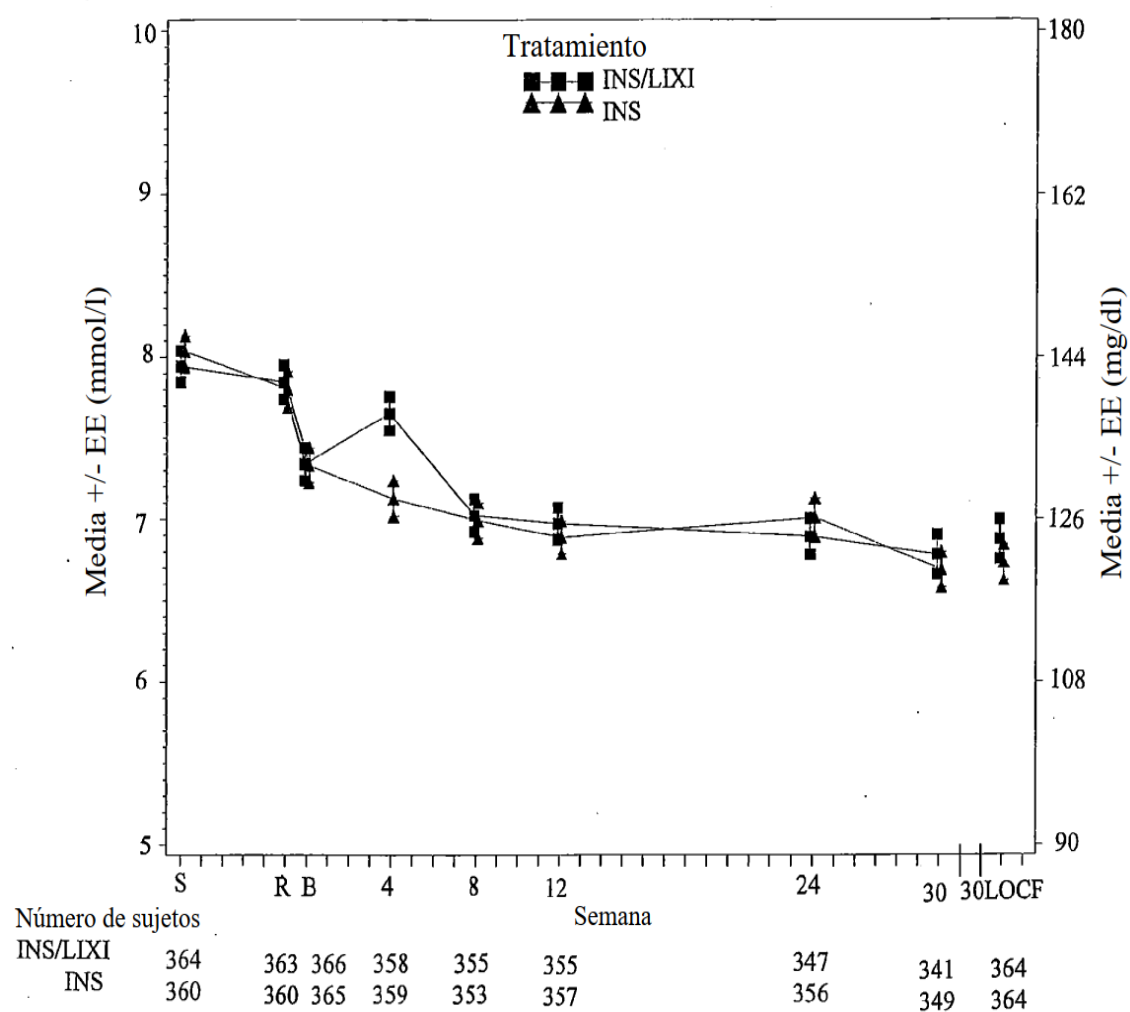


Figura 15 - Diseño gráfico del estudio del Ejemplo 1