

VIII

Reunión de  
Diabetes y  
Obesidad

31 de Enero y 1 de Febrero de 2014 | Hotel Meliá Castilla, Madrid

# LIXISENATIDA

JF Gómez Cerezo

Hospital Universitario Infanta Sofía

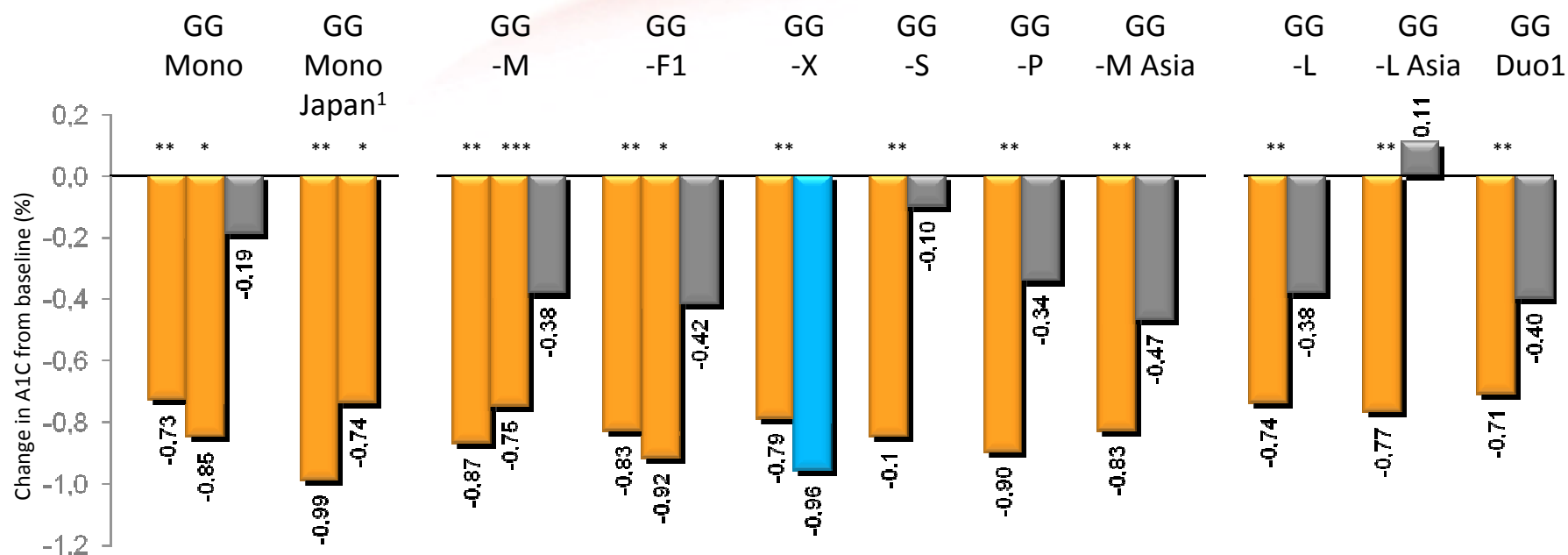


Reunión de  
Diabetes y  
Obesidad

31 de Enero y 1 de Febrero de 2014 | Hotel Meliá Castilla, Madrid

# Programa *Get Goal*

■ Lixisenatide 
 ■ Placebo 
 ■ Exenatide twice-a-day

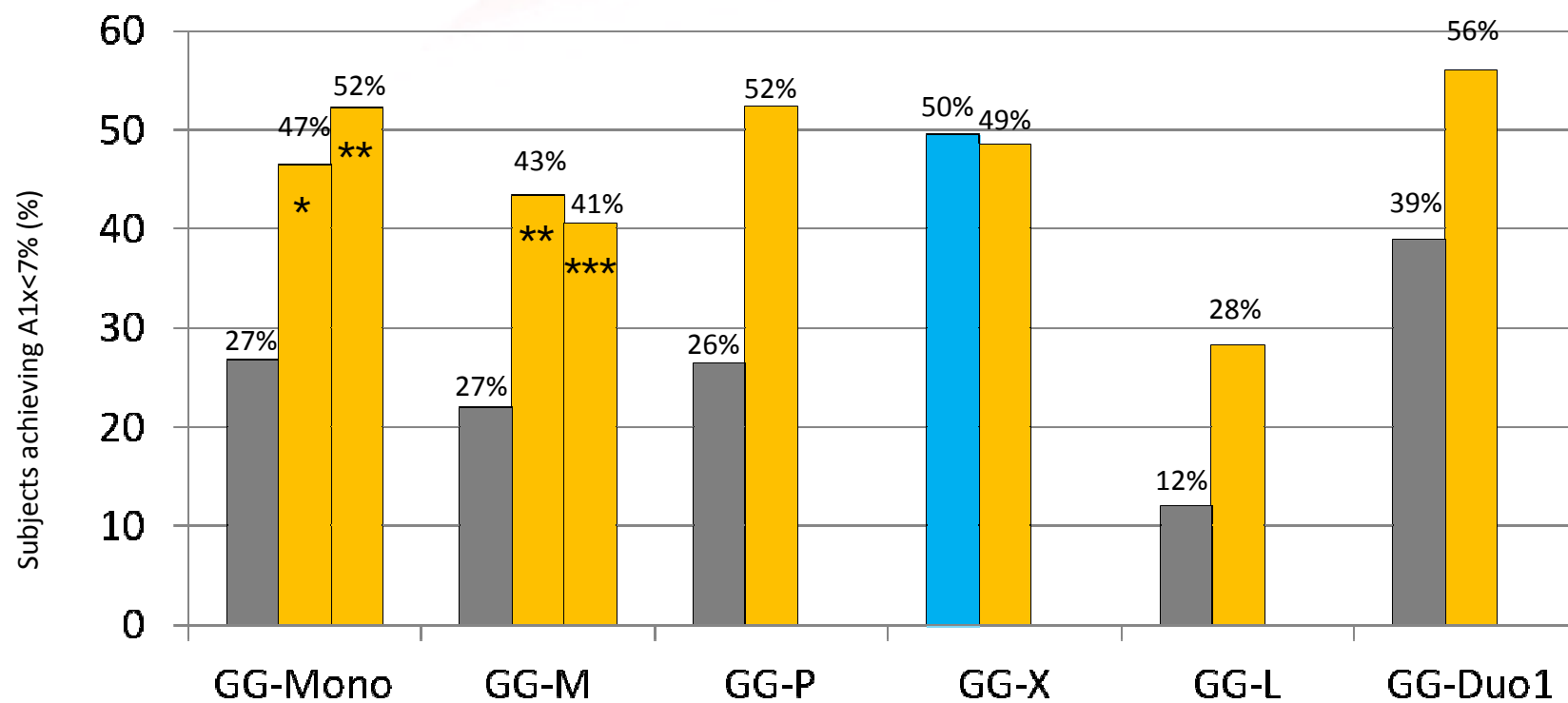


**- 0,7 a -1.0 % respecto a inicio del estudio**

1.- 24 week data, longer term data was pooled \* 1-step AM dosing, \*\* 2-step AM dosing, \*\*\* 2-step PM dosing

Note: All lixisenatide dosing is 1-step AM regimen, unless otherwise noted

Lixisenatide Placebo Exenatide twice-a-day



1.- 24 week data, longer term data was pooled \* 1-step AM dosing, \*\* 2-step AM dosing, \*\*\* 2-step PM dosing

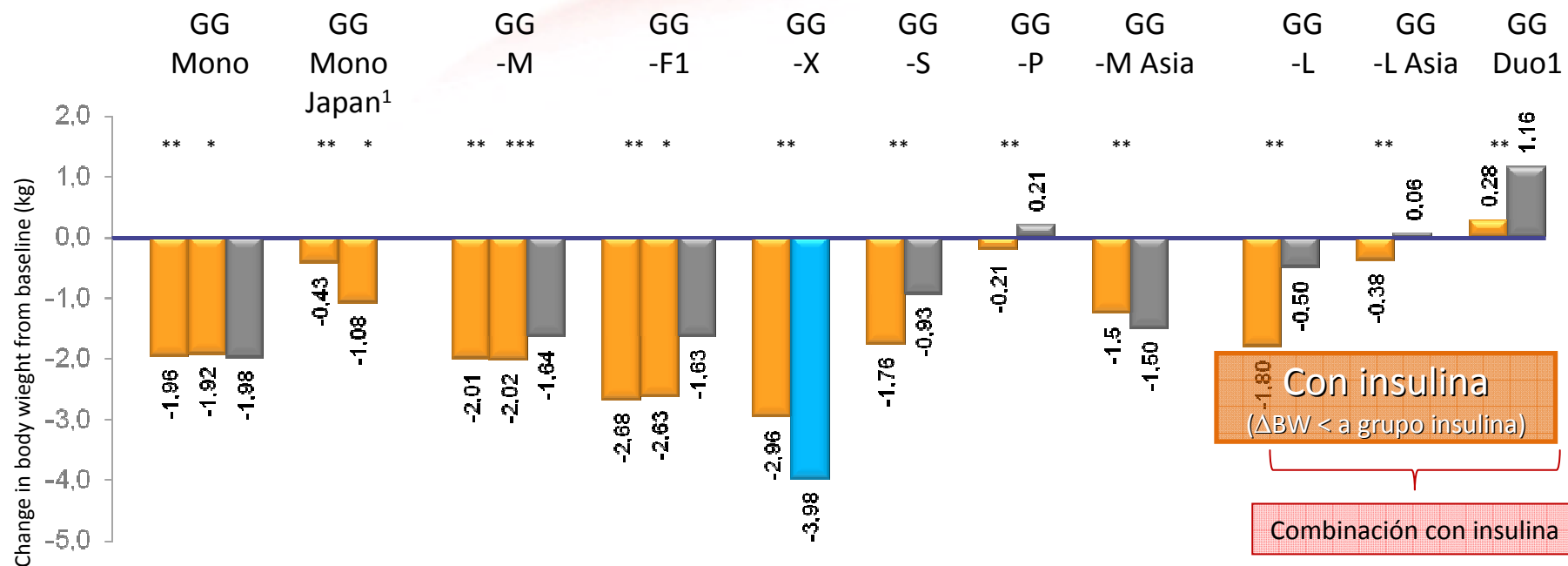
Note: All lixisenatide dosing is 1-step AM regimen, unless otherwise noted

VIII

Reunión de  
Diabetes y  
Obesidad

31 de Enero y 1 de Febrero de 2014 | Hotel Meliá Castilla, Madrid

Lixisenatide Placebo Exenatide twice-a-day



Estudios sin insulina: 2 a 3 kg

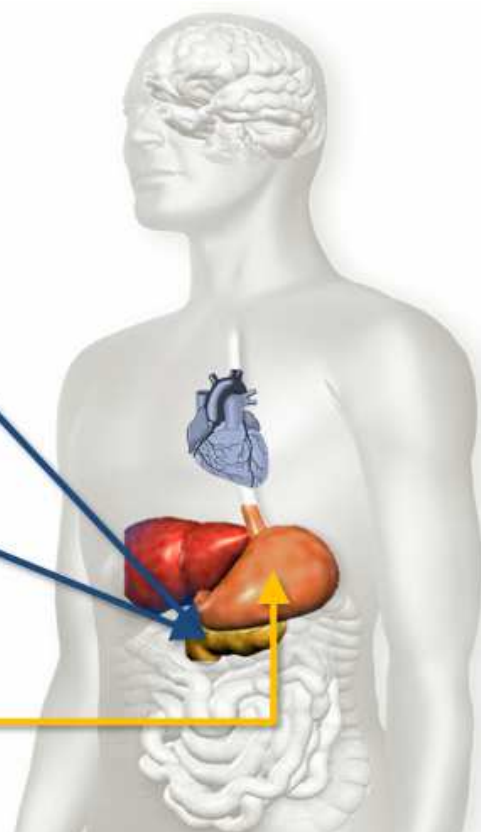
1.- 24 week data, longer term data was pooled \* 1-step AM dosing, \*\* 2-step AM dosing, \*\*\* 2-step PM dosing

Note: All lixisenatide dosing is 1-step AM regimen, unless otherwise noted

↑ **Secreción insulina**

↓ **Secreción glucagon**

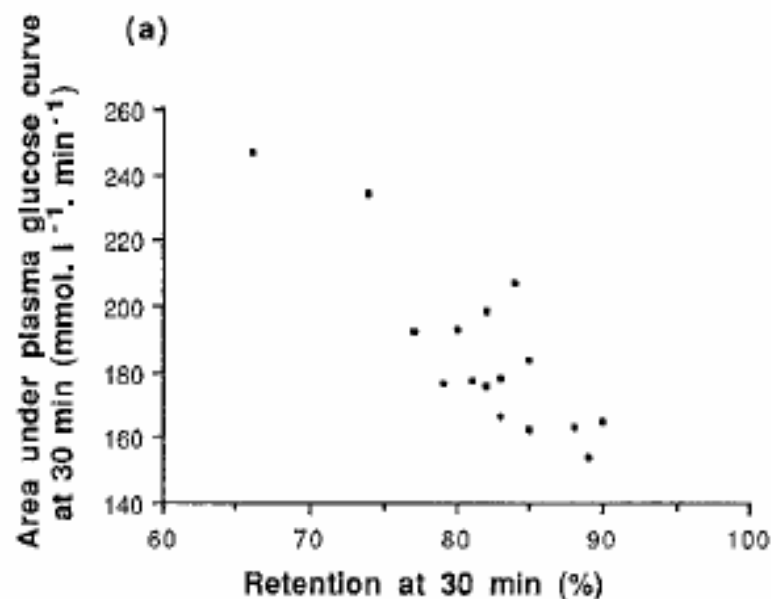
↓ **Vaciado gastrico**



1. DeFronzo RA. *Med Clin North Am.* 2004;88(4):787-835.

2. Horowitz M, et al. *Diabet Med.* 2002;19(3):177-194.

## Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects



- La tasa inicial de vaciado gástrico es el mayor determinante de la medida de glucosa en plasma.
- Existe una correlación entre velocidad de vaciado gástrico y GPP: **a mayor enlentecimiento del vaciado gástrico menor pico post-prandial.**

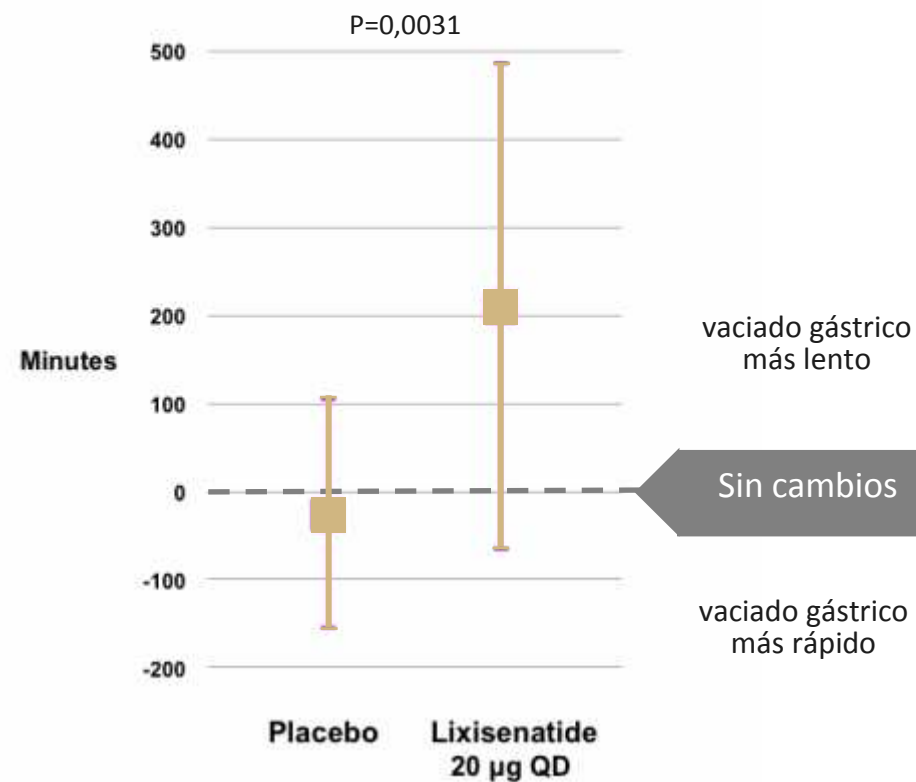
VIII

Reunión de  
Diabetes y  
Obesidad

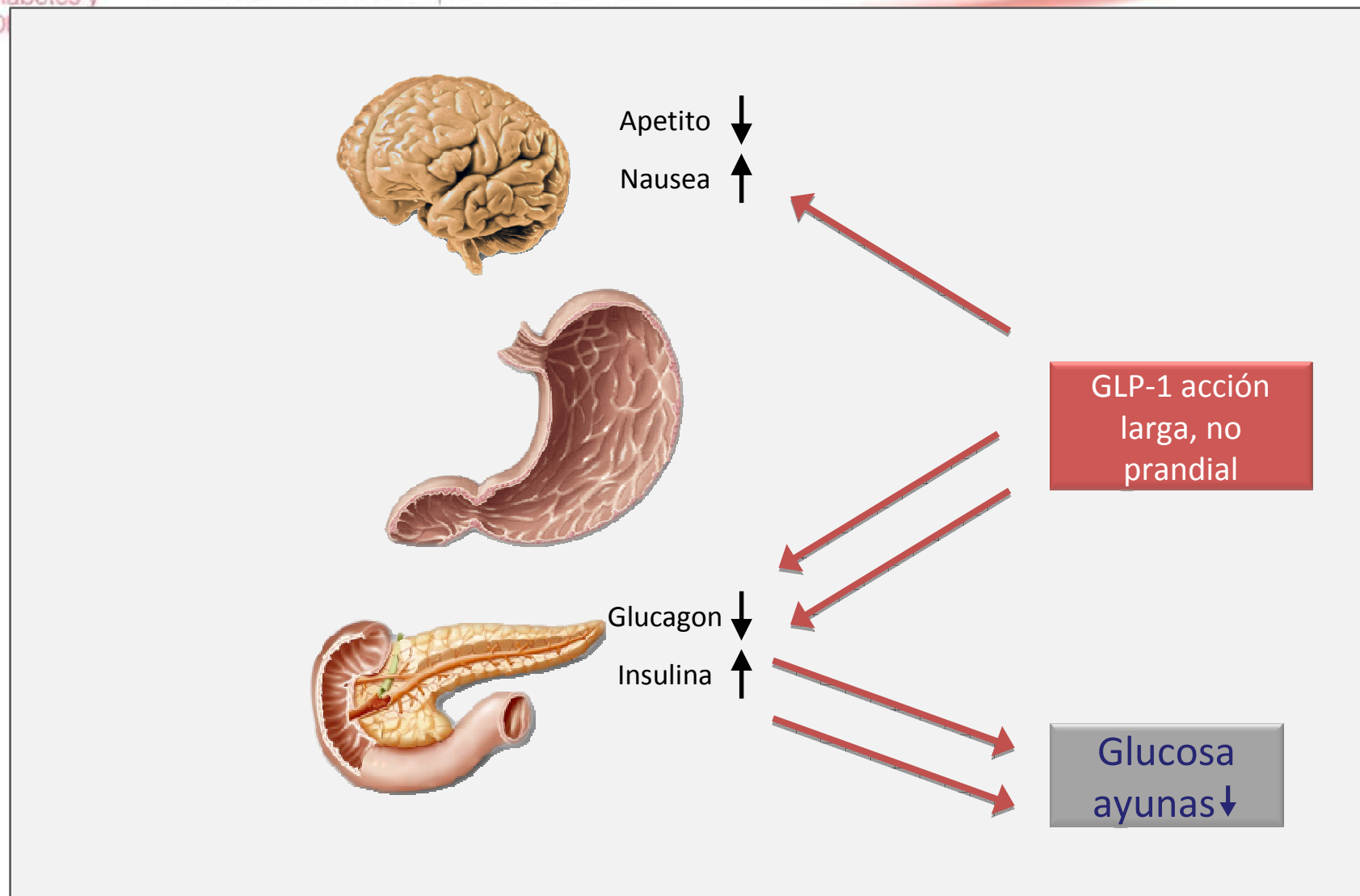
31 de Enero y 1 de Febrero de 2014 | Hotel Meliá Castilla, Madrid

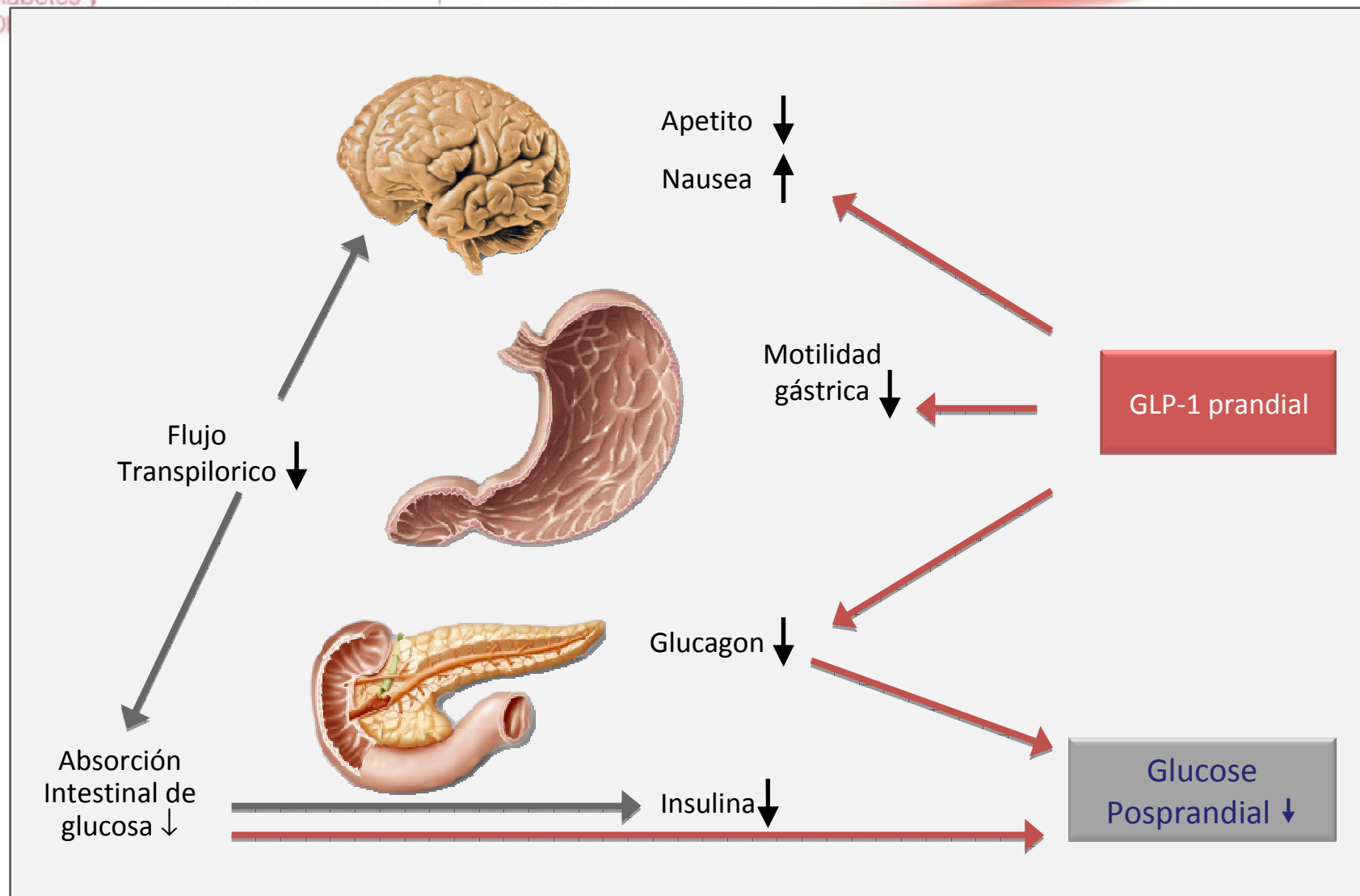
↓ Vaciado gástrico

### Change in Gastric Emptying Half-Life from Baseline on Day 28 (minutes)

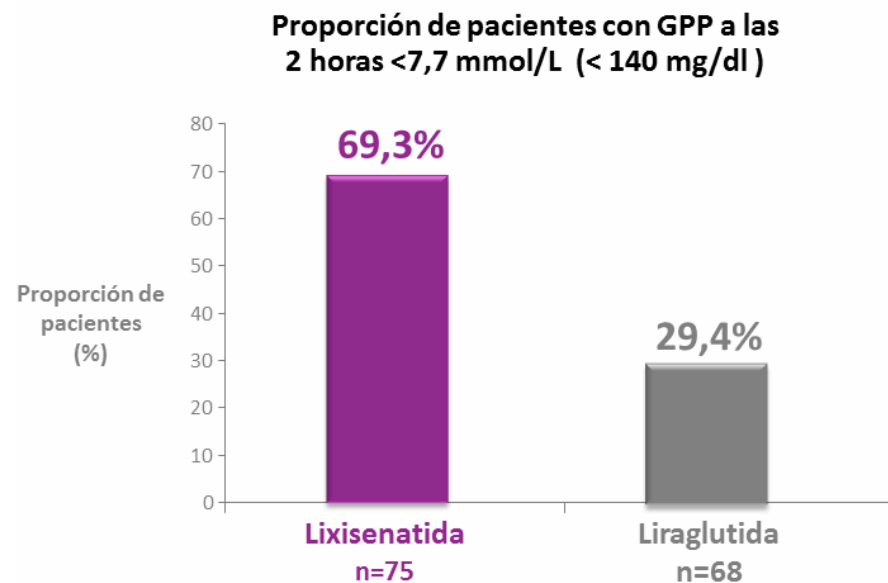
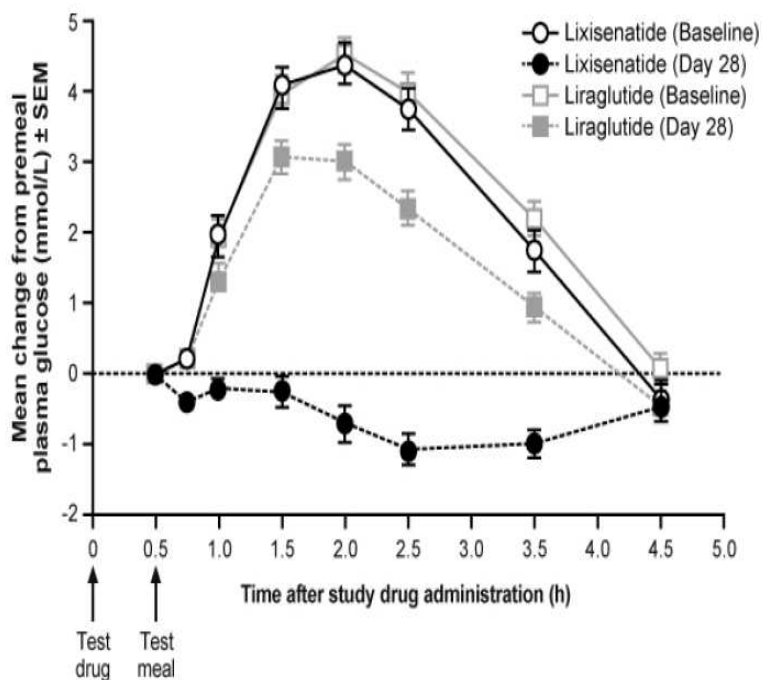








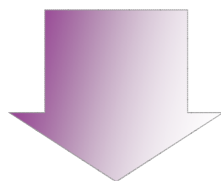
- Un estudio de fase II, de dosis repetidas y 4 semanas de duración comparó la farmacodinámica de 20 µg lixisenatida (n=77) y 1,8 mg liraglutida (n=71) administradas 30 minutos antes del desayuno.
- Mayor reducción postprandial de la glucosa plasmática con lixisenatida (-129%) frente a liraglutida (-41%)



**Análogo de GLP-1 de acción  
corta, mecanismo de acción  
PRANDIAL**

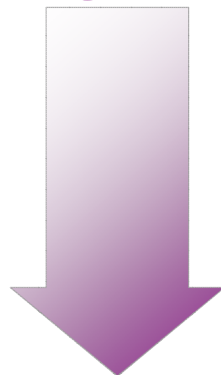
Efecto sobre la

**GA**



Efecto sobre la

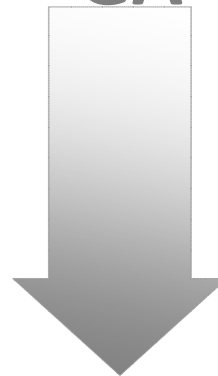
**GPP**



**Análogo de GLP-1 de acción  
larga, con mecanismo de  
acción NO PRANDIAL**

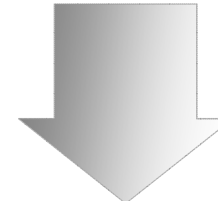
Efecto sobre la

**GA**



Efecto sobre la

**GPP**



VIII

Reunión de  
Diabetes y  
Obesidad

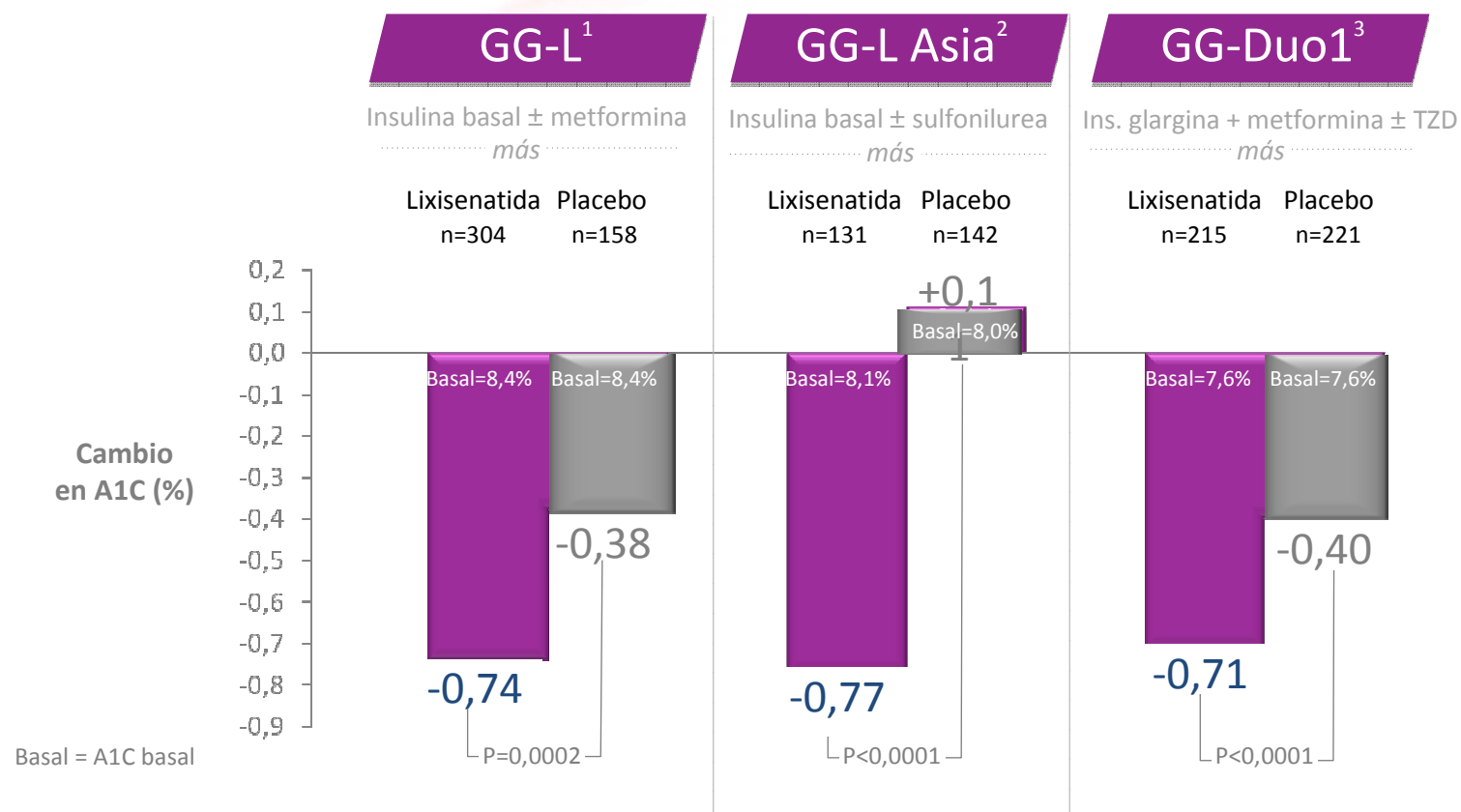
31 de Enero y 1 de Febrero de 2014 | Hotel Meliá Castilla, Madrid

# Combinado con insulina

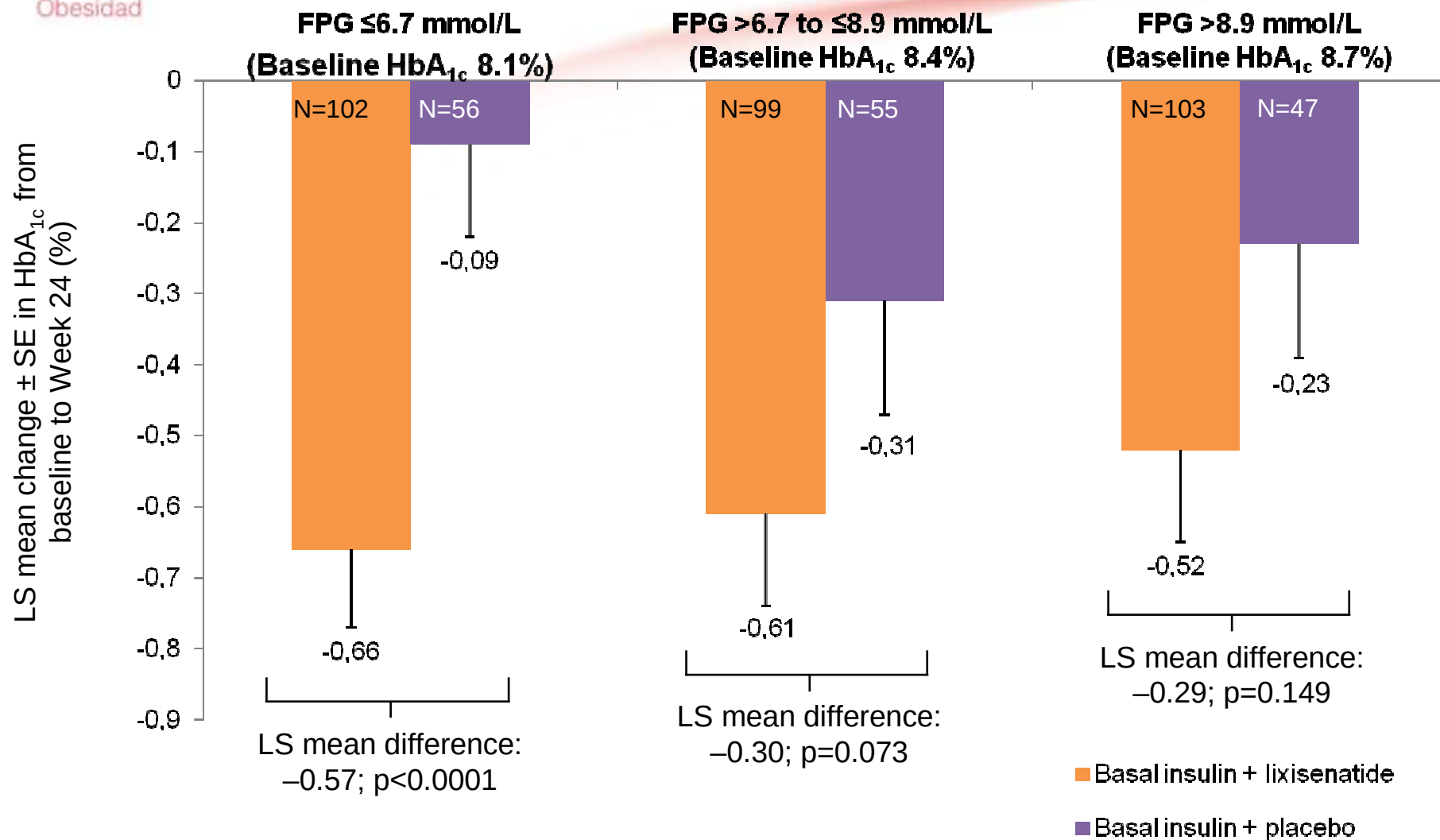
**Get Goal Duo : efecto “puro” postprandial consigue reducciones adicionales de la HbA1c**

| Variable                       | Insulin glargine + metformin<br>( $\pm$ TZDs) + placebo (n = 223) | Insulin glargine + metformin<br>( $\pm$ TZDs) + lixisenatide<br>(n = 223) |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| HbA <sub>1c</sub> (%)          |                                                                   |                                                                           |
| Baseline                       | 7.6 $\pm$ 0.5                                                     | 7.6 $\pm$ 0.5                                                             |
| FPG (mmol/L)                   |                                                                   |                                                                           |
| Baseline                       | 6.7 $\pm$ 2.0                                                     | 6.6 $\pm$ 1.7                                                             |
| Basal insulin dose (units/day) |                                                                   |                                                                           |
| Baseline                       | 44.2 $\pm$ 19.9                                                   | 43.4 $\pm$ 18.9                                                           |

## Cambio en la A1C con respecto al inicio a las 24 semanas







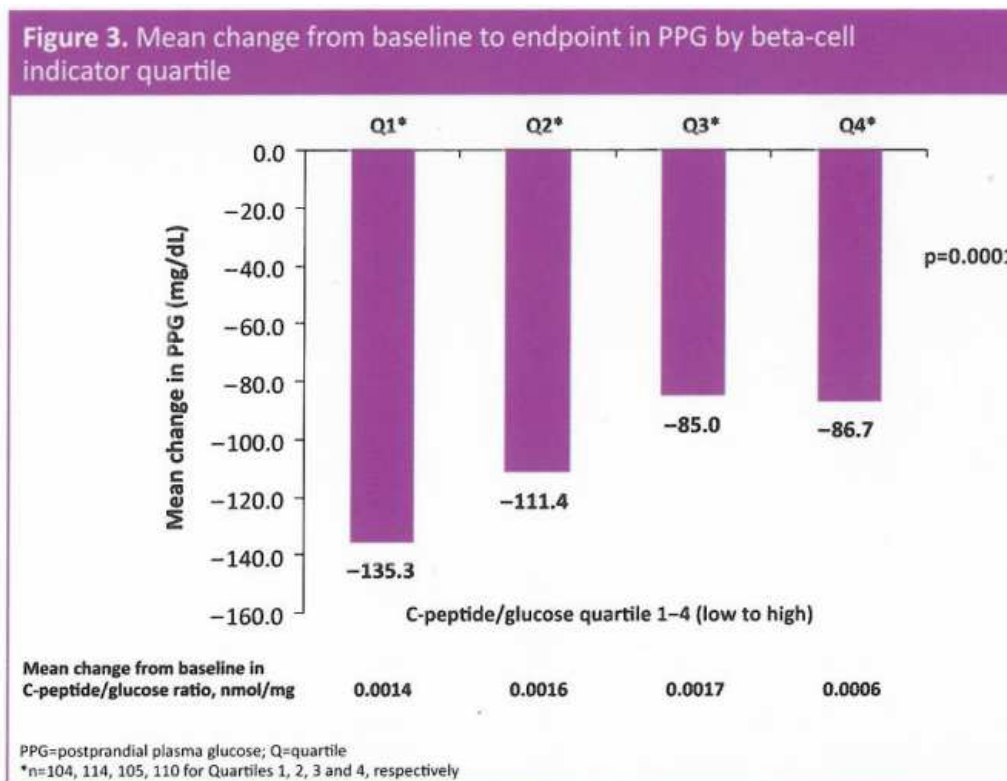
mITT population with LOCF.

HbA<sub>1c</sub>=glycated haemoglobin; FPG=fasting plasma glucose; LS=least squares; SE=standard error; mITT=modified intent-to-treat; LOCF=last observation carried forward.



# Differential efficacy of lixisenatide in patients with different levels of beta-cell function as assessed by C-peptide/glucose ratio

Reducción de GPP observada en todos los cuartiles pero la mayor reducción se observa en pacientes con menor funcionalidad de las células  $\beta$  (mayor GPP basal)



VIII

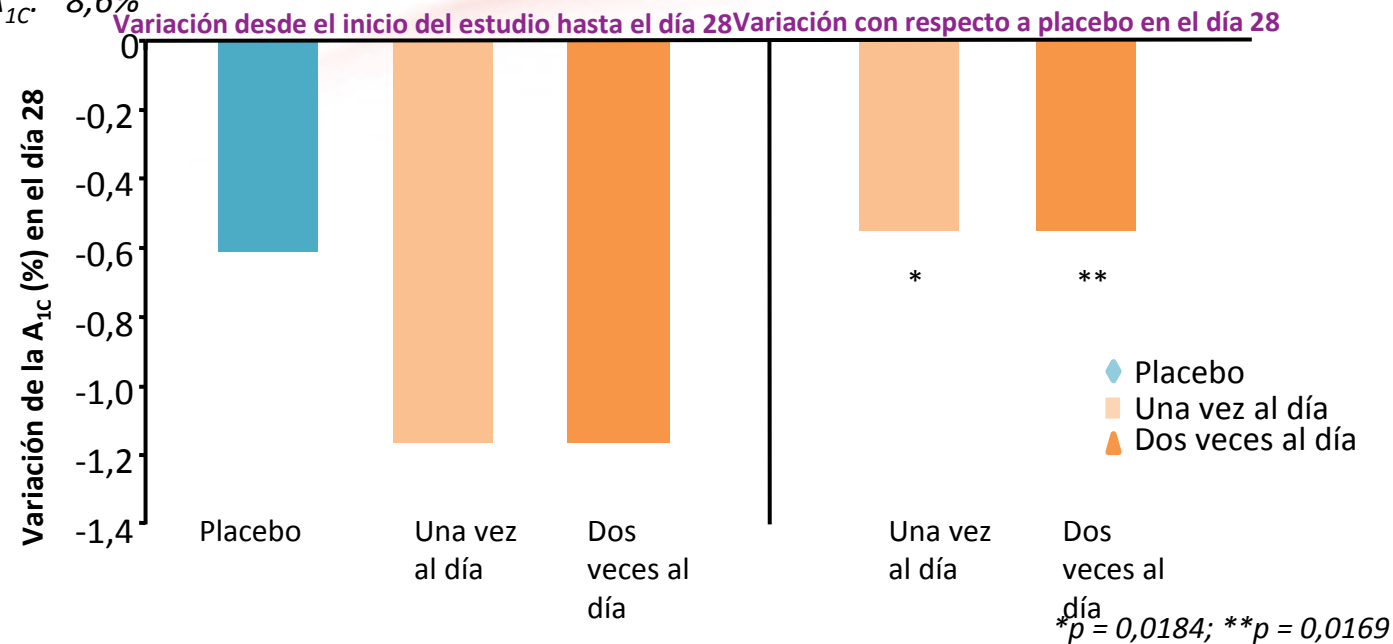
Reunión de  
Diabetes y  
Obesidad

31 de Enero y 1 de Febrero de 2014 | Hotel Meliá Castilla, Madrid

**Lixisenatida tiene una semivida corta ¿la pauta de administración debe ser una vez al día?.**

31 de Enero y 1 de Febrero de 2014 | Hotel Meliá Castilla, Madrid

Nivel inicial de la

 $A_{1c}$ : ~8,6%

Fuente: Distiller L, Ruus PE ANN MEET AM DIABETES ASSOC 2008 68 Abs 520-P, datos no publicados de Sanofi

**La eficacia es independiente de la frecuencia de la administración**

### Comparación de la afinidad de los GLP-1RA con el GLP-1 nativo

|                       | t 1/2                | Afinidad por el receptor GLP-1 | Admon.            |
|-----------------------|----------------------|--------------------------------|-------------------|
| <b>GLP-1 nativo**</b> | 1-2 min.             | ---                            |                   |
| <b>Exenatida</b>      | ≈2,4 h.              | ≈ 1x                           | 2 veces al día    |
| <b>Liraglutida</b>    | ≈13 h.               | ≈ 1x                           | 1 vez al día      |
| <b>Exenatida LAR</b>  | ≈2 sem.              | ≈ 1x                           | 1 vez a la semana |
| <b>Lixisenatida</b>   | ≈2,6 h.<br>(1,5-4,5) | ≈ 4x                           | 1 vez al día      |

1. Werner U, et al. *Regul Pept.* 2010;164(2-3):58-64.
2. Barnett AH et al. *Core Evid.* 2011;6:67-79.
3. Christensen M, et al. *IDrugs.* 2009;12(8):503-513.
4. Quianzon C. *European Endocrinology*, 2012;8(1):12-7

### Comparación de la afinidad del GLP-1RA lixisenatida con el GLP-1 nativo

|                       | IC <sub>50</sub>     |
|-----------------------|----------------------|
| <b>GLP-1 nativo**</b> | <b>5,48</b> ± 1,3 nM |
| <b>Lixisenatida</b>   | <b>1,43</b> ± 0,2 nM |

**Alta potencia:**  
afinidad de unión ~4 veces  
mayor que la del GLP-1 nativo

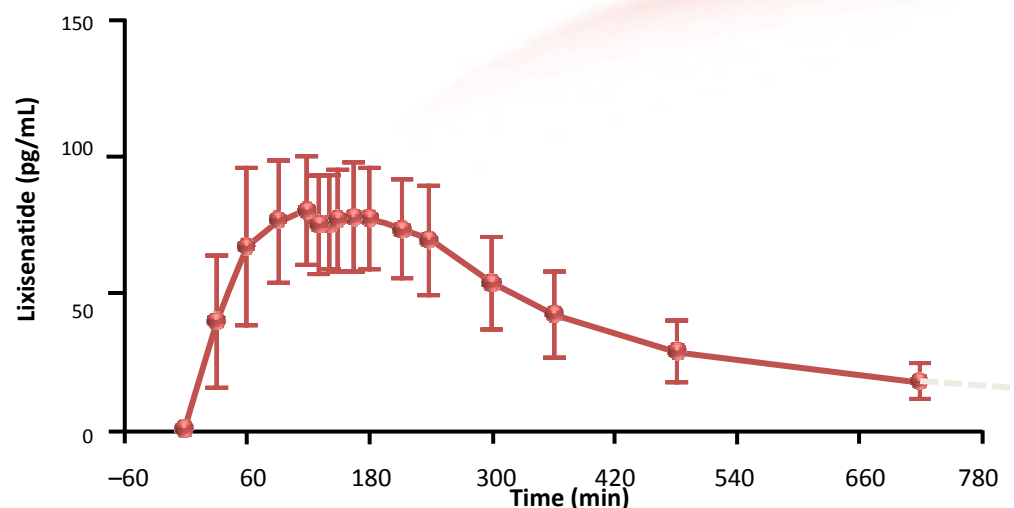
\* Desplazamiento de <sup>125</sup>I-GLP-1 (7-36) amida del receptor de GLP-1 humano, expresado en células CHO-K1 *in vitro* \*\* (7-36) amida

VIII

Reunión de  
Diabetes y  
Obesidad

31 de Enero y 1 de Febrero de 2014 | Hotel Meliá Castilla, Madrid

$C_{max}$  (84 pg/mL) achieved at ~2 hours post-dose



$C_{max}$  : 84 pg/mL

$T_{max}$  : 2 h

$T_{1/2}$  : 3-4 h

Límite de determinación: 8 pg/mL (a las 12 h)

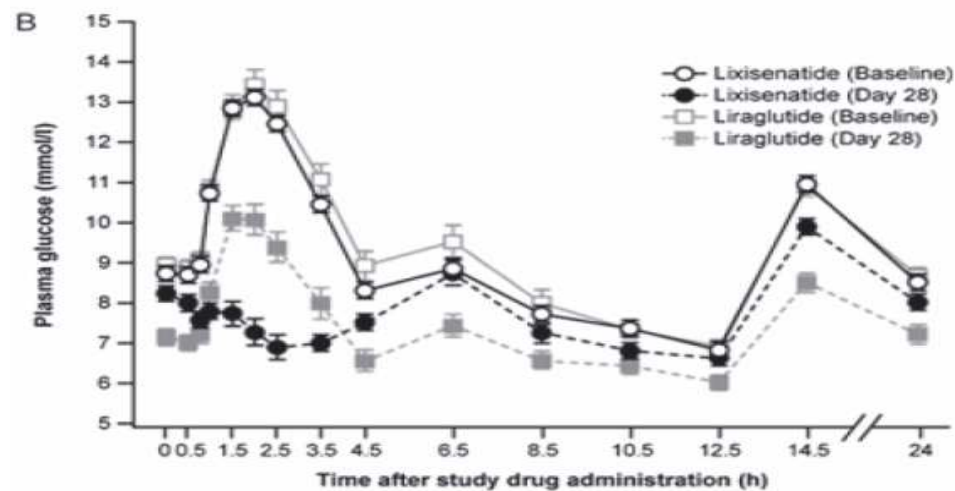
Note: Study drug 20 µg lixisenatide

Displacement of  $^{125}$ I-GLP-1 (7–36) amide from human GLP-1 R, expressed in CHO-K1 cells *in vitro*

| Drug                     | IC <sub>50</sub> |
|--------------------------|------------------|
| Human GLP-1 (7–36) amide | 5.48 ± 1.3 nM    |
| Lixisenatide             | 1.43 ± 0.2 nM    |

Alta potencia:  
afinidad de unión ~4 veces  
mayor que la del GLP-1 nativo

...pero en el estudio comparativo con Liraglutida sólo tiene efecto tras el desayuno





El objetivo primario del estudio fue medir el cambio desde entre el día 0 y 28 el AUC de la concentración de glucosa plasmática en el periodo desde el inicio de un desayuno estandarizado (test meal) hasta 4 horas después

| Variable                                                   | Lixisenatide<br>(n = 77) | Liraglutide<br>(n = 71) |
|------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Weight, kg (mean $\pm$ s.d.)                               | 91.2 $\pm$ 15.3          | 92.9 $\pm$ 16.6         |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> (mean $\pm$ s.d.)                   | 31.2 $\pm$ 3.9           | 31.3 $\pm$ 4.1          |
| HbA1c, % (mean $\pm$ s.d.)                                 | 7.20 $\pm$ 0.63          | 7.41 $\pm$ 0.81         |
| Duration of metformin treatment, years<br>[median (range)] | 5.0 (0.3, 16.6)          | 4.7 (0.3, 16.8)         |

- Pacientes tratados con metformina (>1,5 g/día)
- Relativamente bien controlados (HbA1c entre 7,2-7,4)
- Glucosas en ayunas alrededor de 150 mg/dl
- No existencia de excursiones posprandial marcadas si se administra una comida de test

Al no ser un objetivo del estudio , no hay información de las comidas y de las cenas y por tanto el efecto tras comida y cena no se puede evaluar



VIII

Reunión de  
Diabetes y  
Obesidad

31 de Enero y 1 de Febrero de 2014 | Hotel Meliá Castilla, Madrid

**¿Cuándo es el mejor momento para administrar  
Lixisenatide ?**



Reunión de  
Diabetes y  
Obesidad

31 de Enero y 1 de Febrero de 2014 | Hotel Meliá Castilla, Madrid

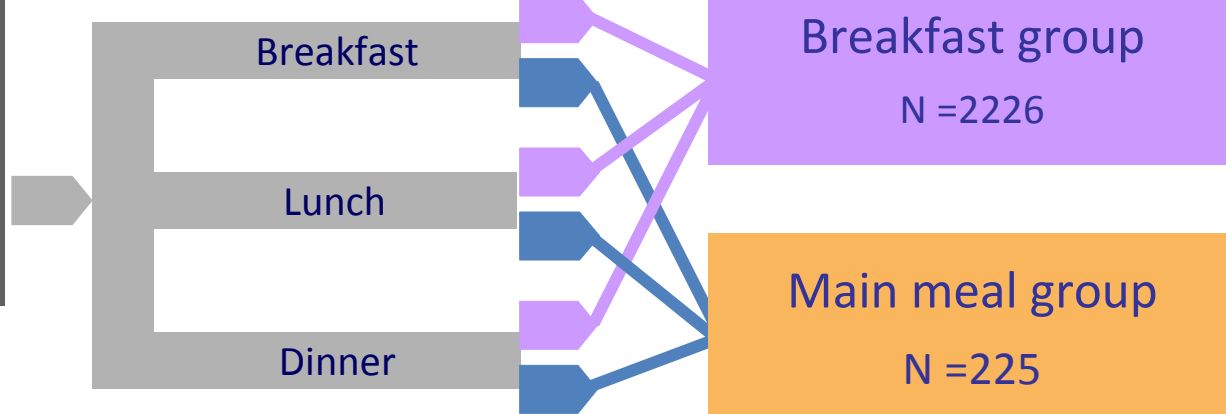
# **Comparison of Lixisenatide Injected Prior to the Main Meal of the Day Versus Prior to Breakfast in Type 2 Diabetic Patients on Metformin**

# Main meal study design

## Inclusion criteria:

- Type 2 diabetes >1 yr
- $HbA_{1c} > 7.0 - \leq 10\%$
- $FPG \leq 13.9 \text{ mmol/L}$
- Pre-treatment > 3 months Metformin 1.5g/d

## Main meal determination\*



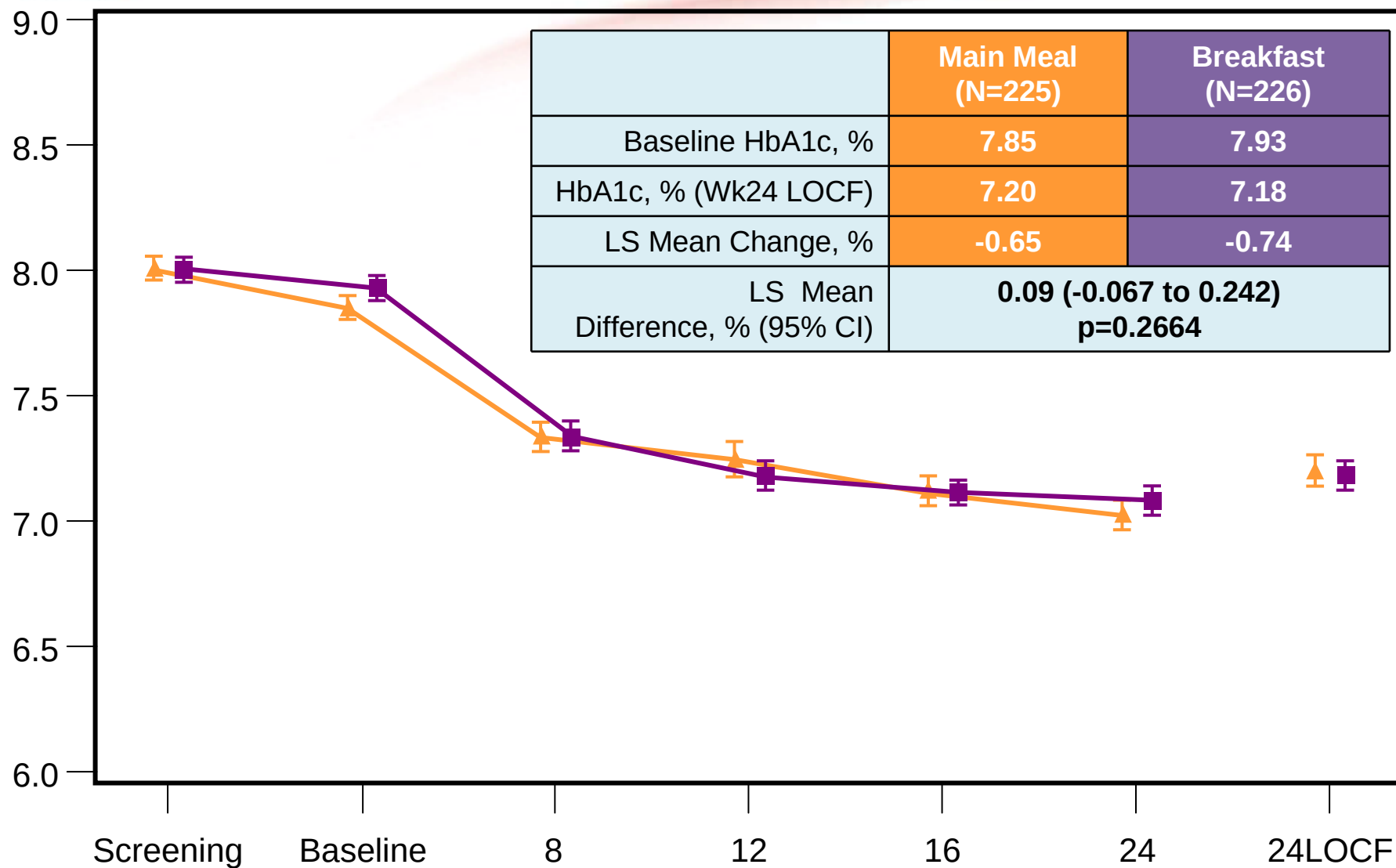
## Randomization stratified on:

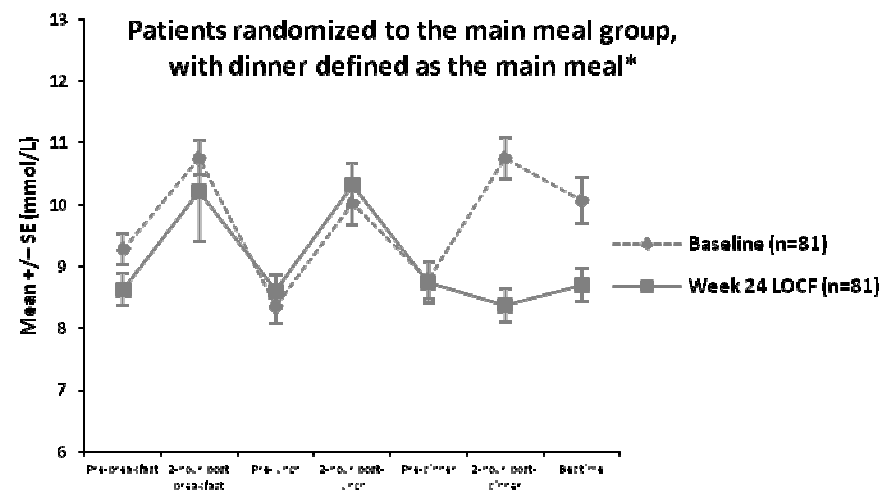
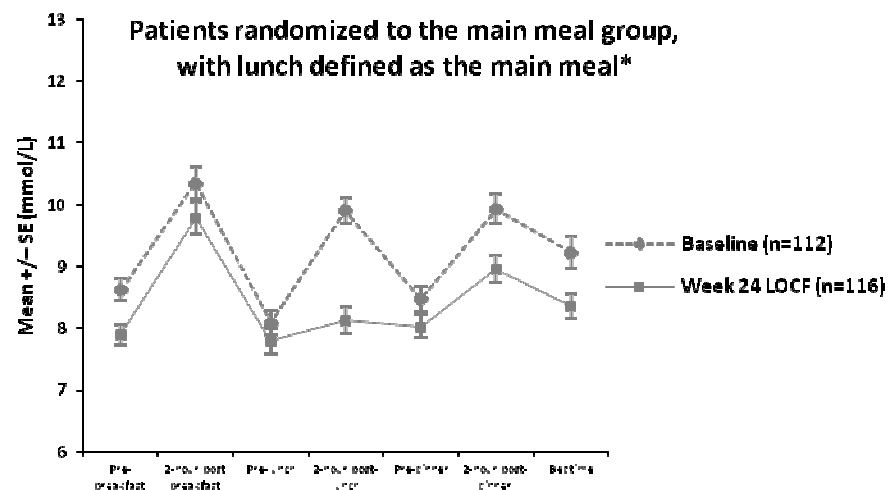
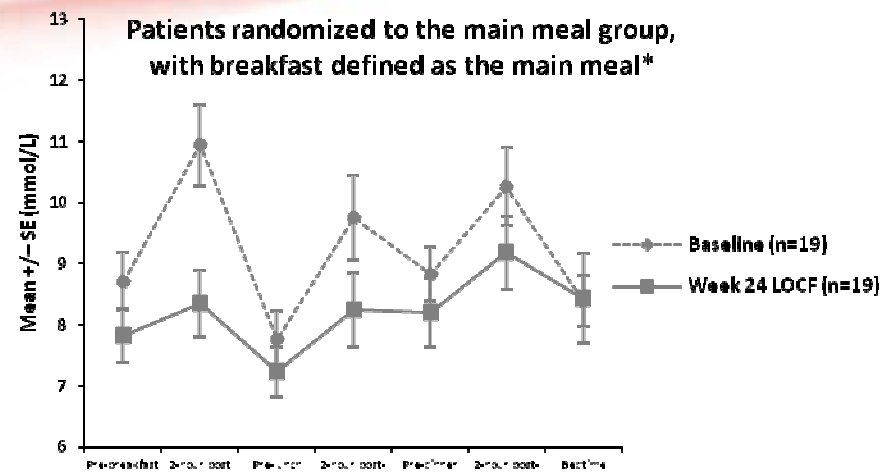
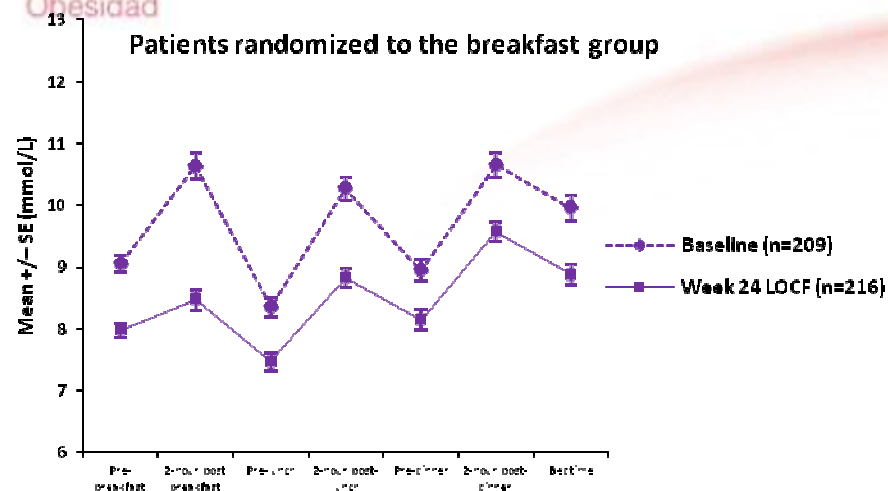
- Main meal of the day
- Screening values of  $HbA_{1c}$  ( $<8\%$ ,  $\geq 8\%$ ).

Screening = 3 weeks

Treatment = 24 weeks

\* Main mealtime determined by asking patients the following question: "On most days, at which meal do you eat the largest amount of food?"





mITT population with LOCF

\*The main meal was defined by the patient at Visit 2

# Estudio Kapitza

|                                        | Lixisenatide<br>(n = 77) | Liraglutide<br>(n = 71) |
|----------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <i>Adverse event (AE), n (%)</i>       |                          |                         |
| Any AE                                 | 45 (58.4)                | 52 (73.2)               |
| Any AE (excluding decreased appetite)  | 42 (54.5)                | 46 (64.8)               |
| Serious AE                             | 0                        | 0                       |
| AE leading to death                    | 0                        | 0                       |
| AE leading to discontinuation          | 2 (2.6)                  | 2 (2.8)                 |
| Any symptomatic hypoglycaemia*         | 0                        | 0                       |
| Gastrointestinal disorders (any)       | 28 (36.4)                | 33 (46.5)               |
| Nausea                                 | 17 (22.1)                | 16 (22.5)               |
| Dyspepsia                              | 6 (7.8)                  | 12 (16.9)               |
| Diarrhoea                              | 2 (2.6)                  | 11 (15.5)               |
| Abdominal distension                   | 5 (6.5)                  | 9 (12.7)                |
| Vomiting                               | 8 (10.4)                 | 5 (7.0)                 |
| <i>Vital sign measurements</i>         |                          |                         |
| Δ heart rate, bpm [mean (95% CI)]†     | -3.6 (-5.8, -1.3)        | 5.3 (2.9, 7.7)          |
| Treatment difference, mmHg (95% CI)    | -8.9 (-12.2, -5.6)       |                         |
| Δ ECG heart rate, bpm [mean (95% CI)]† | -3.4 (-5.6, -1.2)        | 5.9 (3.6, 8.2)          |
| Treatment difference, mmHg (95% CI)    | -9.3 (-12.5, -6.1)       |                         |
| Δ SBP, mmHg [mean (95% CI)]†           | -2.0 (-4.9, 0.8)         | -2.8 (-5.9, 0.2)        |
| Treatment difference, mmHg (95% CI)    | 0.8 (-3.3, 5.0)          |                         |
| Δ DBP, mmHg [mean (95% CI)]†           | -0.6 (-2.2, 1.1)         | 1.1 (-0.7, 2.8)         |
| Treatment difference, mmHg (95% CI)    | -1.7 (-4.1, 0.7)         |                         |

# CONCLUSIONES

## LIXISENATIDA

- Es un agonista GLP 1 que se utiliza una vez al día y es eficaz y seguro
- Retrasa el vaciado gástrico y por eso tiene efecto añadido sobre el control de la glucosa postprandial
- Su perfil permite que sea ideal para la combinación con insulina basal