Programa GET-GOAL

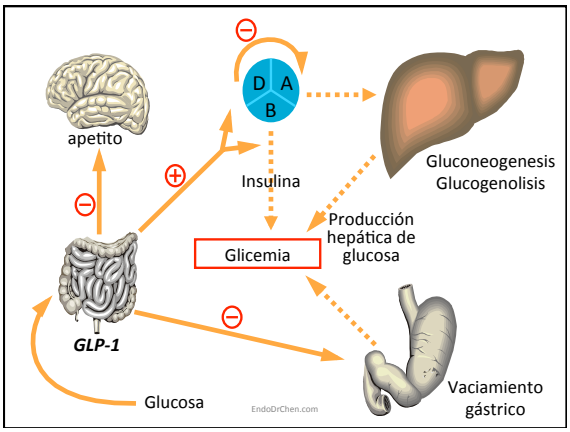
Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

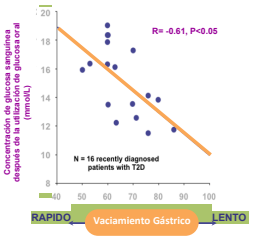
Conflictos de interés

- He recibido honorarios por conferencias, advisory board y/o investigación clínica de:
  - Astra Zeneca
  - Abbott Nutrición
  - Novartis Pharma Logistics Inc
  - Novartis Oncology
  - Novo Nordisk
  - Merck Sharp & Dohme
  - Roche
  - Glaxo SmithKline
  - Sanofi Aventis
  - Boehringer
  - Organon

EndoDrChen.com



La velocidad del vaciamiento gástrico es un factor determinante de los niveles de GPP en la diabetes tipo 2



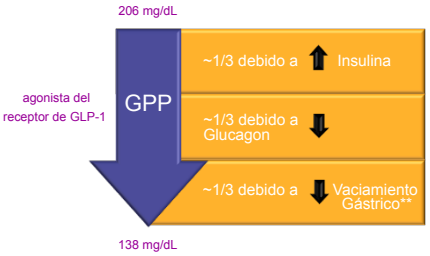
El vaciamiento gástrico lento se asocia con bajas concentraciones de glucosa en pacientes DM T2

Un AR GLP-1 prandial retrasa el vaciamiento gástrico más que los no-prandiales en pacientes con DM T2

J Fuente: ones KL, et al. J Nucl Med 1996;37:1643–8
Adapted from: Drucker DJ, et al. Lancet 2008;372(9645):1240–50.

EndoDrChen.com

El agonista del receptor de GLP-1 Intravenoso puede reducir la glucosa postprandial a través de tres mecanismos principales *



* Basado en un estudio intravenoso con exenatida * y una mayor captación de glucosa esplénica

Fuente: Cervera A, et al. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008;294:E846-852.

EndoDrChen.com

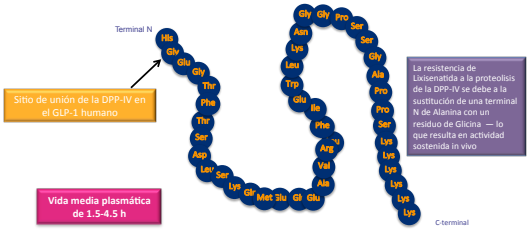
Clasificación de los AR GLP-1

Basada en sus Propiedades Farmacocinéticas

	Dos veces al día	Una vez al día		Una vez a la semana	
Aprobados	Exenatida	Lixisenatida	Liraglutida	Exenatida LAR	Albiglutide
Estructura	Exendin-4	Exendin-4	GLP-1	Exendin-4	GLP-1
Duración	Corta acción		Acción prolongada		
	Prandial		No-prandial		

EndoDrChen.com

Lixisenatida es un AR GLP-1 Selectivo



La fuerte afinidad de Lixisenatida por el receptor GLP-1 (aprox. 4-veces mayor por el receptor GLP-1 en comparación con el GLP-1 humano) difiere de una vida media plasmática a una vida media farmacológica, lo que permite una dosificación de solo una vez al día

Fuente: Werner U. et al. Regulatory Peptides 164: 55-64 (2010)

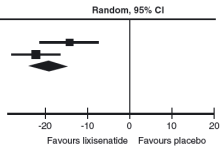
EndoDrChen.com

Metanálisis: niveles de glucagon

Standardized meal test – 2-hour postprandial glucagon

Study or subgroup	LS mean	SE	Weight	Random, 95% CI
Placebo studies				
GetGoal-M	−14.25	3.57	40.2%	(−21.25, −7.25)
GetGoal-S	−22.14	2.93	59.8%	(−27.88, −16.40)
Subtotal (95% CI)	**−18.96**	**2.26**	**100.0%**	**(−23.40, −14.53)**

Heterogeneity: $chi^2 = 2.92$; df = 1 ($p < 0.09$); $I^2 = 66\%$
Test for overall effect: Z = 8.37 ($p < 0.00001$)



EndoDrChen.com

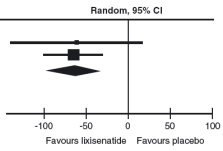
Ahren B. Diabetes Obes Metab. 2014;16:861

Metanálisis: niveles de insulina

Standardized meal test – 2-hour postprandial insulin

Study or subgroup	LS mean	SE	Weight	Random, 95% CI
Placebo studies				
GetGoal-M	−61.6	40.1	16.3%	(−140.6, 17.4)
GetGoal-S	−65.5	17.7	83.7%	(−100.2, −30.7)
Subtotal (95% CI)	**−64.8**	**16.2**	**100.0%**	**(−96.5, −33.1)**

Heterogeneity: $chi^2 = 0.01$; df = 1 ($p < 0.93$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 4.01 ($p < 0.0001$)



EndoDrChen.com

Ahren B. Diabetes Obes Metab. 2014;16:861

Reducción glucagon

Parámetro	Gran cambio (n=213)	Pequeño cambio (n=210)	P
Reducción de glucagon (ng/ml)	-47.19	-0.59	<0.001
Duración de DM	7.3	9.0	0.0036
Tiempo uso ADO	4.5	5.7	0.0092
Reducción Hba1c	1.10%	0.67%	<0.001
Peso	-2.27	-1.17	0.0002

EndoDrChen.com

ADA 2013. Poster 971.

GETGOAL

GLP-1 agonist AVE0010 in paTients with type 2 diabetes mellitus for Glycemic cOntrol and sAfety evaLuation

EndoDrChen.com | 11

Programa de Lixisenatida GetGoal
Desarrollo clínico en aprox. 5,000 pacientes

GETGOAL

50 Países, ~900 sitios, >3,000 pacientes con lixisenatida

Fuente: Horowitz M et al. Adv Ther 2013 Feb; 30(2):81-101.

EndoDrChen.com

Componentes clínicos de los estudios

*Estudio de no inferioridad Vs. Exenatida.

EndoDrChen.com

Objetivos

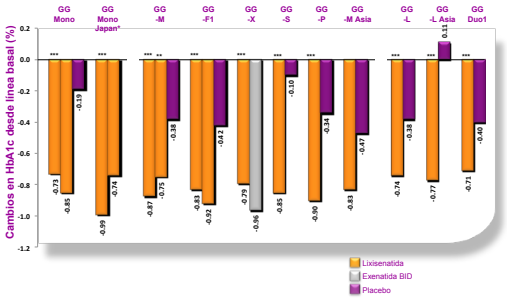
- Objetivo Primario
  - Cambios en HbA1c
- Objetivos Secundarios
  - Porcentaje de pacientes que llegan a HbA1c <7 %, HbA1c ≤6.5 %
  - Cambios en la GPA
  - Cambios en el peso
  - Cambios en 2-hr en glucosa plasmática post-prandial y excursión glucémica en evaluación prandial (estudios selectos)
  - Cambios en 2-hr en glucagon, insulina, pro-insulina , Péptido C durante prueba prandial (estudios selectos)
  - Función de células β evaluado por HOMA (estudios selectos)
  - Función de células β, 4 semanas después de descontinuar el tratamiento (GetGoal-M)
  - Cambios en calidad de vida cuestionario (GetGoal-X)
  - Dosis diurna Vs. vespertina una vez al día (GetGoal-M)
  - Seguridad

Fuente: www.clinicaltrials.gov

EndoDrChen.com

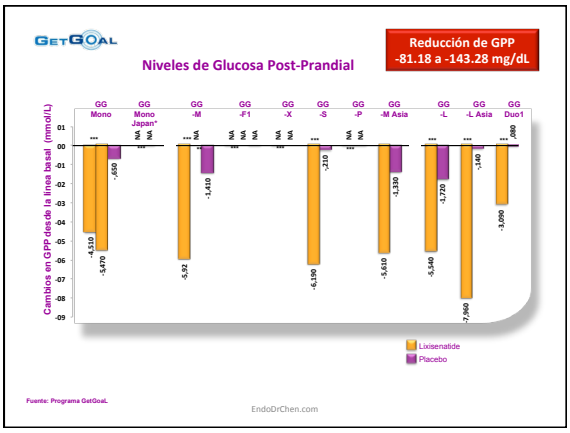
Reducción en HbA1c a la Semana 24

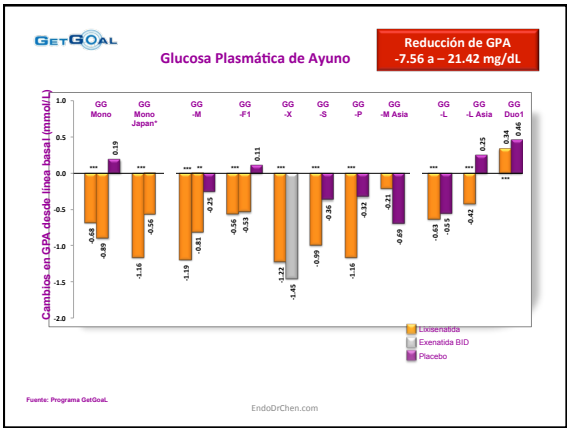
Reducción de HbA1c -0.73 a -0.92 %

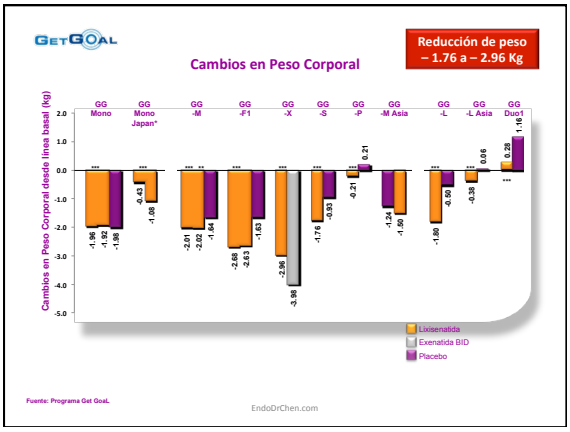


Fuente: Programa GetGoal.

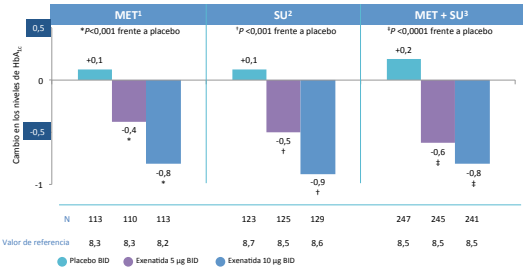
EndoDrChen.com


GETGOAL
Niveles de Glucosa Post-Prandial
Reducción de GPP
-81.18 a -143.28 mg/dL
Cambios en GPP desde la línea basal (mmol/L)
GG Mono
GG Mono Japan*
GG -M
GG -F1
GG -X
GG -S
GG -P
GG -M Asia
GG -L
GG -L Asia
GG Duo1
-4,210
-5,470
-,650
-5,92
-1,410
-6,190
-,210
-5,630
-1,330
-5,540
-1,720
-7,960
-,140
-3,090
,080
Lixisenatide
Placebo
Fuente: Programa GetGoaL
EndoDrChen.com


GETGOAL
Glucosa Plasmática de Ayuno
Reducción de GPA
-7.56 a – 21.42 mg/dL
Cambios en GPA desde línea basal (mmol/L)
GG Mono
GG Mono Japan*
GG -M
GG -F1
GG -X
GG -S
GG -P
GG -M Asia
GG -L
GG -L Asia
GG Duo1
-0.68
-0.89
0.19
-1.16
-0.56
-1.19
-0.81
-0.25
-0.56
-0.53
0.11
-1.22
-1.45
-0.99
-0.36
-1.16
-0.32
-0.23
-0.69
-0.63
-0.15
-0.42
0.25
0.34
0.46
Lixisenatida
Exenatida BID
Placebo
Fuente: Programa GetGoaL
EndoDrChen.com


GETGOAL
Cambios en Peso Corporal
Reducción de peso
– 1.76 a – 2.96 Kg
Cambios en Peso Corporal desde línea basal (kg)
GG Mono
GG Mono Japan*
GG -M
GG -F1
GG -X
GG -S
GG -P
GG -M Asia
GG -L
GG -L Asia
GG Duo1
-1.96
-1.92
-1.88
-0.43
-1.88
-2.81
-2.07
-1.64
-2.69
-2.63
-1.63
-2.96
-3.96
-1.76
-0.93
-0.21
0.21
-1.24
-1.50
-1.80
-0.50
-0.38
0.66
0.28
1.16
Lixisenatida
Exenatida BID
Placebo
Fuente: Programa Get GoaL
EndoDrChen.com

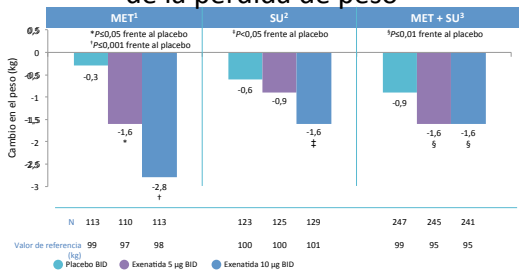
Estudios clínicos pivotales de fase 3 – reducción de HbA_{1c} con exenatida combinada en el análisis de intención de tratar (ITT)



Datos de 30 semanas; media (SE).
1. DeFronzo RA et al. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-1100. 2. Buse JB et al. *Diabetes Care*. 2004;27:2628-2635.
3. Kendall DM et al. *Diabetes Care*. 2005;28:1083-1091.

EndoDrChen.com

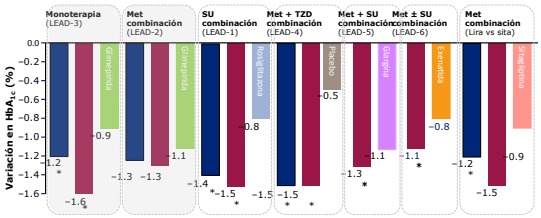
Exenatide aportó el beneficio adicional de la pérdida de peso



Datos de 30 semanas; media (SE).
1. DeFronzo RA et al. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-1100. 2. Buse JB et al. *Diabetes Care*. 2004;27:2628-2635.
3. Kendall DM et al. *Diabetes Care*. 2005;28:1083-1091.

EndoDrChen.com

Reducción en HbA_{1c} cuando se agrega Liraglutida

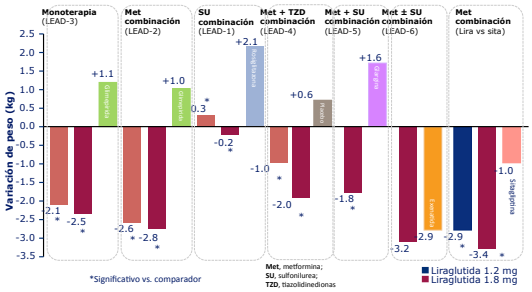


*Significativo vs. comparator
En todos los estudios se evalúa la variación de HbA1c en la población total, excepto en referencia a:
•LEAD 2 donde se evalúa el subgrupo de recibía ADOs como monoterapia previo al estudio
•LEAD 3 donde se analiza el subgrupo que sólo tenía dieta y ejercicio previo al estudio.

■ Liraglutida 1.8 mg
■ Liraglutida 1.2 mg
Met, metformina;
SU, sulfonilurea;
TZD, tiazolidinedionas

Marre *et al. Diabetic Medicine* 2009;26;268–78 (LEAD-1);Nauck *et al. Diabetes Care* 2009;32;84–90 (LEAD-2);
Garber et al. *Lancet* 2009;373:473–81 (LEAD-3); *Diabetologia* 2009;52:1843–1851(LEAD-5);
Buse *et al. Lancet* 2009;374 (9683):39–47 (LEAD-6); Pratley *et al. Lancet* 2010;375:1447-56 (Lira vs sita)

Reducción de peso con Liraglutida en pacientes con DM Tipo2



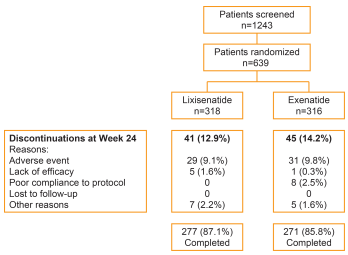
Marre et al. *Diabetic Medicine* 2009;26;268–78 (LEAD-1);Nauck et al. *Diabetes Care* 2009;32;84–90 (LEAD-2);
Garber et al. *Lancet* 2009;373:473–81 (LEAD-3);Zinman et al. *Diabetes Care* 2009;32:1224–30 (LEAD-4);
Russell-Jones et al. *Diabetologia* 2009;52:2046-2055 (LEAD-5);Buse et al. *Lancet* 2009;374 (9683):39–47 (LEAD-6);
Pratley et al. *Lancet* 2010;375:1447-56 (Lira vs sita)

GET-GOAL X

EndoDrChen.com

Results: Patient flow

- 639 patients were randomized to one of two treatment groups; 634 patients were included in the analyses
- The majority of patients (n=548 [86.4%]) completed the 24-week main treatment period
- In total, 86 participants (41 [12.9%] lixisenatide, 45 [14.2%] exenatide) discontinued treatment prematurely
- 74 patients had AEs that led to premature discontinuation: 33 (10.4%) in the lixisenatide group and 41 (13.0%) in the exenatide group

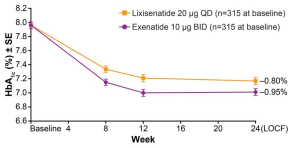


AE=adverse event

EndoDrChen.com

Results: Change in HbA_{1c} from baseline to Week 24 (mITT population)

- **Lixisenatide once daily achieved the primary efficacy objective of non-inferiority to exenatide twice daily for HbA_{1c} reduction from baseline to Week 24**
  - LS mean ± SE at Week 24: −0.79% ± 0.05 for lixisenatide vs −0.96% ± 0.05 for exenatide
  - LS mean change difference between the two groups: 0.17%, 95% CI: 0.033, 0.297
    - Thus, the upper limit of the 95% CI met the predefined non-inferiority margin of 0.4%; a stricter margin of 0.3% would also have been met if this threshold had been chosen



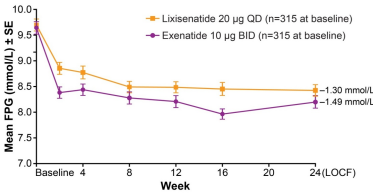
- **The proportion of patients in each treatment group that achieved HbA_{1c} goals at Week 24 were:**
  - HbA_{1c} <7%: 48.5% lixisenatide and 49.8% exenatide
  - HbA_{1c} ≤6.5%: 28.5% lixisenatide and 35.4% exenatide

mITT=modified intent -to-treat; HbA_{1c}=glycated hemoglobin; LS=least squares; SE=standard error; CI=confidence interval; QD=once daily; BID=twice daily; LOCF=last observation carried forward

EndoDrChen.com

Results: Fasting plasma glucose from baseline to Week 24 (mITT population)

- **Lixisenatide once daily and exenatide twice daily provided comparable reductions in FPG from baseline to Week 24**
  - LS mean ± SE reduction at Week 24 (LOCF): −1.22 ± 0.12 mmol/L (−21.9 ± 2.16 mg/dL) for lixisenatide vs −1.45 ± 0.12 mmol/L (−26.1 ± 2.16 mg/dL) for exenatide
  - LS mean change difference between groups: 0.23 mmol/L (4.14 mg/dL), 95% CI: −0.052, 0.522

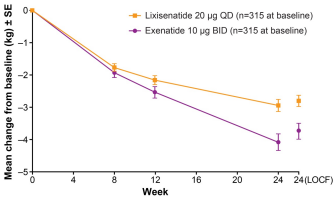


mITT=modified intent -to-treat; FPG=fasting plasma glucose; LS=least squares; SE=standard error; CI=confidence interval; QD=once daily; BID=twice daily; LOCF=last observation carried forward

EndoDrChen.com

Results: Body weight from baseline to Week 24 (mITT population)

- **Body weight decreased from baseline in both treatment groups**
  - LS mean ± SE body weight reduction at Week 24 (LOCF): −2.96 kg ± 0.23 for lixisenatide once daily vs −3.98 kg ± 0.23 for exenatide twice daily
  - LS mean difference between the two treatment groups: 1.02 kg, 95% CI: 0.456, 1.581



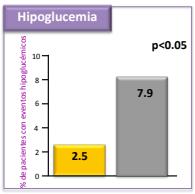
- 25.1% of lixisenatide-treated patients and 31.4% of exenatide-treated patients had ≥5% weight loss at Week 24

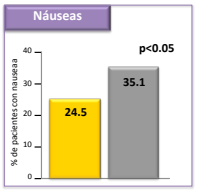
mITT=modified intent-to-treat; LS=least square; SE=standard error; LOCF=last observation carried forward; QD=once daily; BID=twice daily; CI=confidence interval

EndoDrChen.com

Lixisenatida Vs. Exenatida*: Evaluación Riesgo/Beneficio

Eficacia	Lixisenatida QD	Exenatida BID
Cambios en HbA1c	-0.79%	-0.96%
Diferencia Media = 0.17 [95% CI=0.033, 0.297]		
HbA1c <7%	48.5%	49.8%





Otros EA´s GI	Lixisenatida QD	Exenatida BID
Cualquier EA	137 (43.1%)	160 (50.6%)
Diarrea	33 (10.4%)	42 (13.3%)
Vómito	32 (10.1%)	42 (13.3%)

Lixisenatida QD (n=318)
Exenatida BID (n=316)

*Estudio de no inferioridad versus exenatida.

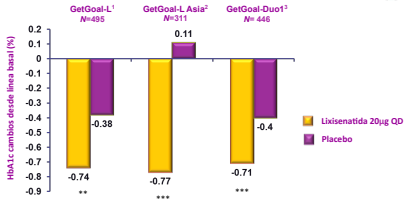
EndoDrChen.com

Componentes de los estudios clínicos

*Estudio de no inferioridad versus exenatida.

EndoDrChen.com

Lixisenatida Adicionada a Insulina Reducción de HbA1c a la semana 24



	GetGoal-L[1] N=495	GetGoal-L Asia[2] N=311	GetGoal-Duo1[3] N= 446
Línea Basal HbA1c (%)	8.4	8.5	7.6[1]
Antecedentes de Terapia	Insulina Basal ± MET	Insulina Basal ± SU	Glargina Titulada ± MET ± TZD
Duración del estudio (semanas)	24	24	24

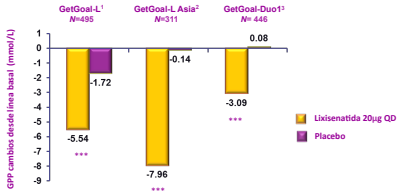
HbA1c= hemoglobina glicosilada; MET= metformina; SU= sulfonilurea; TZD= tiazolidinedionas; QD= una vez al dia

Diferencia media vs placebo: *** p <0.0001; ** p <0.001

Fuente:
1. Riddle et al. Diabetes 2012;61(Suppl 1):A212-344; 2. Seino et al. Diab Obes Metab 2012;14:910-7; 3. Rosenstock et al. ADA 2012;62-OR.

EndoDrChen.com

Lixisenatida Adicionada a Insulina Glucosa Post-Prandial a la semana 24



Línea Basal GPP (mmol/L)	~16.0	17.8	~13.0
Antecedentes de Teapia	Insulina Basal ± MET	Insulina Basal ± SU	Glargina Titulada ± MET ± TZD
Duración del estudio (semanas)	24	24	24

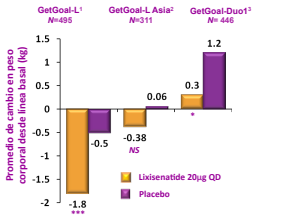
MET= metformina; SU= sulfonilurea; TZD= tiazolidinedionas; QD= una vez al día

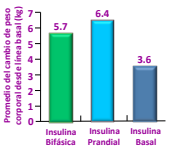
Mean difference vs placebo: *** p <0.0001

Fuente:
1. Riddle et al. Diabetes 2012;61(Suppl 1):A212-344; 2. Seino et al. Diab Obes Metab 2012;14:910-7; 3. Rosenstock et al. ADA 2012;62-OR.

EndoDrChen.com

Lixisenatida adicionada a insulina basal: Cambios en peso corporal





Terapia previa	Insulina Basal ± MET	Insulina Basal ± SU	Glargina Titulada ± MET ± TZD	
Duración del estudio	24	24	24	SEMANAS

MET= metformina; SU= sulfonilurea; TZD= tiazolidinedionas; QD= una vez al día

Mean difference vs placebo: *** p <0.0001; * p <0.01; * p <0.05; *NS* = not significativa

Fuente:
1. Riddle et al. Diabetes 2012;61(Suppl 1):A212-344; 2. Seino et al. Diab Obes Metab 2012;14:910-7; 3. Rosenstock et al. ADA 2012;62-OR; 4. Holman et al. N Eng J Med 2009;361:1736-47.

EndoDrChen.com

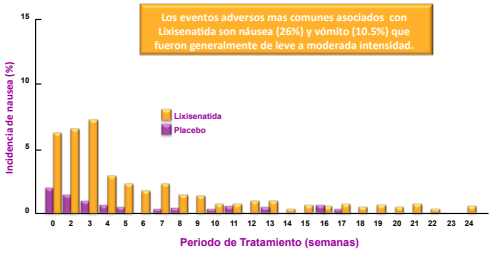
5. Lixisenatida: Seguridad

EndoDrChen.com | 33

GETGOAL

Incidencia de eventos gastrointestinales

Los eventos adversos mas comunes asociados con Lixisenatida son náusea (26%) y vómito (10.5%) que fueron generalmente de leve a moderada intensidad.

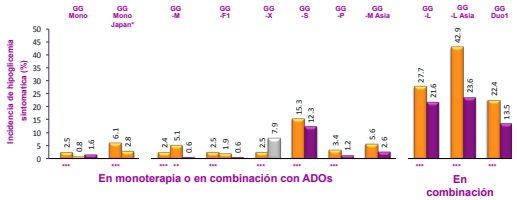


Fuente: Lixisenatida EPAR, March, 2013

EndoDrChen.com

GETGOAL

Incidencia de hipoglucemia: Todos los grados



BI = Insulina Basal
IG = Insulina Glargina

M = Metformina
P = Pioglitazona
SU = Sulfonilurea

Lixisenatida
Exenatida dos veces al día
Placebo

• Datos de 24 semanas, información a mayor plazo agrupada** Dosificación a 2-pasos PM *** Dosificación 2-pasos AM
Nota: Todos los régimen de lixisenatida es de 1-paso, a menos que se indique lo contrario

Fuente: Fuentes anteriores de GetGoal , datos no publicados Sanofi

EndoDrChen.com

Lixisenatida en Pacientes con Insulina Basal: Hipoglucemia a 24 semanas

	% Hipoglucemia Sintomática		% Hipoglucemia Severa	
	Lixisenatida	Placebo	Lixisenatida	Placebo
GetGoal-L	27.7	21.6	1.2	0
GetGoal-L Asia				
SU	47.2	21.6	0	0
No-SU	32.6	28.3	0	0
GetGoal-Duo 1	22.4	13.5	0.4	0

Hipoglucemia sintomática fue definida como un evento con síntomas clínicos asociados a una glucosa plasmática de <60mg/dL o con la rápida recuperación tras la administración de glucosa.

Hipoglucemia severa fue definida como un evento con síntomas clínicos en donde el paciente requirió la asistencia de otra persona, asociado con una glucemia plasmática de <36 mg/dL o con la rápida recuperación tras la administración de carbohidrato o glucagón.

Fuente: Riddle MC et al. Diabetes Care. 2013 (in press); Aronson et al. ADA 2012 (Poster 983-P).; Seino et al. Diab Obes Metab 2012;14:910-7;

EndoDrChen.com

Inmunogenicidad

- Al final del período de tratamiento principal (24-semanas) en estudios controlados con placebo, 69,4% de los pacientes tratados con lixisenatida tenían positividad para anticuerpos.
- El cambio en la HbA1c desde el valor basal fue similar, independientemente del estado de los anticuerpos.
- No hubo ninguna diferencia en el perfil de seguridad global de los pacientes, independientemente del estado de anticuerpo con la excepción de un aumento en la incidencia de las reacciones en el sitio de inyección para los pacientes positivos para anticuerpos.
- La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección fueron leves, sin importar el estado del anticuerpos.

Lyxumia IPP

EndoDrChen.com

Conclusiones

- Lixisenatide es un nuevo análogo GLP-1 que actúa predominantemente a nivel de glicemias postprandiales
- Administrado una vez al día
- Efecto adversos principal náuseas que mejoran con el tiempo

EndoDrChen.com

Preguntas…
chenku2409@gmail.com
EndoDrChen.com

EndoDrChen.com