

Εξελίσσοντας την θεραπεία με βασική ινσουλίνη: η ινσουλίνη glargine 300 IU/ml



Δρ Ιωαννίδης Ιωάννης
Παθολόγος με εξειδίκευση στον ΣΔ
Διευθυντής Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
και υπεύθυνος ιατρείου διαβήτη και παχυσαρκίας
Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας Κωνσταντοπούλειο Πατησίων

Δήλωση πιθανής σύγκρουσης συμφερόντων

- Η παρουσίαση στοχεύει σε εκπαιδευτικό σκοπό και μόνο και δεν αντικαθιστά την ανεξάρτητη επιστημονική κρίση.
- Οι τοποθετήσεις ως προς τα δεδομένα και οι απόψεις που εκφράζονται προέρχονται αποκλειστικά από τον ομιλητή.

□ Ο ομιλητής

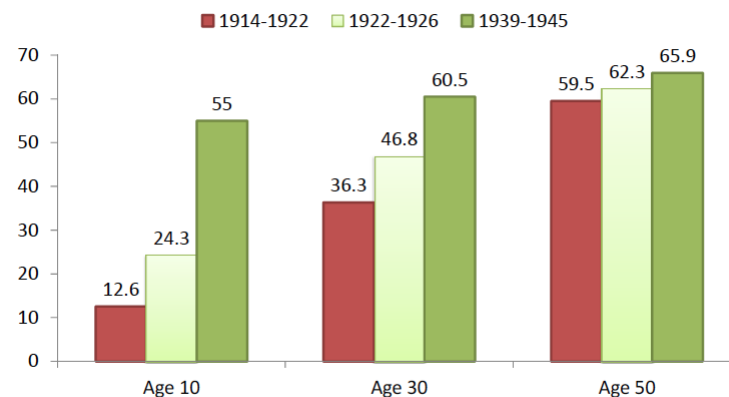
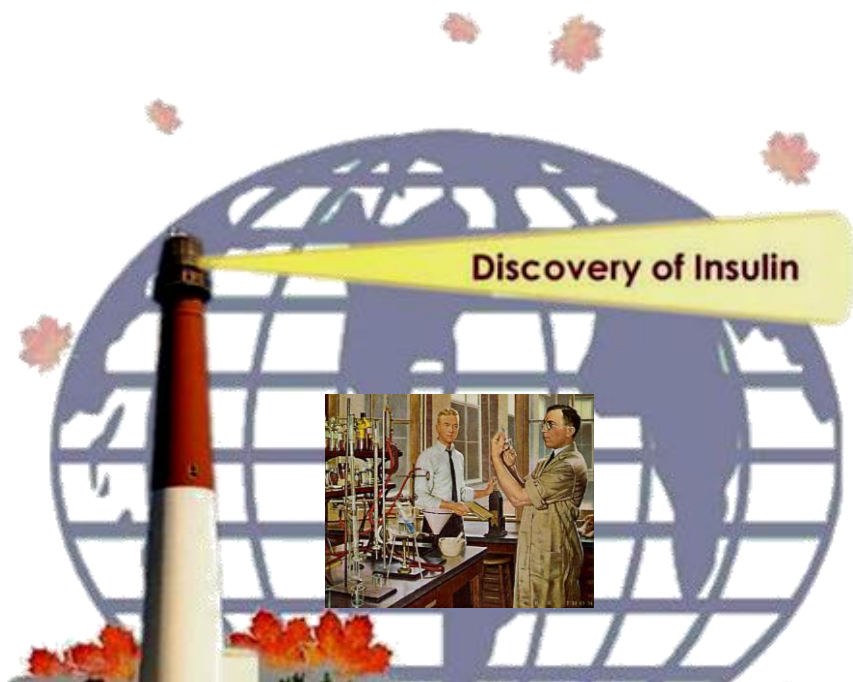
- 1. Την τελευταία 5ετία συμμετείχε σε συμβουλευτικές ομάδες των φαρμακευτικών εταιρειών **Sanofi, BIANEΞ/MSD, Astra-Zeneca, ΕΛΠΕΝ, Novartis** καθώς και σε **European Advisory Board** της **MSD**. (Mid European Region)
- 2. Την τελευταία 5ετία έχει λάβει τιμητική αμοιβή για ομιλίες από τις εταιρείες **Sanofi, BIANEΞ/MSD, Astra-Zeneca, Novo Nordisk, Eli Lilly, ΕΛΠΕΝ, Boehringer-Ingelheim, Angelini, Novartis, Mylan, Galenica, Novartis Cyprus, Αλέκτωρ Κύπρου**.



Το χθες.....



Η ανακάλυψη της ινσουλίνης έλυσε το πρόβλημα της επιβίωσης στα άτομα με ΣΔ

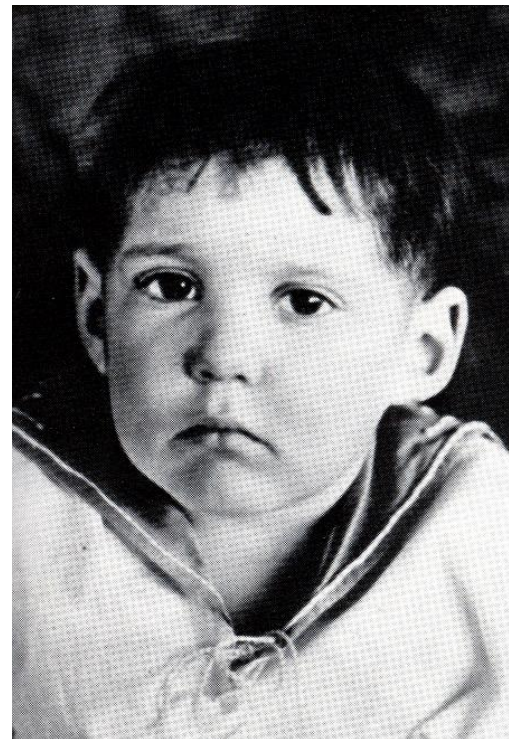


Adapted from Diabetic Manual for the Doctor and Patient by Elliott Joslin, 9th Ed, 1957

Το Θαύμα της ινσουλίνης



Ασθενής J.L., Δεκέμβριος 15, 1922



Φεβρουάριος 15, 1923

Η συνέχεια έπρεπε να λύσει πολλά άλλα προβλήματα



The Price Reductions on ILETIN (INSULIN, LILLY)

In May, 1922, when we were accorded the privilege of cooperating with the Insulin Committee of the University of Toronto, in developing processes for refining and manufacturing insulin on a large scale, we had constantly in view the desirability of ultimately enabling pharmacists to place it in the hands of the physician at one cent per unit.

Savings In Cost Shared With Patrons

August 8, 1922, we commenced to supply Iletin (Insulin, Lilly) to a few leading physicians, selected by the Insulin Committee of the University of Toronto, for experimental work. Soon we were furnishing large quantities without cost to clinicians and investigators. January 29, 1923, we began to sell limited quantities through retail druggists at 3c per unit to physicians. Since that time the need for costly experimental work has diminished. Substantial savings also have been effected in other ways. These savings have been passed on consistently to our customers as shown by the following reductions we have enabled retail druggists to make in

PHYSICIANS' PRICES:

March 19, 1923,	U-20, 100 units,	\$3.90	or	3.9c	per unit
May 14, 1923,	U-20, 100 units,	\$3.00	or	3c	per unit
Oct. 15, 1923,	U-20, 100 units,	\$2.00	or	2c	per unit
March 15, 1924,	U-20, 100 units,	\$1.50	or	1.5c	per unit
June 9, 1924,	U-20, 100 units,	\$1.00	or	1c	per unit

Within the period of these reductions, the strength of the unit of Iletin (Insulin, Lilly) has been increased approximately 40 percent. Taking this into account, Iletin now costs the consumer only about one seventh as much as originally.

These price reductions have been made during a time when Iletin was the only Insulin on the market in the United States.

Iletin (Insulin, Lilly) is carried by the wholesale drug trade. The demand is increasing. Under the Lilly Policy you participate in its distribution; it will give you a rapid stock turnover and a satisfactory profit.

Write for an attractive announcement to physicians bearing your business card.

ELI LILLY AND COMPANY
INDIANAPOLIS, INDIANA

Σταθμοί στην ιστορία της ινσουλίνης....

- **1922-1936**
 - Διαλυτή ινσουλίνη (Soluble, Regular) η μόνη διαθέσιμη
 - Όξινο διάλυμα, βραχεία διάρκεια
- **1936**
 - Η πρώτη μακράς διάρκειας ινσουλίνη από την ανάμιξη ινσουλίνης με πρωταμίνη ή και με προσθήκη Zn (PZI)
- **1946**
 - Το πρόβλημα σταθερότητας της ινσουλίνης λύθηκε με τη σωστή αναλογία πρωταμίνης (περίπου 10%) με ινσουλίνη (περίπου 90%). Σχηματίζονται σταθεροί κρύσταλλοι = **ισοφανική** ινσουλίνη ή **NPH** (Neutral Protamine Hagedorn)

Σταθμοί στην ιστορία της ινσουλίνης....

• 1953

- Αναπτύχθηκαν ψευδαργυρούχες ινσουλίνες τύπου Lente.

• Semilente

- Άμορφη.
- Χοίρειος ινσουλίνη με Zn.

• Ultralente

- Κρυσταλλική.
- Βόειος ινσουλίνη με Zn.

• Lente

- 30% Semilente.
- 70% Ultralente.

□ 1972

- Μονοσύστατες ινσουλίνης (Monotard, MC χοίρειος).

□ 1980

- Ανθρώπινη ινσουλίνη με γενετική μηχανική.

□ 1981

- Πένες ινσουλίνης.

□ 1996

- Το πρώτο ανάλογο ινσουλίνης (**Lispro**) κυκλοφόρησε στην αγορά.

Τα ανάλογα ινσουλίνης είναι το παρόν της ινσουλινοθεραπείας



Ανθρώπινη ινσουλίνη

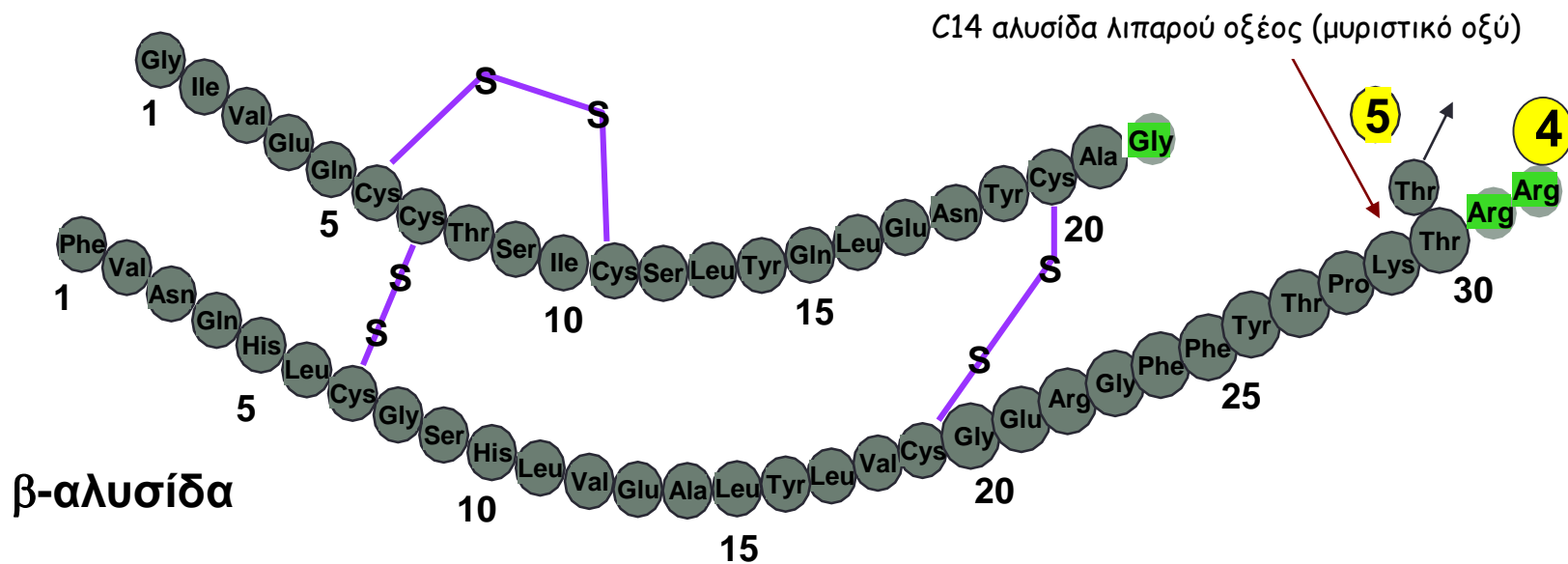


Ανάλογα ινσουλίνης

- Τα **ανάλογα ινσουλίνης** είναι μόρια με μεγάλη ομοιότητα με την ανθρώπινη ινσουλίνη στα οποία έχουν γίνει μικρές αλλά σημαντικές αλλαγές.
- Οι αλλαγές αυτές (κυρίως αντικαταστάσεις ή προσθαφαιρέσεις αμινοξέων) τροποποιούν τη φαρμακοκινητική των αναλόγων ινσουλίνης κατά ευνοϊκό τρόπο.
- Οι αλλαγές αυτές δεν αφορούν τα αμινοξέα που είναι κρίσιμα για την σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της.

Protracted-acting (παρατεταμένης δράσης) ανάλογα ινσουλίνης

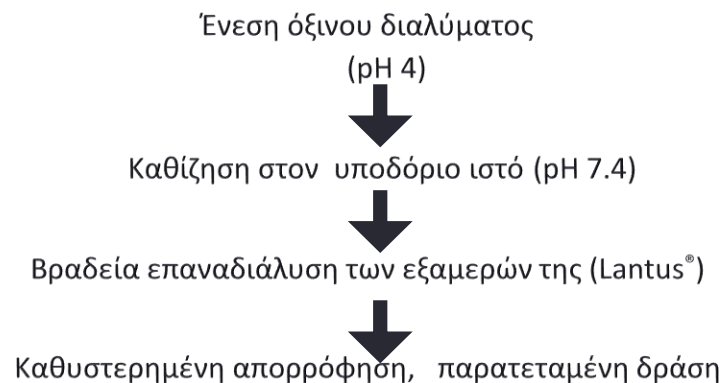
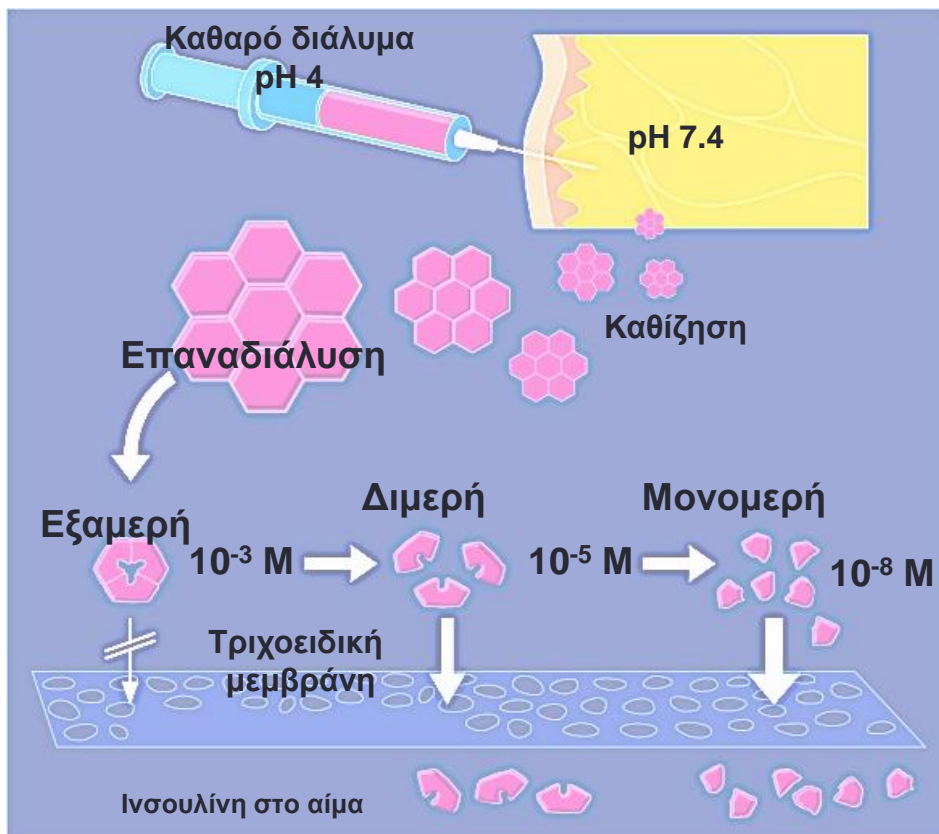
α-αλυσίδα



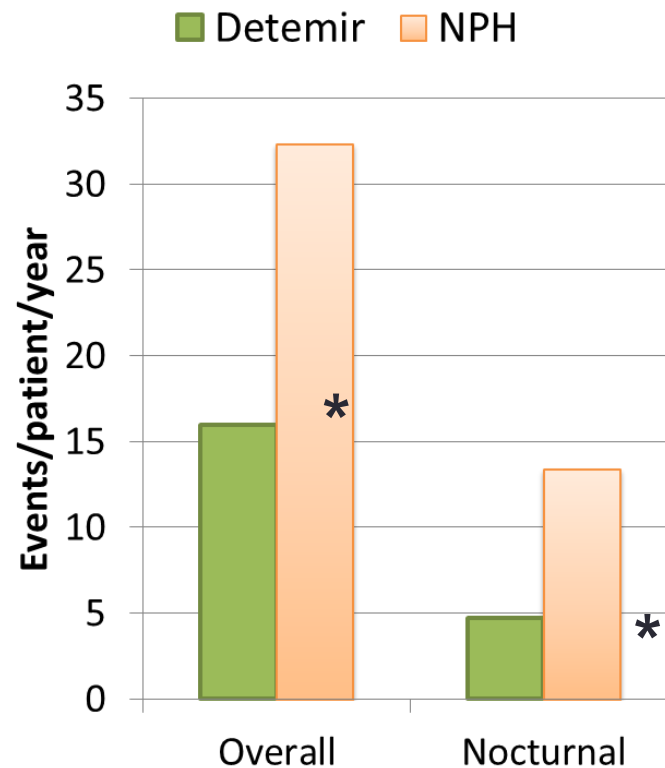
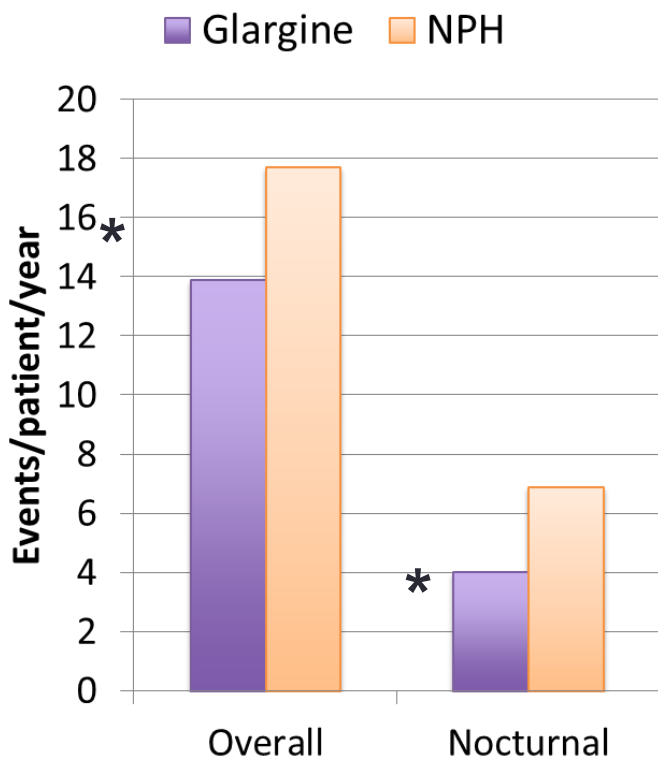
Protracted-acting
(παρατεταμένης δράσης):

- 4 Insulin glargine
- 5 Insulin detemir

Αρχή της επιβράδυνσης απορρόφησης της ινσουλίνης glargine



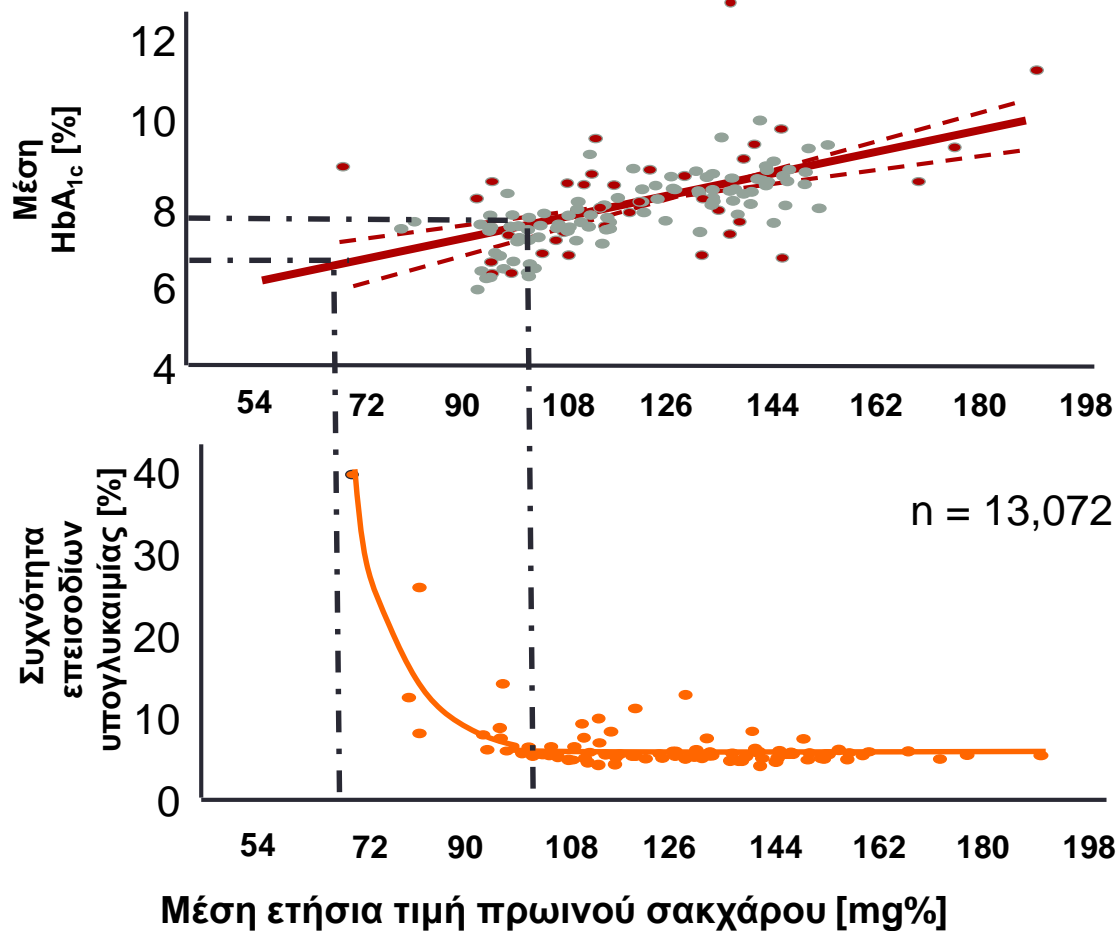
Λιγότερες υπογλυκαιμίες με τα βασικά ανάλογα vs. NPH



Riddle et al. Diabetes Care 2003; 26: 3080–3086. Philis-Tsimikas et al. Clin Ther 2006; 28 (10).

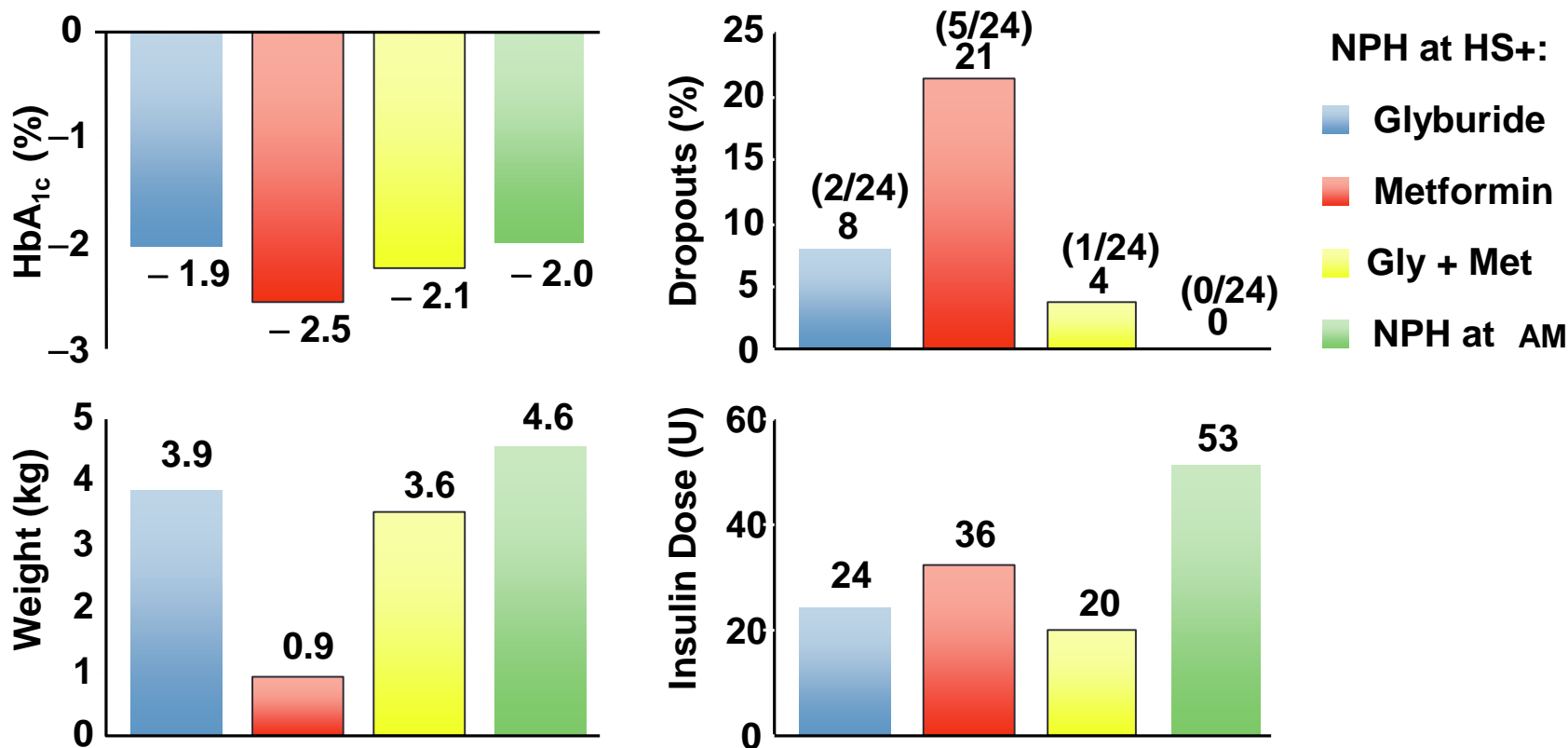
*P<0.05

Η υπογλυκαιμία αποτελεί το εμπόδιο περαιτέρω μείωσης του πρωινού σακχάρου νηστείας.

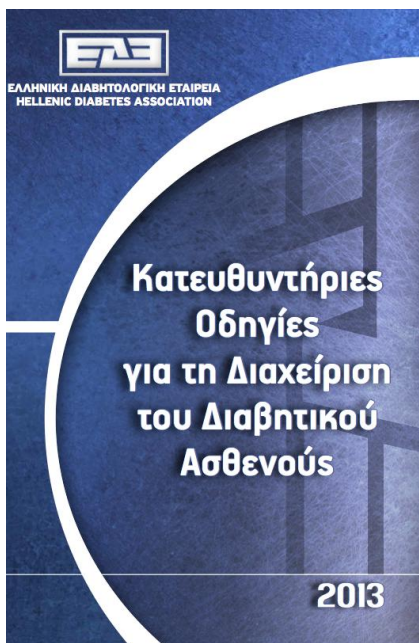


Μελέτη σταθμός : Έναρξη ινσουλίνης με βασική ινσουλίνη NPH πριν τον ύπνο + διάφορους παράγοντες (FINFAT Study)

Η 1^η μελέτη που εξέτασε την θεραπευτική τακτική του συνδυασμού ινσουλίνης με δισκία



Yki-Järvinen, et al. *Ann Intern Med.* 1999;130:389-396.



Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία
Hellenic Diabetes Association

Χωρίς συμπτώματα

HbA1c <8.5%

HbA1c >8.5%

Δίαιτα, άσκηση
+ μετφορμίνη

Δίαιτα, άσκηση
+ μετφορμίνη
+ 2^ο φάρμακο

Μη επίτευξη των στόχων με μετρήσεις γλυκόζης σε λίγες μέρες ή με HbA1c >7% σε τρεις μήνες

Δίαιτα, άσκηση
+ μετφορμίνη
+ 2^ο φάρμακο
+ 3^ο φάρμακο
MET + SU + PIO
MET + SU + SITA
MET + PIO + SITA
MET + PIO + GLP-1 RA
MET + SU + GLP-1 RA

Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς

2013

Με συμπτώματα

HbA1c >9%

Δίαιτα, άσκηση
+ μετφορμίνη
+ βασική ινσουλίνη
± άλλα δισκία (με βάση τις επίσημες εγκρίσεις)

Δίαιτα, άσκηση
+ μετφορμίνη
+ βασική ινσουλίνη
± άλλα δισκία (με βάση τις επίσημες εγκρίσεις)

Μη επίτευξη των στόχων με μετρήσεις γλυκόζης σε λίγες μέρες ή με HbA1c >7% και <8.5% σε τρεις μήνες

Μη επίτευξη των στόχων με μετρήσεις γλυκόζης σε λίγες μέρες ή με HbA1c >8.5% σε τρεις μήνες

Ελληνική Διαβητολογική εταιρεία- 2013

- Πότε ινσουλίνη :
 - **Προαιρετικά** : Αν η μονοθεραπεία με μετφορμίνη δεν επιτυγχάνει τον στόχο.
 - **Υποχρεωτικά** : Αν η HbA1c κατά την διάγνωση είναι υψηλή (>9%) και ο ασθενής έχει συμπτώματα.
 - **Υποχρεωτικά** : Αν με τριπλό συνδυασμό δισκίων δεν επιτυγχάνεται ο στόχος.
 - **Υποχρεωτικά** : Αν με διπλό συνδυασμό δισκίων δεν επιτυγχάνεται ο στόχος και η HbA1c είναι >8.5% (αν είναι μεταξύ 7 και 8.5% δικαιούται να δοκιμάσει κάποιος τριπλό συνδυασμό δισκίων).
- Ποια ινσουλίνη:
 - **ΒΑΣΙΚΗ**

Γιατί βασική ινσουλίνη- Άλλοι τρόποι έναρξης ινσουλίνης;

- Να επιτύχουμε τους στόχους με όση λιγότερη «ταλαιπωρία» για τον ασθενή.
- (πχ αν μπορούμε να επιτύχουμε την ρύθμιση με μια ένεση ινσουλίνης αντί για 2,3 ή 4 είναι καλύτερα. Αν μπορούμε να επιτύχουμε την ρύθμιση με λιγότερες υπογλυκαιμίες και λιγότερη αύξηση του βάρους είναι καλύτερα).
- Η βασική ινσουλίνη με ξεκάθαρο τρόπο και εύκολο προσαρμογής της δόσης βοηθά και τον ασθενή στην συμμετοχή στην θεραπεία του.
- Έχει ξεκάθαρη παθοφυσιολογική στόχευση. (FFF : Fix Fasting First)

Νωρίς βασική ινσουλίνη : Περισσότεροι πετυχαίνουν τον στόχο.

Analysis of Patient-Level Data Pooled From 12 Treat-to-Target Studies Including 2,193 Patients; Mean Final HbA_{1c} Was 7.07% (Range, 6.73%-7.45%)

Baseline HbA _{1c}			Efficacy			Hypoglycaemia	
Range	n	Mean	Change	Mean Final	HbA _{1c} <7%	Symptomatic ^a	Severe ^b
<8.0	581	7.6	-0.90	6.7	75%	5.6%	0.07%
8.0-8.4	436	8.2	-1.37	6.8	63%	4.6%	0.02%
8.5-8.9	360	8.7	-1.64	7.1	56%	4.6%	0.07%
9.0-9.4	327	9.2	-2.03	7.2	47%	5.4%	0.03%
>9.5	608	10.2	-2.60	7.6	34%	3.9%	0.08%

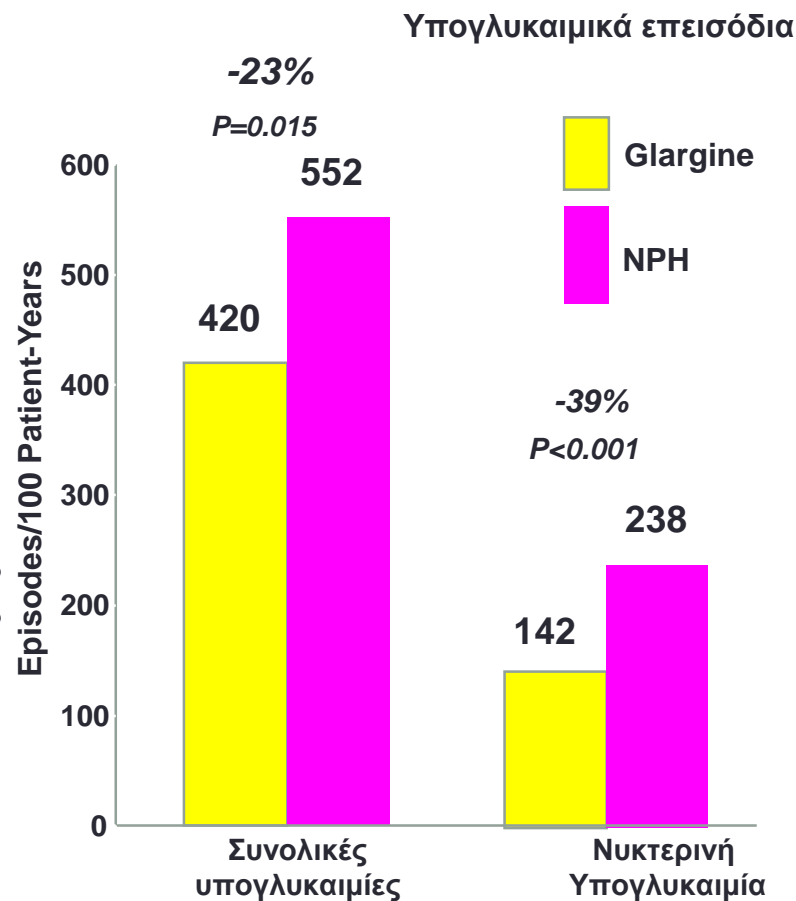
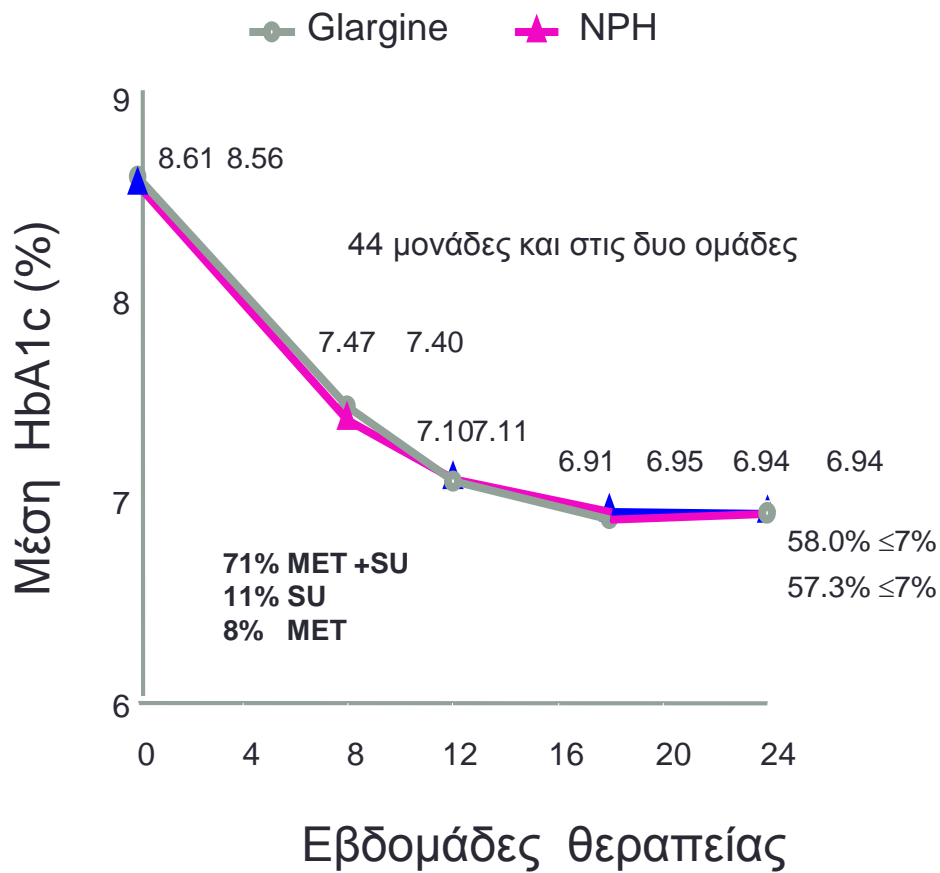
^a Any symptomatic hypoglycaemia event with blood glucose <70 mg/dL.

^b Any symptomatic hypoglycaemia event that required assistance and had either a recorded blood glucose value <36 mg/dL or had prompt recovery after oral carbohydrate, IV glucose, or glucagon administration.

Η ινσουλίνη Lantus



Lantus vs NPH treat to target μελέτη : HbA1c και υπογλυκαιμία



33% HbA1c ≤7%, χωρίς υπογλυκαιμία Lantus
26.7% HbA1c ≤7%, χωρίς υπογλυκαιμία NPH

Riddle M et al. *Diabetes Care*. 2003;26:3080-3086.

Λιγότερες νυκτερινές υπογλυκαμίες με την glargine σε σύγκριση με την NPH.

Meta-Analysis of 5 Randomised Controlled Studies in Insulin-Naive Type 2 Diabetes Patients Treated With Insulin Glargine or NPH at Bedtime

Type of Hypoglycaemia	NNT ^a	P	OR	P
Nocturnal <70 mg/dL	8	< .001	0.52	.009
Nocturnal <36 mg/dL	107	.008	0.44	.003
Nocturnal severe	112	.047	0.52	.0498
Daytime <70 mg/dL	35	NS	0.88	NS
Daytime <36 mg/dL	184	NS	0.64	NS

- Rosenstock study also compared hypoglycaemia results between glargine (n = 498) and NPH (n = 486). For treatment with glargine vs NPH, NNT = 23 (95% CI, 13-168) to save 1 severe hypoglycaemic episode over 5 years (P = .0382)

^a NNT: number of people that need to be treated with insulin glargine vs NPH to save 1 person from experiencing hypoglycaemia.

Διαφορές στο βάρος, στην δόση, στον αριθμό των ενέσεων

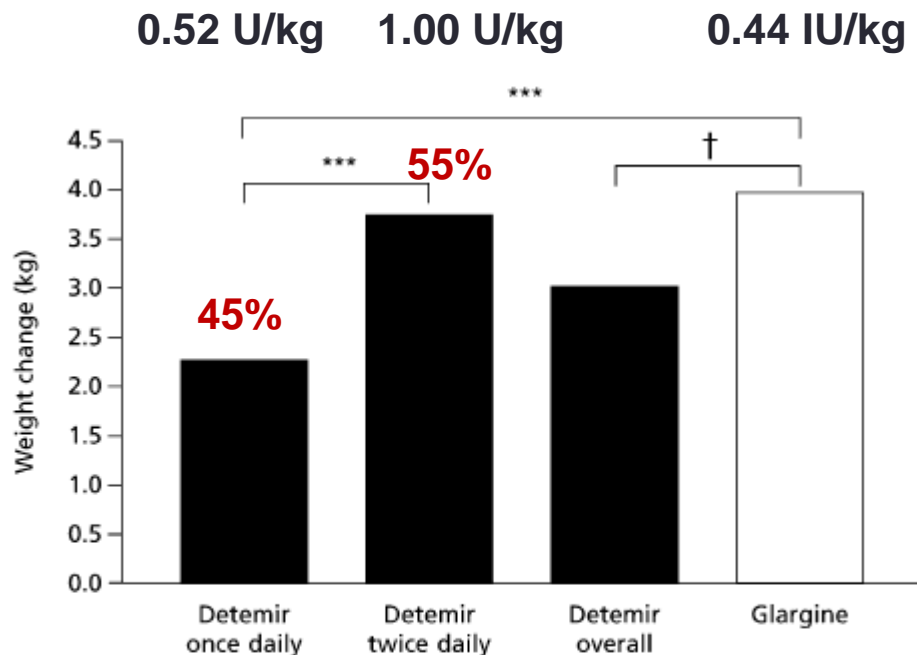
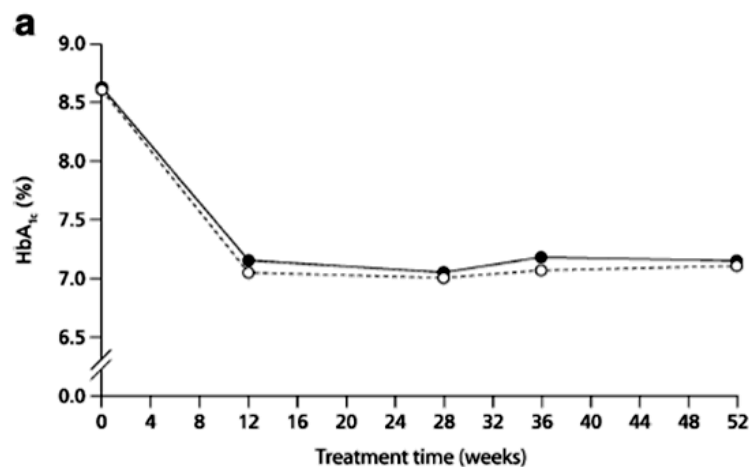


Fig. 3 Mean weight change from baseline at week 52 in patients completing treatment on insulin detemir once or twice daily (and overall) and insulin glargine. *** $p < 0.001$; † $p < 0.012$



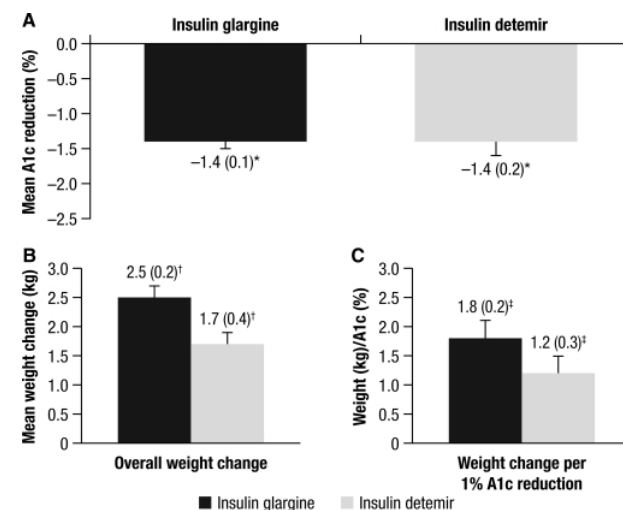
Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης
4.5 vs 1.4%.
3 επεισόδια αλλεργίας στην Detemir

Rosenstock et al. Diabetologia (2008) 51:408–416

Ίδια μείωση της HbA_{1c}, χωρίς διαφορά στο ΣΒ και λιγότερες μονάδες με την glargine.

Post-hoc Meta-Analysis of 24 Controlled Clinical Trials Involving 5,379 Insulin-Naïve Type 2 Diabetes Patients

	Glargine (n = 4,295)		Detemir (n = 1,086)		P
	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI	
HbA _{1c} change, %	-1.4	-1.6 to -1.2	-1.4	-1.9 to 1.0	NS
Weight gain, kg	2.3	1.9 to 2.8	1.7	0.5 to 2.8	NS
Weight / 1% HbA _{1c} ratio	1.7	1.4 to 2.1	1.2	0.2 to 2.1	NS
Dose, U	37	31 to 42	52	32 to 71	.013
Dose / 1% HbA _{1c} ratio	27	24 to 30	36	23 to 50	.018



Επιλογή από το 2^ο βήμα :Μετά την μετφορμίνη βασική ινσουλίνη

Η έγκαιρη προσθήκη της βασικής ινσουλίνης στην μετφορμίνη είναι αποτελεσματική και δραστική

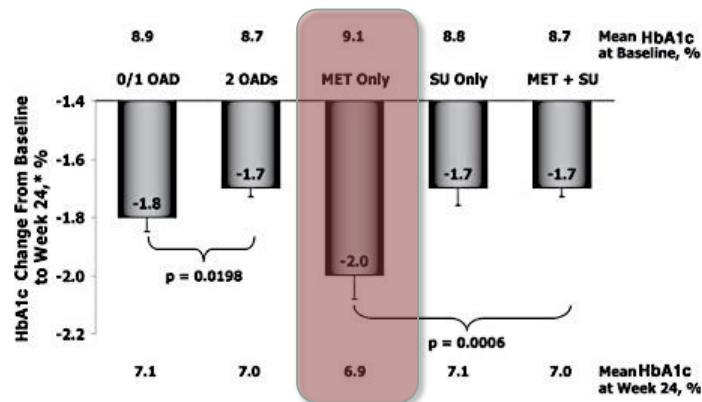


Figure 2. Change in HbA1c from baseline to week 24 by number and type of OAD at baseline (0/1 or 2; MET only, SU only, or both MET and SU). p Values were calculated from an analysis of variance model with study and baseline OAD class as factors and baseline HbA1c as a covariate. MET, metformin; OAD, oral antidiabetic drug; SU, sulfonylurea. *Least squares mean.

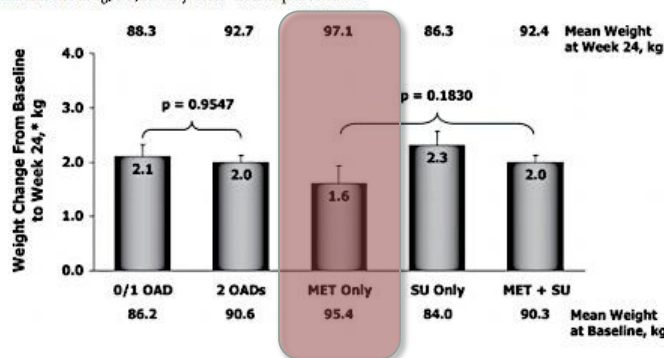


Figure 3. Change in body weight from baseline to week 24 by number and type of OAD at baseline (0/1 or 2; MET only, SU only, or both MET and SU). p Values were calculated from an analysis of variance model with study and baseline OAD use as factors and baseline body weight as a covariate. MET, metformin; OAD, oral antidiabetic drug; SU, sulfonylurea. *Least squares mean.



Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention

Παρεμβάσεις (με αλλαγές στον τρόπο ζωής)

- **Ομάδα Glargine**

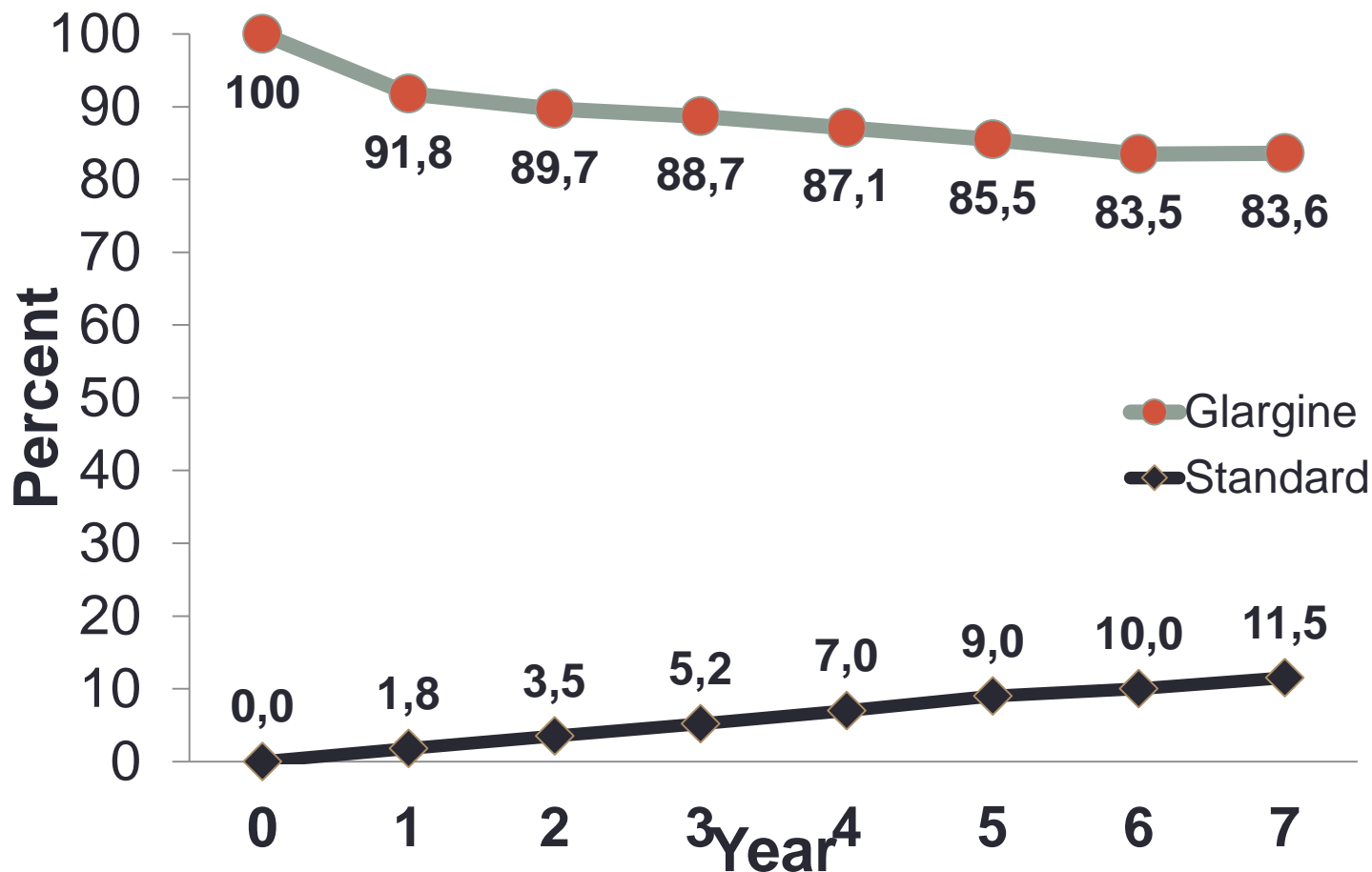
- Προσθήκη glargine σε 0 ή 1 φάρμακο.
- Αυτο-τιτλοποίηση : 1-2 units, 2/εβδ; Στόχος FPG \leq 95 mg/dl
- Μετφορμίνη μπορεί να προστεθεί (περιορίζει υπογλυκαιμίες).

- **Ομάδα Standard Care**

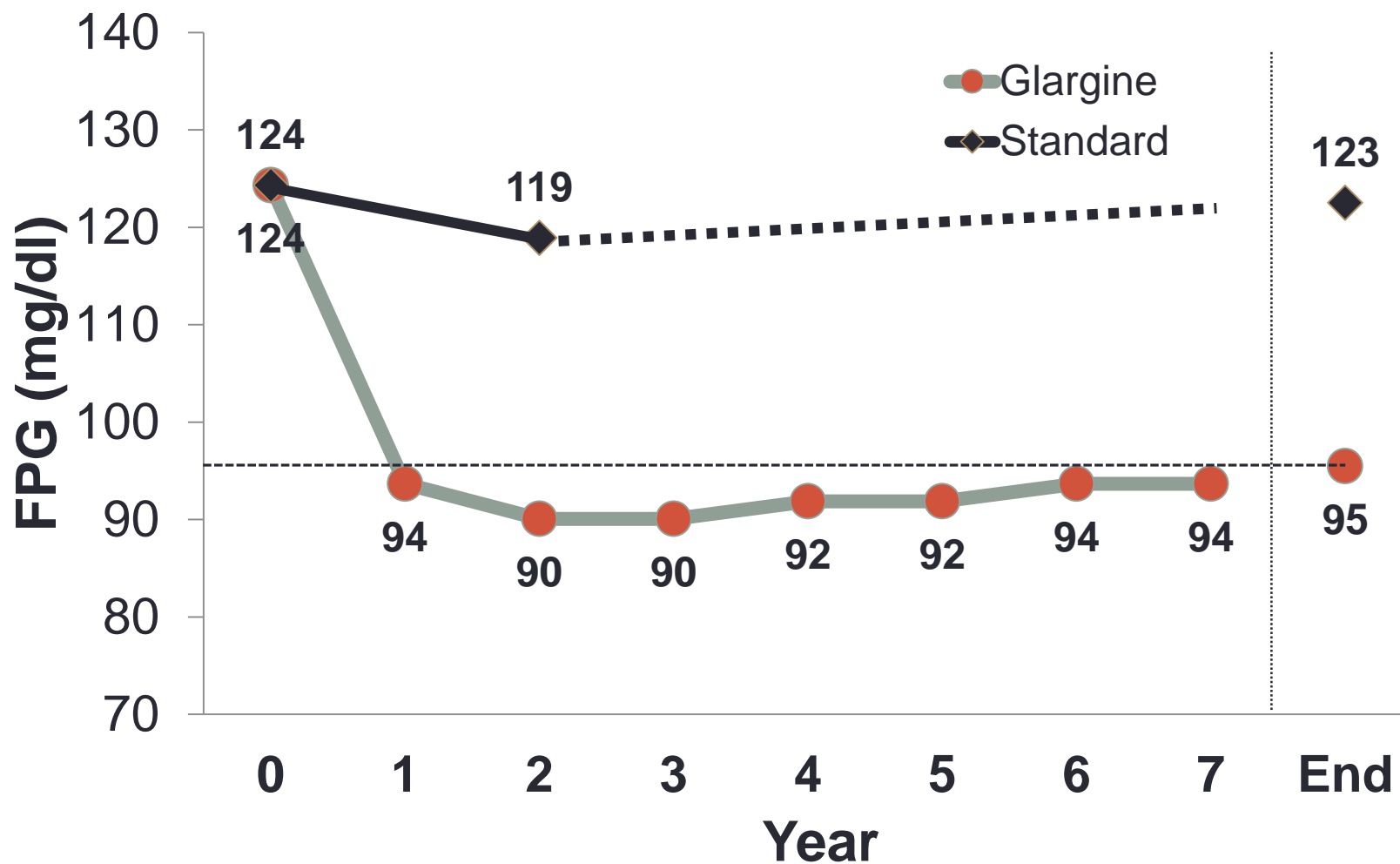
- Όχι ΣΔ \longrightarrow Έλεγχος για ΣΔ ετησίως.
- ΣΔ $\xrightarrow{\text{Βάσει οδηγιών + κρίση γιατρού.}}$
Όχι ινσουλίνη μέχρι \geq 2 OADs & όχι glargine

Χρήση ινσουλίνης

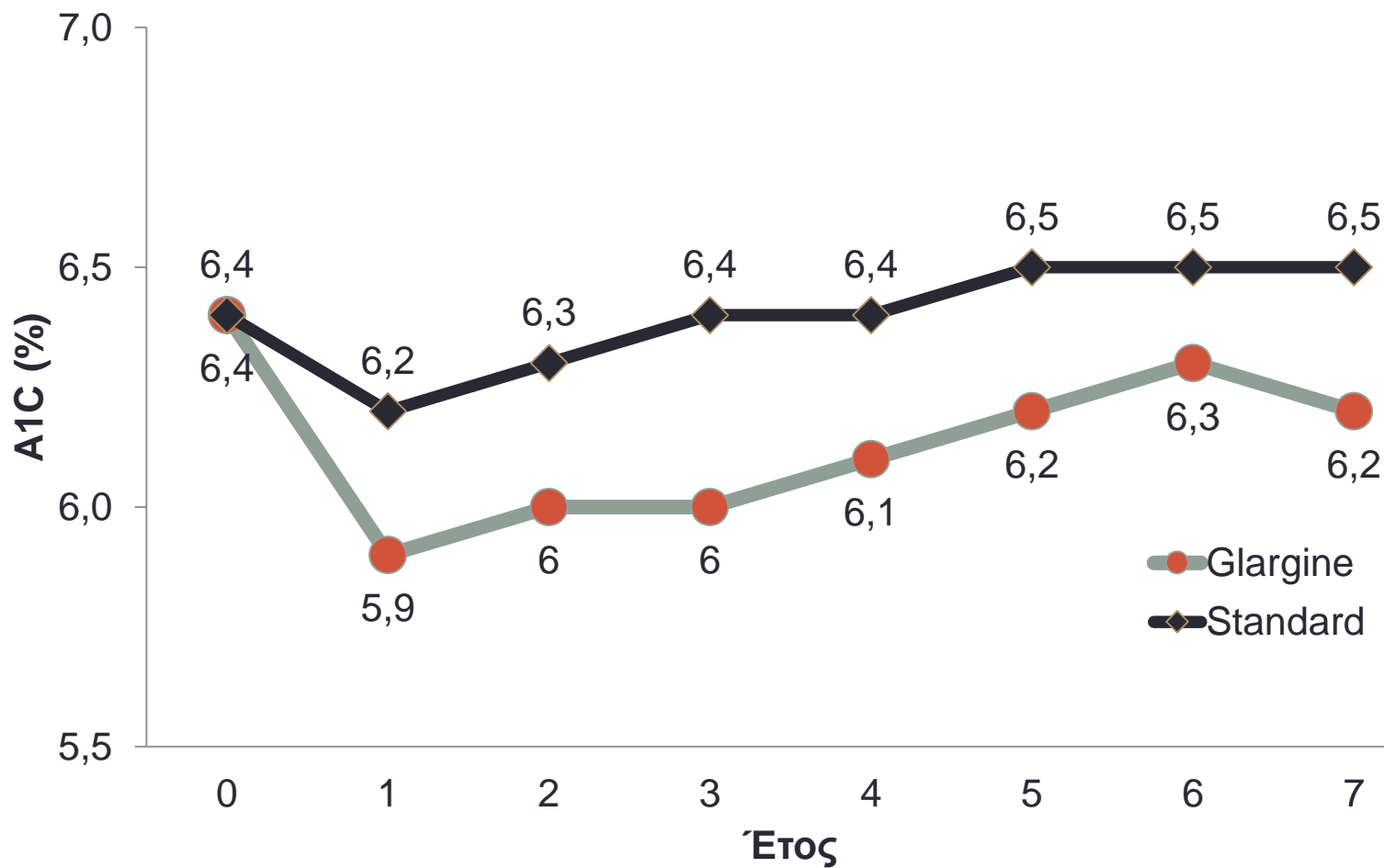
Glargine vs. Άλλες ινσουλίνης στην συνήθη αγωγή



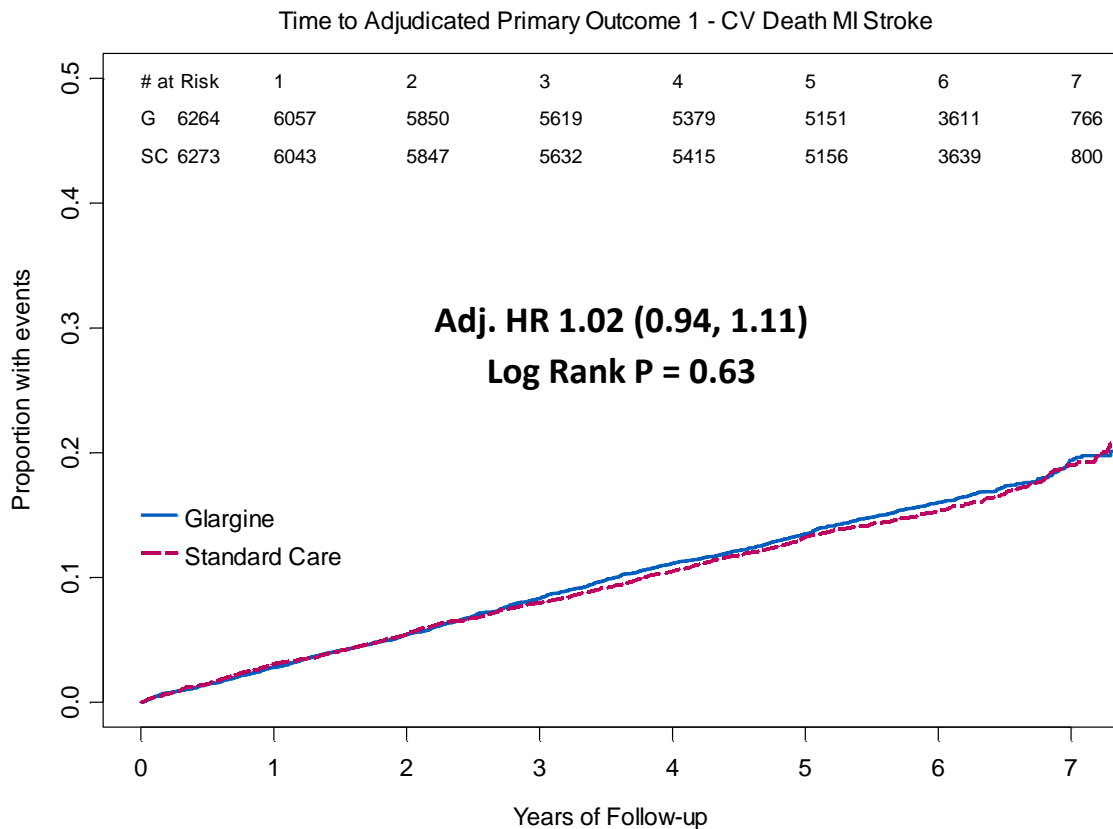
Μέση Γλυκόζη νηστείας



Μέση A1C

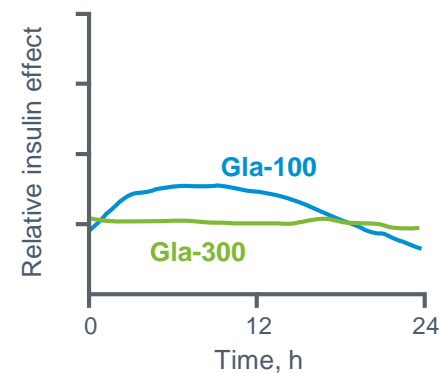
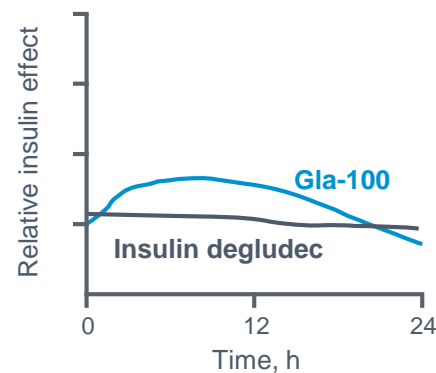
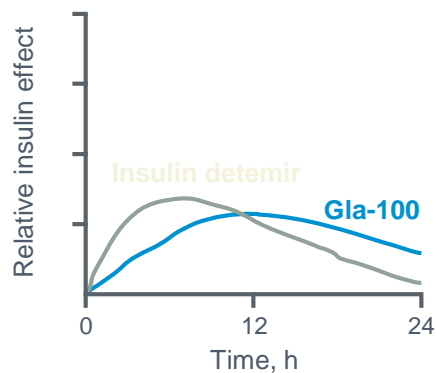
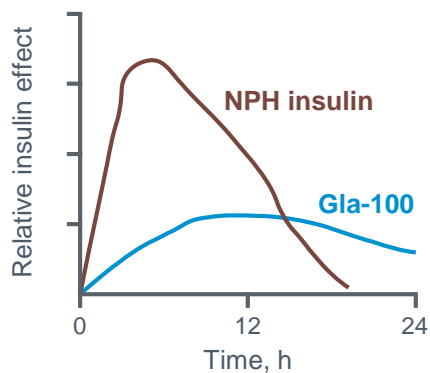


Πρωταρχικό σύνθετο καταληκτικό (τελικό) σημείο : ΕΜ, ΑΕΕ, ή ΚΑ θάνατος



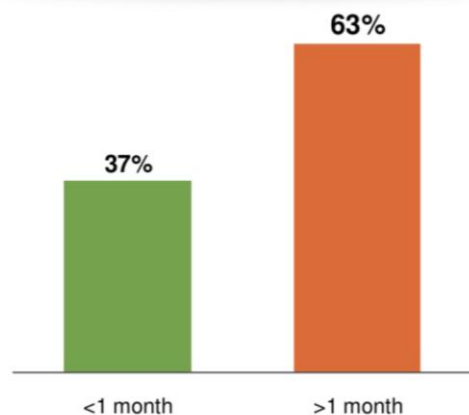
Το μέλλον. (ή μάλλον το ΝΕΟ παρόν....)

Ινσουλίνη glargine 300 U/mL
Μία νέα βασική ινσουλίνη για τη θεραπεία
ενηλίκων ασθενών με διαβήτη.

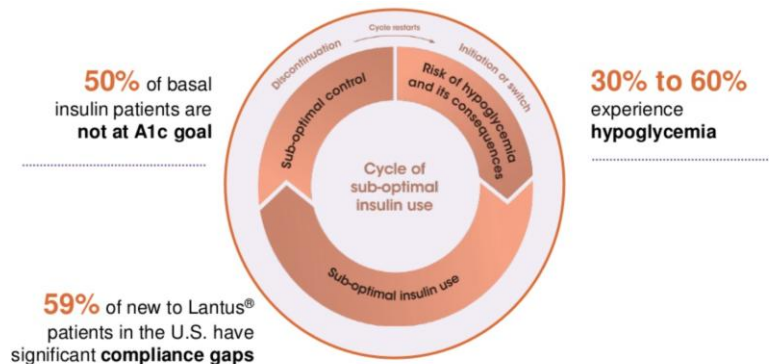


Τα προβλήματα που παραμένουν και την «νέα» εποχή : Φόβος αύξησης της δόσης της βασικής ινσουλίνης λόγω του φόβου της υπογλυκαιμίας, παρά τα υψηλά πρωινά σάκχαρα.

Timing of Dose Increase after First Week on Basal Insulin



- >70% των ιατρών τιτλοποιούν λιγότερο επιθετικά λόγω του φόβου εμφάνισης υπογλυκαιμίας²
- 25–75% των ασθενών τροποποιούν τη δόση ινσουλίνης μετά από ένα υπογλυκαιμικό επεισόδιο⁴⁻⁶

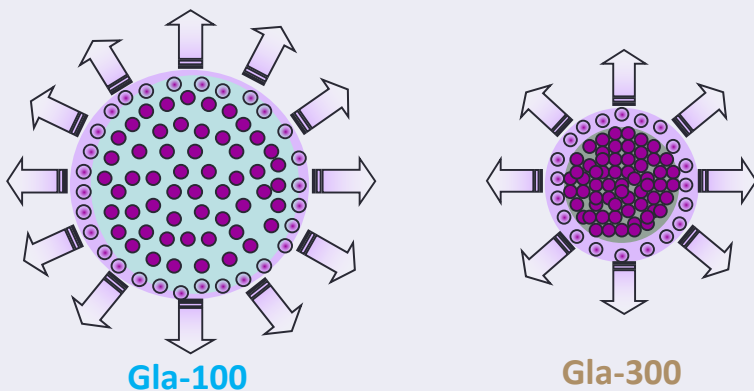


- 4 in 10 people experienced hypoglycemia within the first month⁽¹⁾
- 6 in 10 patients modify their insulin dose after experiencing a severe hypoglycemia event⁽²⁾
- 77% of people who experienced hypoglycemia within 6 months of initiation had discontinued within 1 year⁽³⁾

Gla-300: Ένα νέο σκεύασμα ινσουλίνης glargine

- Η Gla-300 είναι ένα νέο σκεύασμα ινσουλίνης glargine, το οποίο δεν είναι βιοϊσοδύναμο της Gla-100 (ινσουλίνη glargine 100 U/ml) και μη ανταλλάξιμο με τη Gla-100.
- Η Gla-300 δρα παρόμοια με τη Gla-100 όσον αφορά στο μηχανισμό παρατεταμένης δράσης (σχηματισμός μικρο-ιζημάτων), αλλά με μικρότερη επιφάνεια αποθήκης (depot)
- Η Gla-300 περιέχει 3πλάσια ποσότητα ινσουλίνης glargine ανά mL σε σχέση με τη Gla-100
 - ίδια ποσότητα μονάδων στο ένα τρίτο του όγκου

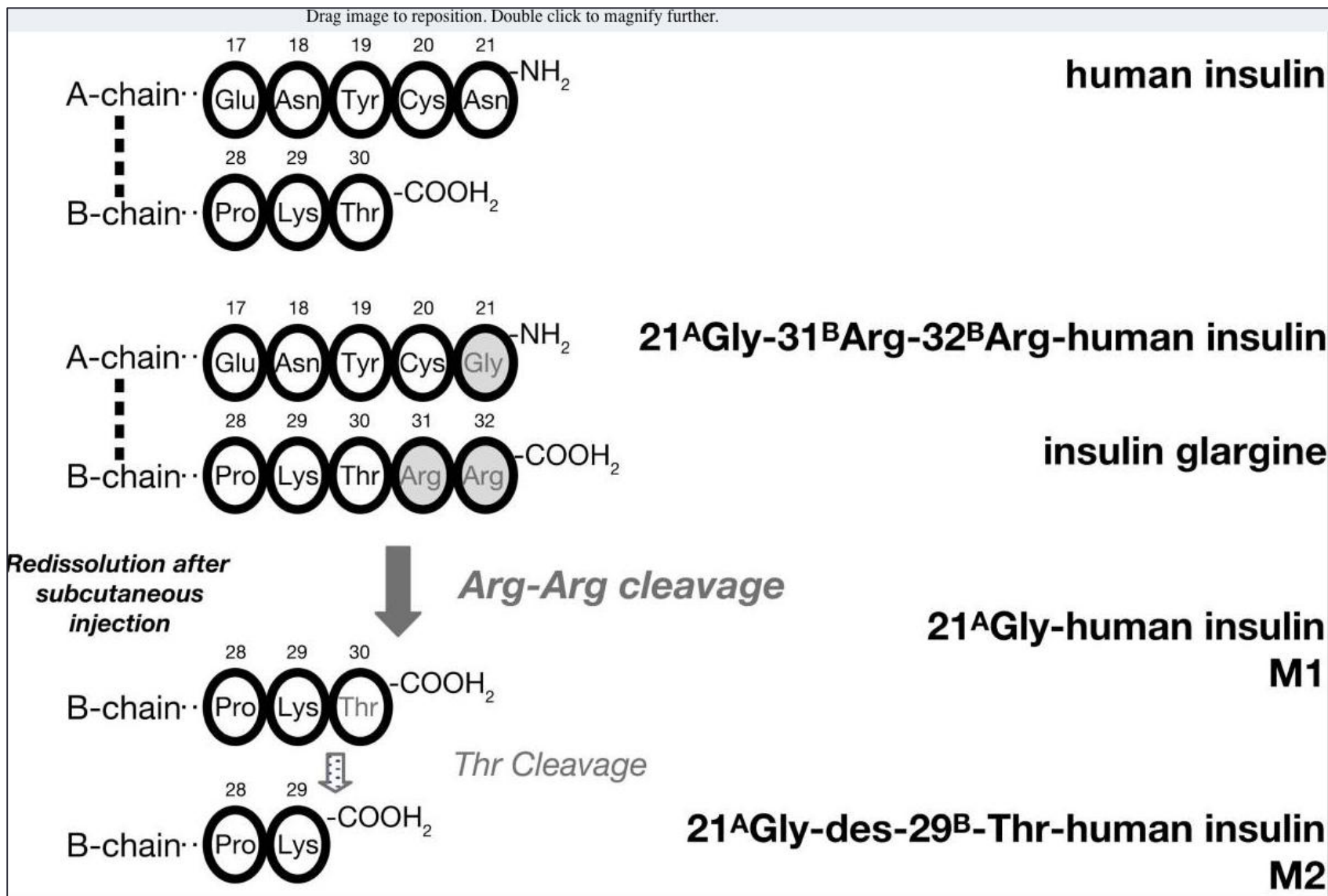
Μειωμένη επιφάνεια αποθήκης (depot)



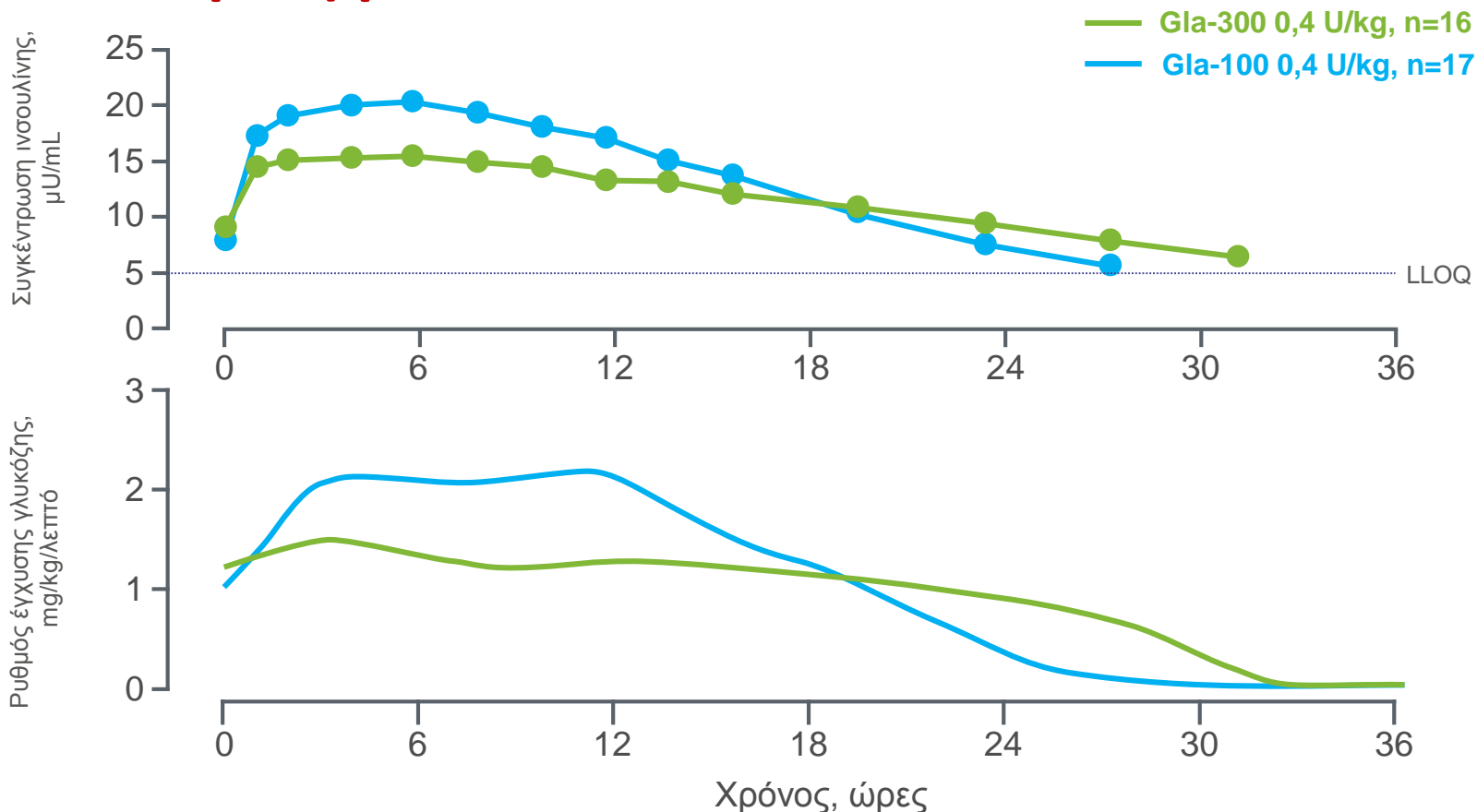
Η περισσότερο παρατεταμένη απελευθέρωση ινσουλίνης glargine από το ίζημα της Gla-300 σε σύγκριση με τη Gla-100 αποδίδεται στη μείωση του όγκου έγχυσης κατά δύο τρίτα, που έχει ως αποτέλεσμα μικρότερη επιφάνεια ιζήματος

- Η Gla-300 παρουσιάζει τον ίδιο μεταβολισμό με εκείνον της Gla-100 (ο κύριος κυκλοφορούν μεταβολίτης είναι ο M1)

Μεταβολισμός U-300 παρόμοιος με U-100



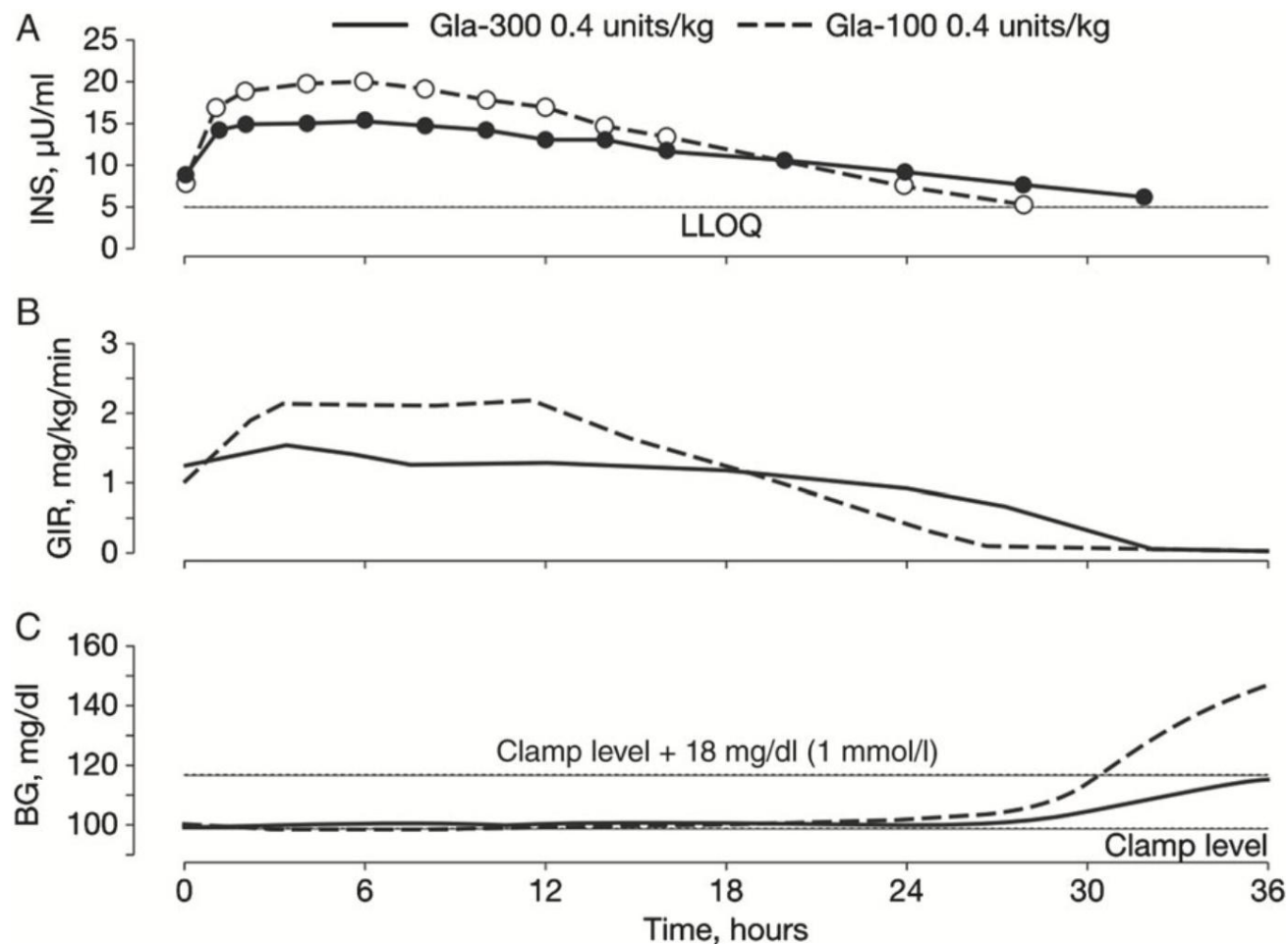
Πιο σταθερό και παρατεταμένο ΦΚ/ΦΔ προφίλ (πέρα των 24 ωρών) με Gla-300 έναντι Gla-100



- Διπλά-τυφλή, διασταυρούμενη μελέτη ευγλυκαμικού clamp με Gla-300 έναντι Gla-100 σε 30 ασθενείς με ΣΔΤ1

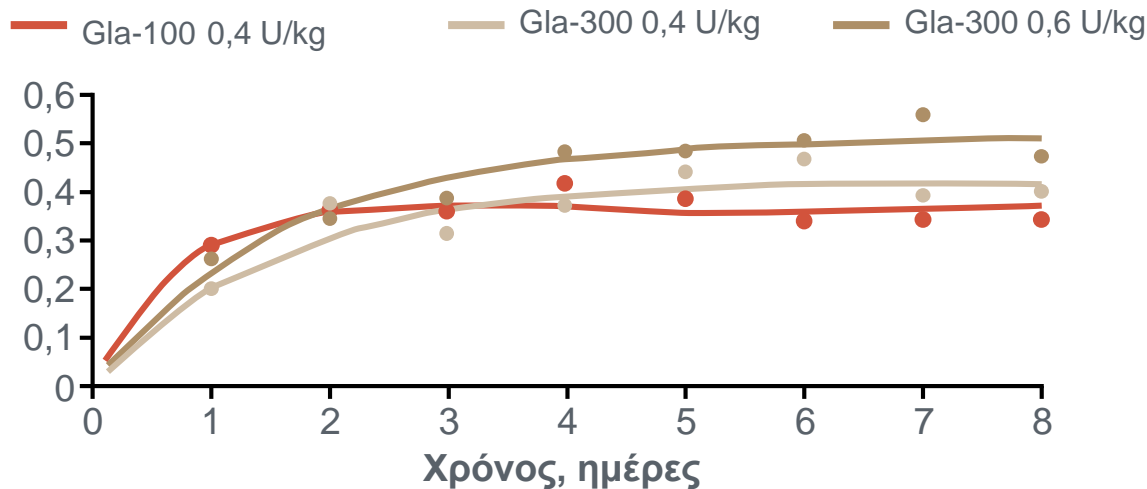
LLOQ=κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης, ΦΔ=φαρμακοδυναμικό, ΦΚ=φαρμακοκινητικό, T1DM=σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
Περισσότερες πληροφορίες για το σχεδιασμό της μελέτης αναφέρονται στις υποστηρικτικές (back-up) διαφάνειες

Πιο σταθερό και παρατεταμένο ΦΚ/ΦΔ προφίλ (πέρα των 24 ωρών) με Gla-300 έναντι Gla-100

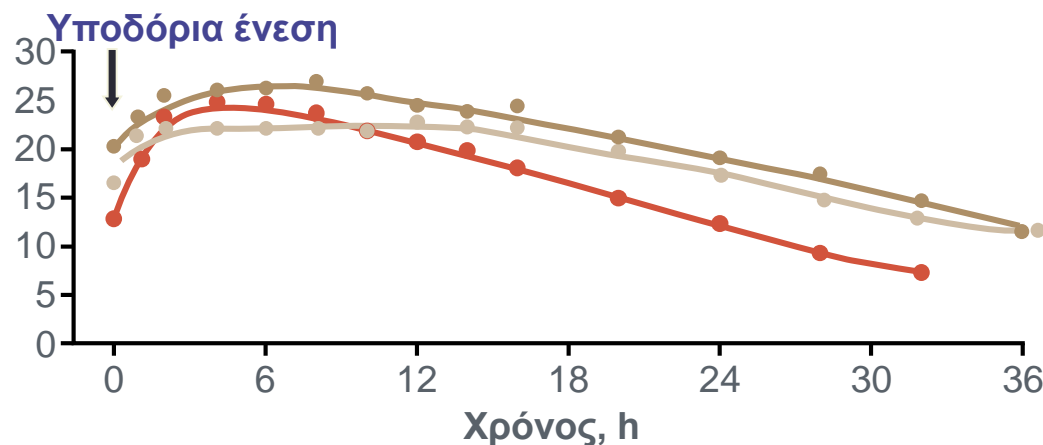


Ο μεταβολισμός της Gla-100 και της Gla-300 είναι ο ίδιος

Διάμεσα κατώτατα επίπεδα του M1, ng/mL



Προφίλ M1 σε σταθερή κατάσταση, μU/h/mL



Διάμεσα κατώτατα επίπεδα του M1 με εκθετική παλινδρόμηση των δεδομένων (περιλαμβάνεται 90% της σταθεροποίησης)
Οι ομάδες αναφοράς του Gla-100® συνδυάζονται ως σταθμισμένος μέσος όρος των διάμεσων τιμών

Steinstraesser A et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:873-6

Ομοιόμορφη κατανομή της υπογλυκαιμικής δράσης και χαμηλή ενδοατομική μεταβλητότητα από μέρα σε μέρα με Gla-300.

Διασταυρούμενη μελέτη ευγλυκαιμικού clamp με Gla-300 0,4 U/kg σε 50 ασθενείς με ΣΔΤ1

- Ομοιόμορφη κατανομή της έκθεσης στην ινσουλίνη και της γλυκοδυναμικής σε 6ωρα και 12ωρα διαστήματα, με χαμηλή μεταβλητότητα εντός της ημέρας

INS-AUC ₀₋₆ /INS-AUC ₀₋₂₄	INS-AUC ₆₋₁₂ /INS-AUC ₀₋₂₄	INS-AUC ₁₂₋₁₈ /INS-AUC ₀₋₂₄	INS-AUC ₁₈₋₂₄ /INS-AUC ₀₋₂₄
0,28 (0,26 – 0,30)	0,27 (0,26 – 0,29)	0,24 (0,23 – 0,26)	0,20 (0,19 – 0,22)
0,55 (0,53 – 0,57)		0,45 (0,43 – 0,47)	
GIR-AUC ₀₋₆ /GIR-AUC ₀₋₂₄	GIR-AUC ₆₋₁₂ /GIR-AUC ₀₋₂₄	GIR-AUC ₁₂₋₁₈ /GIR-AUC ₀₋₂₄	GIR-AUC ₁₈₋₂₄ /GIR-AUC ₀₋₂₄
0,29 (0,23 – 0,34)	0,24 (0,20 – 0,28)	0,23 (0,20 – 0,28)	0,23 (0,19 – 0,27)
0,53 (0,48 – 0,58)		0,47 (0,42 – 0,52)	

- Χαμηλή ενδοατομική μεταβλητότητα – υψηλή από μέρα σε μέρα επαναληψιμότητα

	CV% σε κάθε ασθενή (90% CI)
INS-AUC ₀₋₂₄ [*] Εξαιρουμένων των ακραίων τιμών [†]	17,4 (15–21) 15,3 (13–19)
INS-C _{max} [*] Εξαιρουμένων των ακραίων τιμών [†]	33,4 (28–41) 19,4 (17–24)
GIR-AUC ₀₋₂₄ [‡] □	34,8 (30–42)
GIR _{max} [‡] □	27,9 (24–34)

*Ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV%) είναι γεωμετρικού τύπου, [†]Το ποσοστό CV βασίζεται σε μη-τροποποιημένα δεδομένα

[†]Ένας από τους συμμετέχοντες που λάμβανε θεραπεία αναφοράς και δύο από τους συμμετέχοντες στην υπό δοκιμή θεραπεία αποκλείστηκαν με INS-C_{max} >31,4 μU/mL

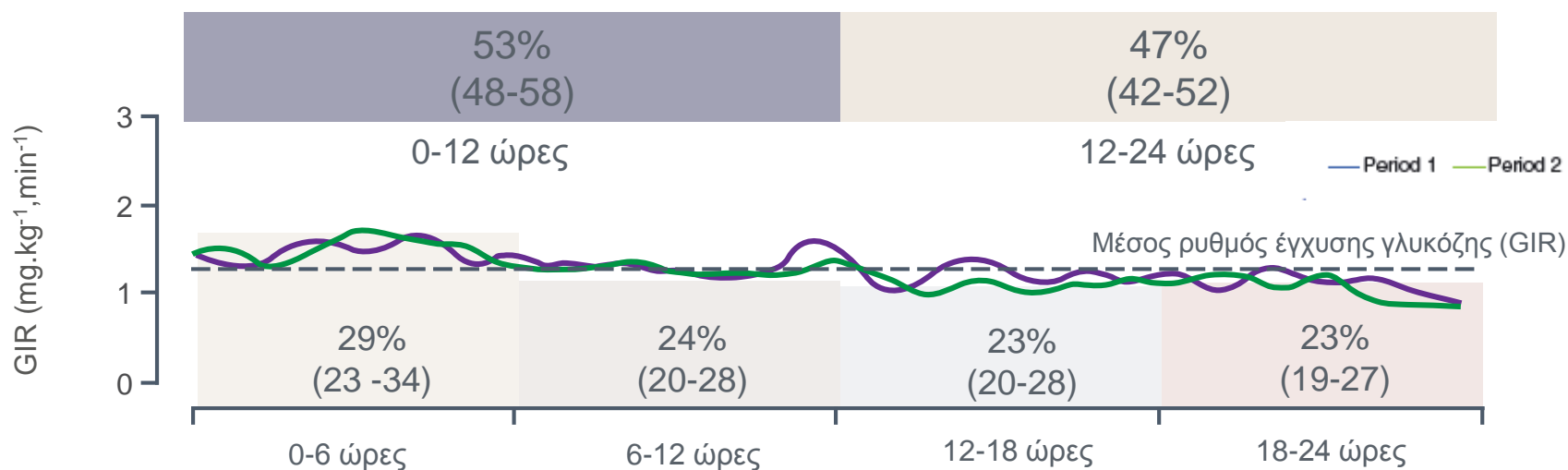
AUC=περιοχή κάτω από την καμπύλη, GIR=ρυθμός έγχυσης γλυκόζης τυποποιημένος για το σωματικό βάρος INS= συγκέντρωση της ινσουλίνης στον ορό

Περισσότερες πληροφορίες για το σχεδιασμό της μελέτης αναφέρονται στις υποστηρικτικές (back-up) διαφάνειες

• Προσαρμογή από Becker RH et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:261-7

Ακόμα πιο προβλέψιμη και ομοιόμορφη κατανομή της έκθεσης στην ινσουλίνη και της γλυκοδυναμικής (GIR-Ρυθμός έγχυσης της γλυκόζης) σε 6ωρα και 12ωρα διαστήματα, με **Gla-300**

INS-AUC ₀₋₆ /INS-AUC ₀₋₂₄	INS-AUC ₆₋₁₂ /INS-AUC ₀₋₂₄	INS-AUC ₁₂₋₁₈ /INS-AUC ₀₋₂₄	INS-AUC ₁₈₋₂₄ /INS-AUC ₀₋₂₄
0,28 (0,26 – 0,30)	0,27 (0,26 – 0,29)	0,24 (0,23 – 0,26)	0,20 (0,19 – 0,22)
0,55 (0,53 – 0,57)		0,45 (0,43 – 0,47)	



Προσαρμογή από Becker RH και Συν. Diabetes Obes Metab. 2015,17:261-7, dom12416-sup-0004-TableS1.doc (συμπληρωματικές πληροφορίες)

Διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, δύο θεραπειών, δύο περιόδων διασταυρούμενη μελέτη ευγλυκαιμικού clamp με συμμετοχή 50 συμμετεχόντων με ΣΔΤ1 (δόση 0,4 U/kg ινσουλινών Gla-100 και Gla-300)

AUC: περιοχή κάτω από την καμπύλη, GIR: ρυθμός έγχυσης γλυκόζης τυποποιημένος για το σωματικό βάρος
 INS: συγκέντρωση της ινσουλίνης στον ορό, ΣΔΤ1: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Becker RH και Συν. Diabetes Obes Metab. 2015,17:261-7, dom12416-sup-0004-TableS1.doc (συμπληρωματικές πληροφορίες)

Πρόγραμμα EDITION

Μελέτες της Gla-300 έναντι Gla-100 σε διαφορετικούς πληθυσμούς

ΣΔΤ2

EDITION 1

N=807

BB

Βασική ινσουλίνη (≥42 U/ημέρα)
συν γευματική ινσουλίνη
(ανάλογο ταχείας δράσης)

EDITION 2

N=811

BOT

Βασική ινσουλίνη (≥42 U/ημέρα)
συν OAD (εκτός SU)

EDITION 3

N=878

BOT

Βασική ινσουλίνη συν OAD (εκτός
SU) ή/και αγωνιστές του
υποδοχέα GLP-1

EDITION JP 2

N=241

BOT

Βασική ινσουλίνη συν OAD
Ιάπωνες ασθενείς

ΣΔΤ1

EDITION 4

N=549

BB

Βασική ινσουλίνη συν γευματική
ινσουλίνη (ανάλογο ταχείας
δράσης)

EDITION JP 1

N=243

BB

Βασική ινσουλίνη συν γευματική
ινσουλίνη (ανάλογο ταχείας
δράσης) σε Ιάπωνες ασθενείς

Το σύνολο των μελετών ήταν φάσης 3, ηλικία συμμετεχόντων ≥18 ετών, αναλογία τυχαιοποίησης 1:1

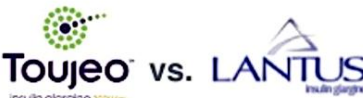

BB=βασική-bolus θεραπεία, BOT=μόνο βασική θεραπεία, GLP-1=αγωνιστής του υποδοχέα του GLP-1, OAD=από του στόματος αντιδιαβητικά δισκία, SU=σουλφονουλουρία, ΣΔΤ1=σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, ΣΔΤ2=σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Riddle MC et al. *Diabetes Care*. 2014;37:2755-62; Yki-Järvinen H et al. *Diabetes Care*. 2014;37:3235-43;

Bolli GB et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:386-94; Home PD et al. *Diabetes Care*. 2015 Jun 17. pii: dc150249. [Epub ahead of print];

Terauchi Y et al. Poster presentation at EASD 2014; Abstract 976; Matsuhisa M et al. Poster presentation at EASD 2014; Abstract 975

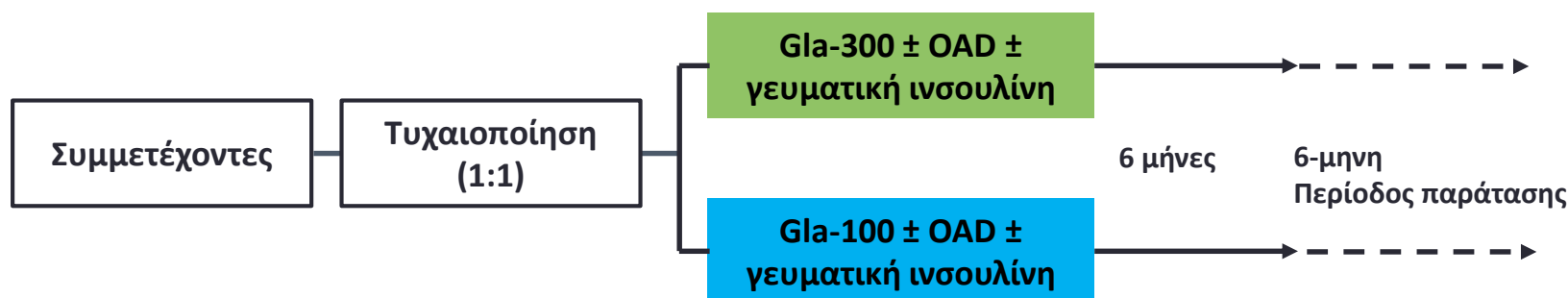
Όλες οι μελέτες του προγράμματος φάσης III επέτυχαν το πρωτογενές τελικό τους σημείο.



	Population	Primary Endpoint Non inferiority (Change in A1c)
EDITION 1	T2DM on basal and mealtime insulin + OADs	✓
EDITION 2	T2DM on basal insulin + OADs	✓
EDITION 3	T2DM insulin-naïve + OADs	✓
EDITION 4	T1DM on basal and mealtime insulin	✓

Ο σχεδιασμός των μελετών EDITION ήταν σταθερός σε όλο το πρόγραμμα

- Πολυκεντρικές, ανοιχτής επισήμανσης, παράλληλων ομάδων μελέτες με τυχαιοποίηση 1:1
- Το πρόγραμμα EDITION βασίστηκε σε παρόμοιο σχεδιασμό για όλες τις μελέτες προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα
- Φάρμακο σύγκρισης: Gla-100



Η μη-κατωτερότητα έναντι της Gla-100 ως προς τη μείωση της HbA_{1c} στους 6 μήνες ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σε όλες τις μελέτες

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΣΔΤ2

- Μελέτες ΣΔΤ2: EDITION 1, 2 & 3
- Μετα-ανάλυση σε επίπεδο ασθενούς του προγράμματος EDITION στο ΣΔΤ2*

*Εκ των υστέρων ανάλυση με συγκεντρωτικά δεδομένα από τις 3 διεθνείς μελέτες που διεξήχθησαν σε συμμετέχοντες με ΣΔΤ2: EDITION 1, EDITION 2 και EDITION 3

Riddle MC et al. Diabetes Care. 2014;37:2755-62; Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care. 2014;37:3235-43;
Bolli GB et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:386-94; Ritzel R et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Apr 30. doi: 10.1111/dom.12485 [Εpub προ δημοσίευσης]

Χαρακτηριστικά των ασθενών με ΣΔΤ2 που τυχαιοποιήθηκαν στις μελέτες EDITION 1-2-3

- 2496 ασθενείς με διαφορετικό ιστορικό θεραπείας: BB, BOT και πρωτοθεραπευόμενοι με ινσουλίνη

Περιγραφή της μελέτης και θεραπεία	EDITION 1		EDITION 2		EDITION 3		POOLED ANALYSIS	
	Gla-300 έναντι Gla-100 (+γευματική ινσουλίνη+Met)		Gla-300 έναντι Gla-100 (+Met+OAD*)		Gla-300 έναντι Gla-100 (+Met+OAD [†])		N/A	
Αριθμός συμμετεχόντων								
Gla-300	404		404		439		1247	
Gla-100	403		407		439		1249	
Θεραπεία μείωσης της γλυκόζης κατά το screening	Βασική + γευματική ινσουλίνη + OAD		Βασική ινσουλίνη + OAD		Πρωτοθεραπευόμενοι με ινσουλίνη + OAD		N/A	
Κριτήρια ένταξης								
Δόση ινσουλίνης	≥42 U		≥42 U		7–11%		N/A	
HbA _{1c}	7–10%		7–10%		≥18			
Ηλικία (έτη)	≥18		≥18		≥18			
Μέση τιμή κατά την έναρξη	Gla-300	Gla-100	Gla-300	Gla-100	Gla-300	Gla-100	Gla-300	Gla-100
ΔΜΣ, kg/m ²	36,6	36,6	34,8	34,8	32,8	33,2	34,7	34,8
Ηλικία (έτη)	60,1	59,8	57,9	58,5	58,2	57,2	58,7	58,5
Διάρκεια του διαβήτη, έτη	15,6	16,1	12,7	12,5	10,1	9,6	12,7	12,6
HbA _{1c} , %	8,15	8,16	8,26	8,22	8,51	8,57	8,31	8,32

*Η χρήση SU απαγορευόταν για 2 μήνες πριν από το screening και κατά τη διάρκεια της μελέτης

[†]Εκτός από τις SU, οι γλινίδες και άλλα OAD, δεν επιτρεπόταν να χρησιμοποιηθούν μαζί με ινσουλίνη, ΔΜΣ=δείκτης μάζας σώματος, Met=μετφορμίνη, N/A=δεν ισχύει

Τιτλοποίηση βασικής ινσουλίνης στις μελέτες EDITION 1, 2 και 3

Gla-300 ή Gla-100 χορηγούνταν πάντα το βράδυ στις μελέτες ΣΔΤ2

Η μέση τιμή SMPG νηστείας κατά την αυτομέτρηση της γλυκόζης στο πλάσμα από τις τελευταίες 3 ημέρες κυμαινόταν ως εξής:	Προσαρμογές δόσης Gla-300 ή Gla-100, U/day
≥140 mg/dL	+6
>100 και <140 mg/dL	+3
Γλυκαιμικός στόχος: 80–100 mg/dL	Καμία μεταβολή
<80 mg/dL	-3 ή στη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή

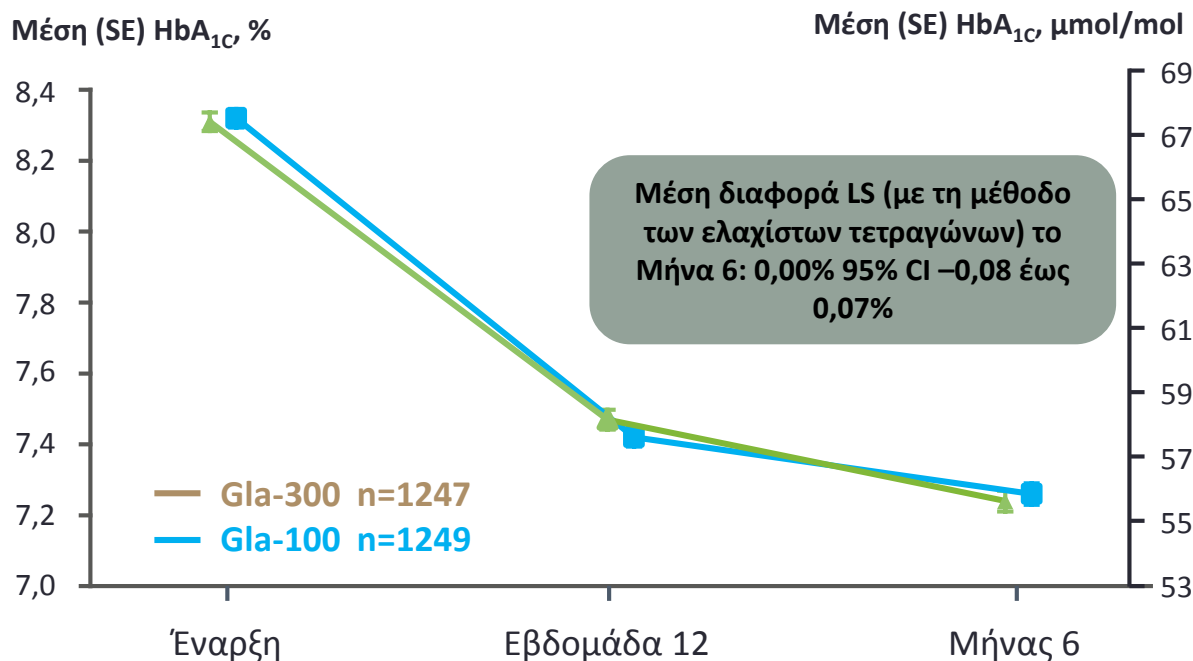
- Η δόση έναρξης των Gla-300 και Gla-100 ήταν 0,2 U/kg στους πρωτοθεραπευόμενους με ινσουλίνη ασθενείς
- Στην EDITION 1 και 2, η αρχική δόση των Gla-300 ή Gla-100, για τους συμμετέχοντες που χρησιμοποιούσαν στο παρελθόν Gla-100 ή άπαξ ημερησίως NPH, ήταν η δόση βασικής ινσουλίνης που χρησιμοποιήθηκε τις 3 ημέρες πριν από την τυχαιοποίηση, ενώ για εκείνους που ελάμβαναν προηγουμένως NPH συχνότερα από μία φορά την ημέρα, η νέα ημερήσια δόση της βασικής ινσουλίνης μειώθηκε κατά ~20%
- **Η προσαρμογή της δόσης εκτελείτο γενικά μία φορά την εβδομάδα, αλλά όχι συχνότερα από κάθε 3 έως 4 ημέρες**

SMPG, αυτο-μετρούμενη γλυκόζη στο πλάσμα

Riddle MC et al. Diabetes Care. 2014;37:2755-62; Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care. 2014;37:3235-43;
Bolli GB et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:386-94

Παρόμοιες μειώσεις HbA_{1c} έναντι Gla-100 σε όλες τις μελέτες του ΣΔΤ2

Συγκεντρωτική ανάλυση για το πρόγραμμα
EDITION 1-2-3 T2DM



Στοιχεία μελετών EDITION για κάθε ασθενή:

EDITION 1

Διαφορά: 0,00%
95% CI -0,11 έως 0,11%

EDITION 2

Διαφορά: -0,01%
95% CI -0,14 έως 0,12%

EDITION 3

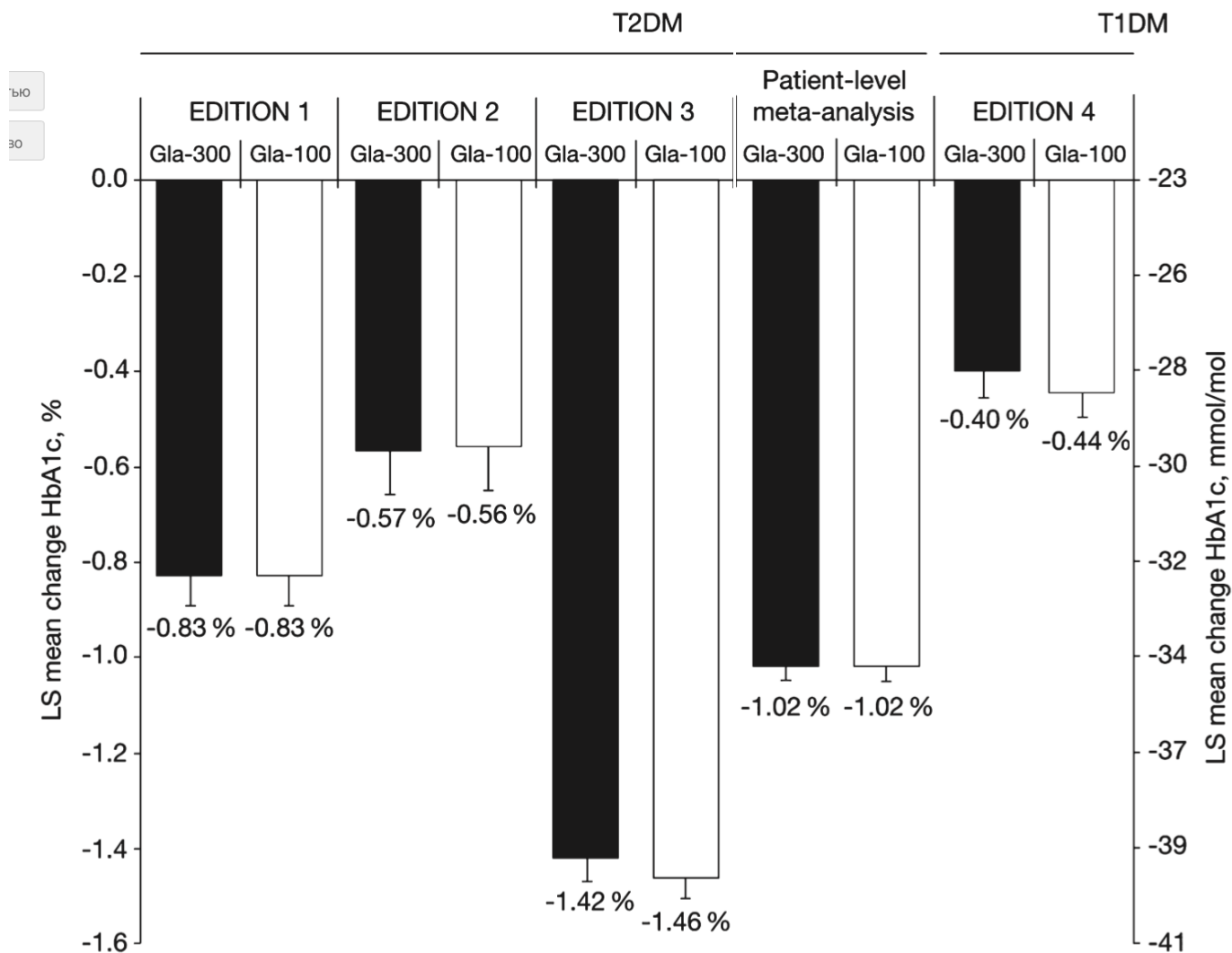
Διαφορά: 0,04%
95% CI -0,09 έως 0,17%

Η βελτίωση της HbA_{1c} δεν επηρεάστηκε από το φύλο, την ηλικία, τη διάρκεια του διαβήτη (<10 έτη και ≥10 έτη), η HbA_{1c} κατά την έναρξη (<8% ή ≥8%) ή τον αρχικό ΔΜΣ

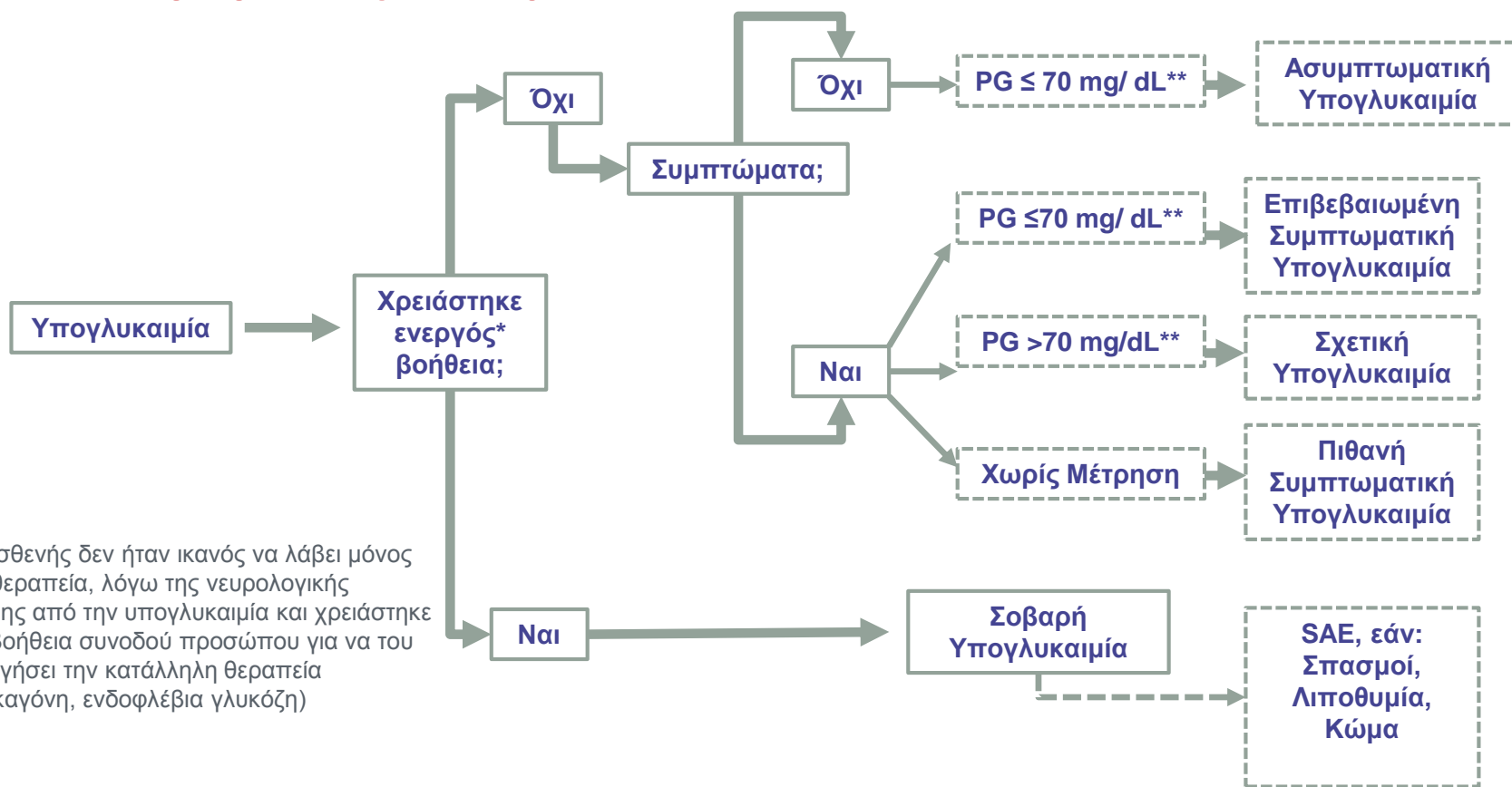
Ritzel R et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Apr 30. doi: 10.1111/dom.12485 [Epub προ δημοσίευσης]; Riddle MC et al. Diabetes Care. 2014;37:2755-62; Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care. 2014;37:3235-43; Bolli GB et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:386-94; ΠΧΠ Gla-300. Διαθέσιμη στην ιστοσελίδα: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000309/WC500047935.pdf. Accessed June 2015

Τροποποιημένος πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία (mITT), LS=ελαχίστων τετραγώνων

Αποτελεσματικότητα U-300



Κατάταξη της Υπογλυκαιμίας



*Ο ασθενής δεν ήταν ικανός να λάβει μόνος του θεραπεία, λόγω της νευρολογικής βλάβης από την υπογλυκαιμία και χρειάστηκε την βοήθεια συνοδού προσώπου για να του χορηγήσει την κατάλληλη θεραπεία (γλυκαγόνη, ενδοφλέβια γλυκόζη)

- Επιβεβαιωμένη ή σοβαρή Υπογλυκαιμία: Επιβεβαιωμένη με μέτρηση συμπτωματική ή ασυμπτωματική και $PG \leq 70$ mg/dL (≤ 3.9 mmol/L) or < 54 mg/dL (< 3.0 mmol/L) μαζί με την σοβαρή υπογλυκαιμία
- Νυχτερινή Υπογλυκαιμία: οποιαδήποτε υπογλυκαιμία με τους ως άνω ορισμούς που συνέβη μεταξύ 00:00 και 05:59 .

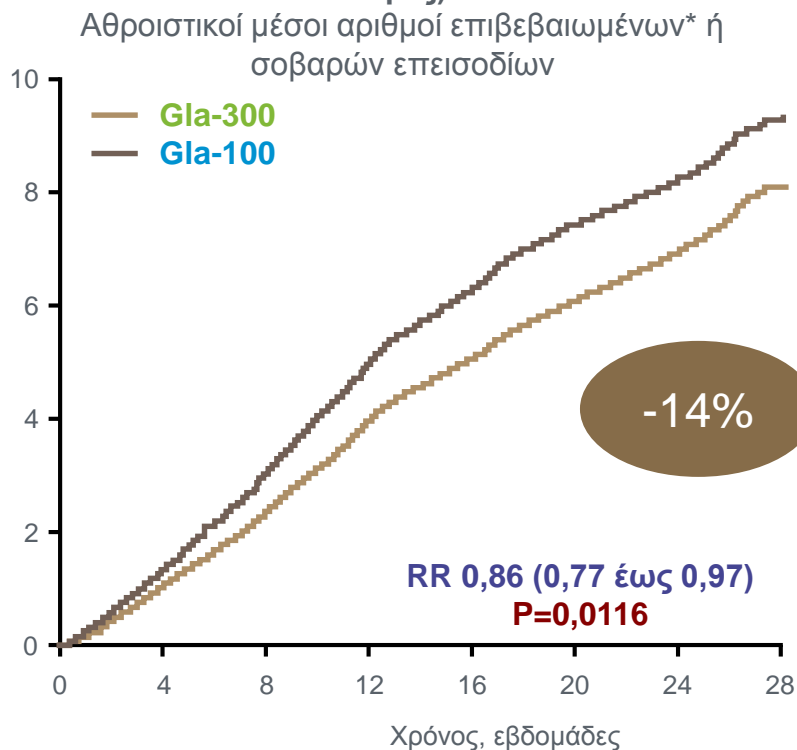
**Αναλύθηκε ακόμη και με το όριο $PG < 54$ mg/dL

PG, plasma glucose; SAE, σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια

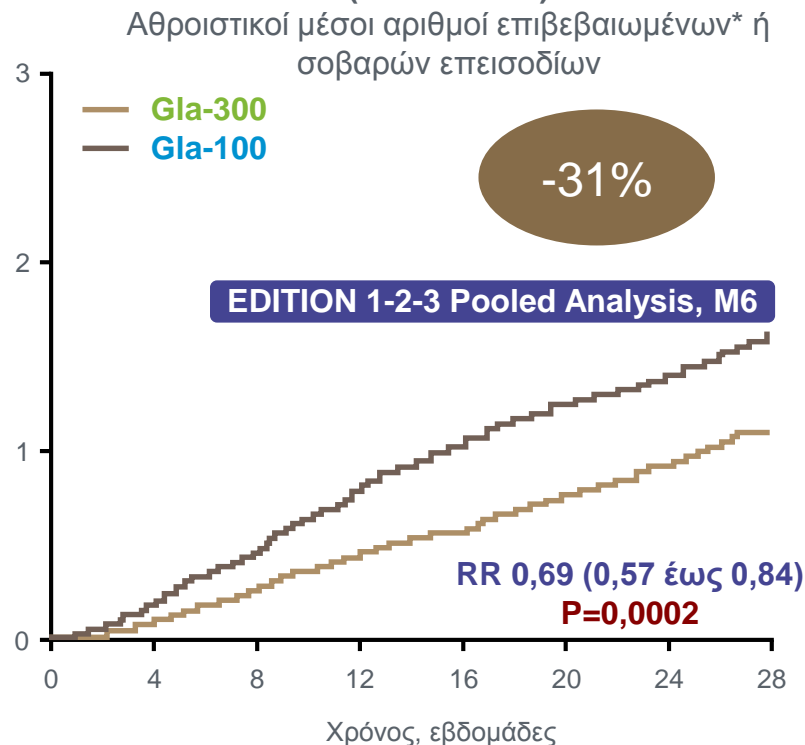
Data on file, EDITION 1 and 2 Amended Statistical Analysis Plan pg 80; EDITION 1 CSR, pg 37, 38

Λιγότερα επεισόδια επιβεβαιωμένης ή σοβαρής υπογλυκαιμίας με Gla-300 vs Gla-100 σε οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας (24 ώρες) και τη νύχτα : Έναρξη μελέτης έως 8^η εβδομάδα.

Υπογλυκαιμία οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας (24 ώρες)

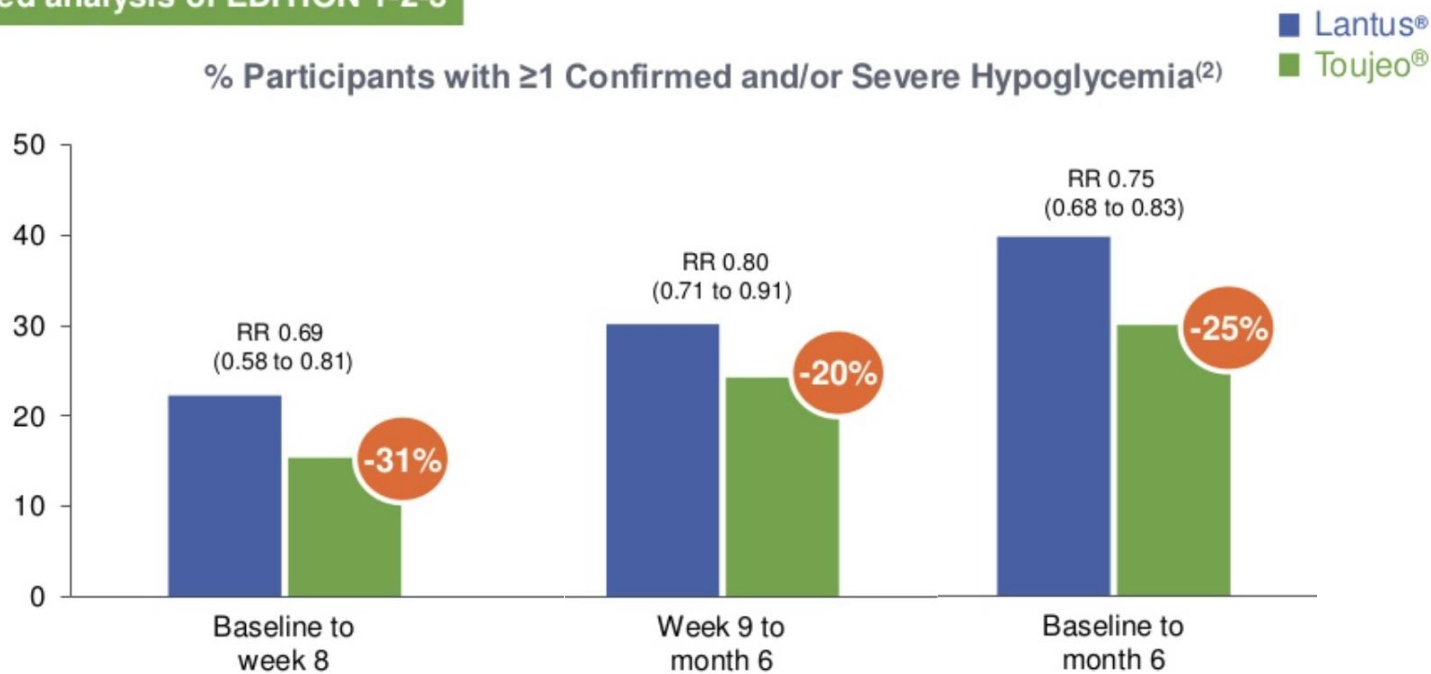


Επιβεβαιωμένη ή σοβαρή νυχτερινή υπογλυκαιμία (00:00–05:59)



Νυκτερινή υπογλυκαιμία + επιβεβαιωμένη <70 mg% υπογλυκαιμία

Pooled analysis of EDITION 1-2-3



Έναρξη έως εβδομάδα 8

EDITION 1	0,78 (0,68 έως 0,89)
EDITION 2	0,71 (0,58 έως 0,86)
EDITION 3	0,76 (0,59 έως 0,99)

Εβδομάδα 9 έως το Μήνα 6

Κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο

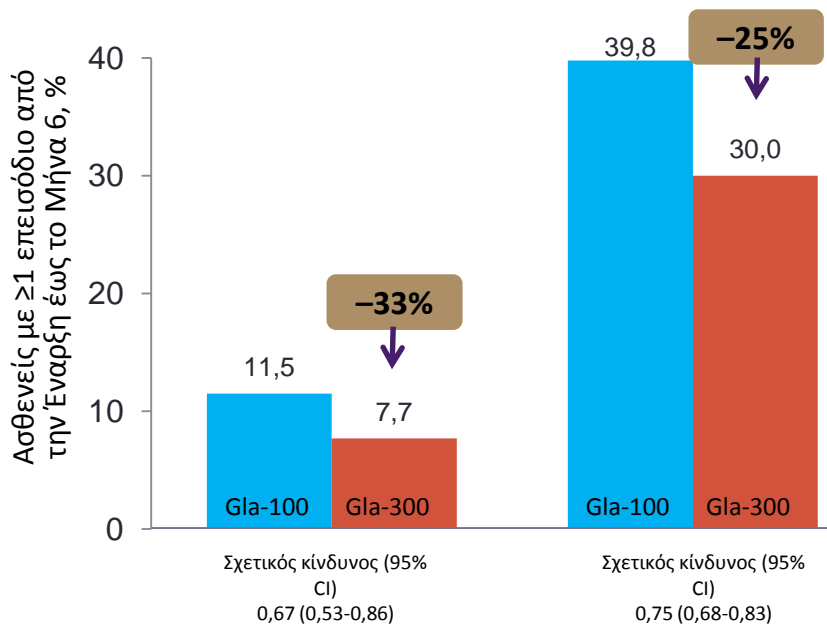
EDITION 1	0,79 (0,67 έως 0,93)
EDITION 2	0,77 (0,61 έως 0,99)
EDITION 3	0,89 (0,66 έως 1,20)

Gla-300 έναντι Gla-100 στο ΣΔΤ2

Μειώνει το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν νυκτερινή υπογλυκαιμία

Συγκεντρωτική ανάλυση στο ΣΔΤ2^{1,2}

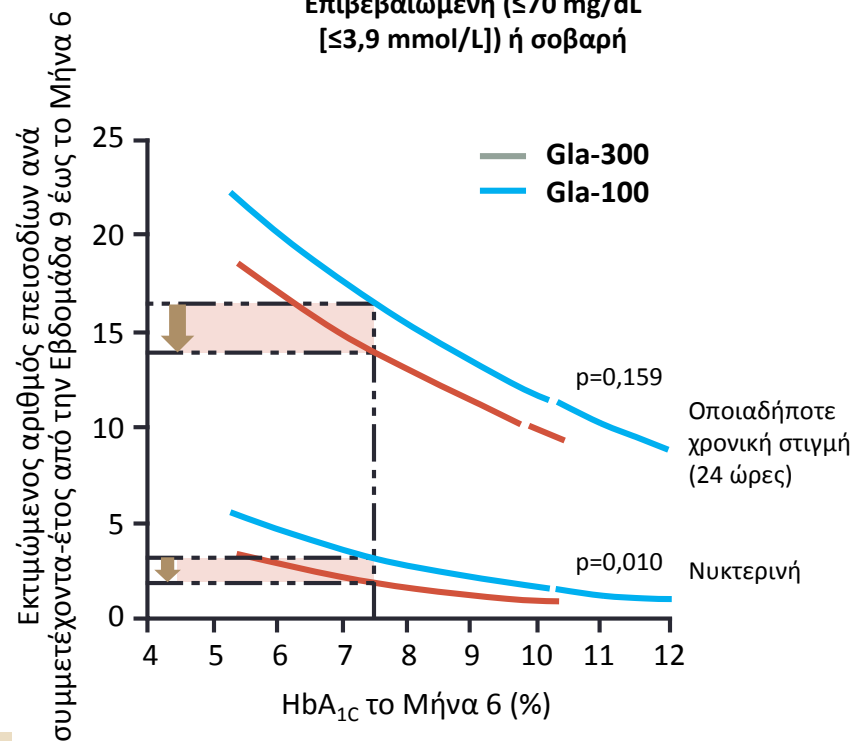
Νυκτερινή τεκμηριωμένη (≤54 mg/dL) Νυκτερινή επιβεβαιωμένη (≤70 mg/dL) ή σοβαρή



Καλύτερο αποτέλεσμα μεταξύ HbA_{1c} και υπογλυκαιμίας:
Χαμηλότερος κίνδυνος νυκτερινής υπογλυκαιμίας σε όλα τα επίπεδα HbA_{1c}

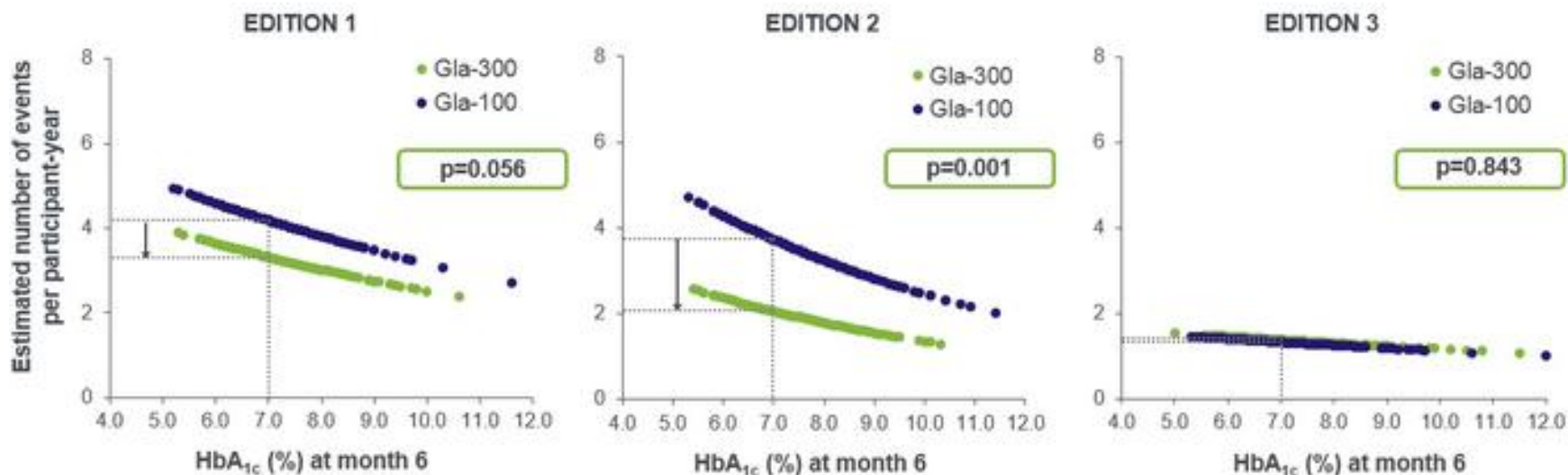
EDITION 2 στο ΣΔΤ2³

Επιβεβαιωμένη (≤70 mg/dL [≤3,9 mmol/L]) ή σοβαρή



1. Ritzel R et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Apr 30. doi: 10.1111/dom.12485 [Εrub προ δημοσίευσης]; 2. Data on file, Meta-analysis T2DM_pack_2014-05-28.doc, pg 10; 3. Προσαρμογή από Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care. 2014;37:3235-43

Σχέση υπογλυκαιμιών με HbA_{1c} : λιγότερες υπογλυκαιμίες με την U-300



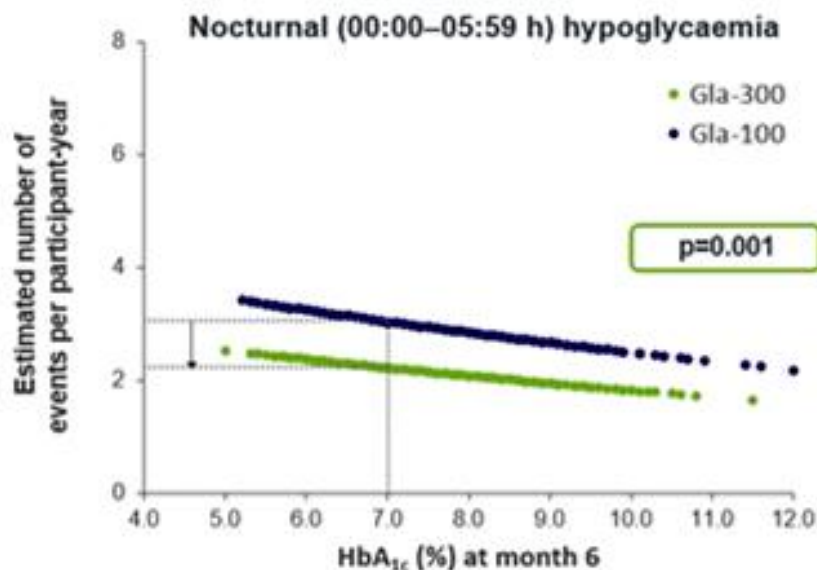
EDITION 1: Basal + mealtime insulin ± metformin

EDITION 2: Basal insulin + non-insulin antihyperglycaemic agents

EDITION 3: Insulin naïve + non-insulin antihyperglycaemic agents

Grey dotted lines demonstrate the between-treatment difference in estimated number of events per participant-year when HbA_{1c} is 7.0 % at month 6. P-values are for the between-curve differences.

EDITION 1,2 ,3 : Μικρότερη συχνότητα νυκτερινών υπογλυκαιμιών με την U-300 ανεξάρτητα με την HbA_{1c} (%)



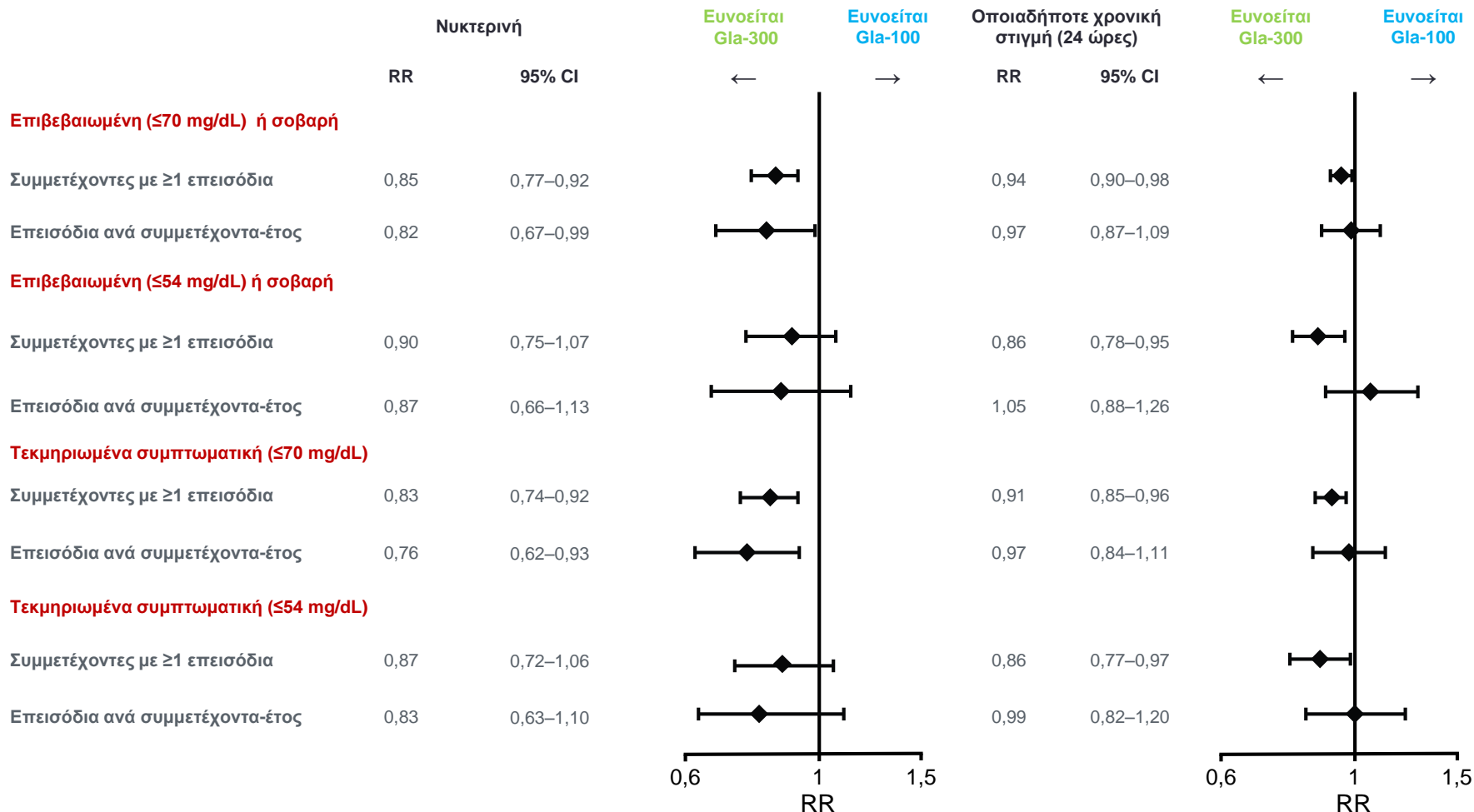
EDITION 1, 2, and 3

- Lower rate of confirmed (≤ 3.9 mmol/l [≤ 70 mg/dl]) or severe hypoglycaemia at night (00:00–05:59 h) with **Gla-300** vs **Gla-100**, regardless of HbA_{1c} (%) at month 6

Data presented are pooled for **EDITION 1, 2 and 3**. Grey dotted lines demonstrate the between-treatment difference in estimated number of events per participant-year when HbA_{1c} is 7.0 % at month 6. P-values are for the between-curve differences.

Λιγότερη νυκτερινή υπογλυκαιμία με Gla-300 έναντι Gla-100

Συγκεντρωτική ανάλυση για το πρόγραμμα EDITION 1-2-3 στο ΣΔΤ2 στο 1 έτος

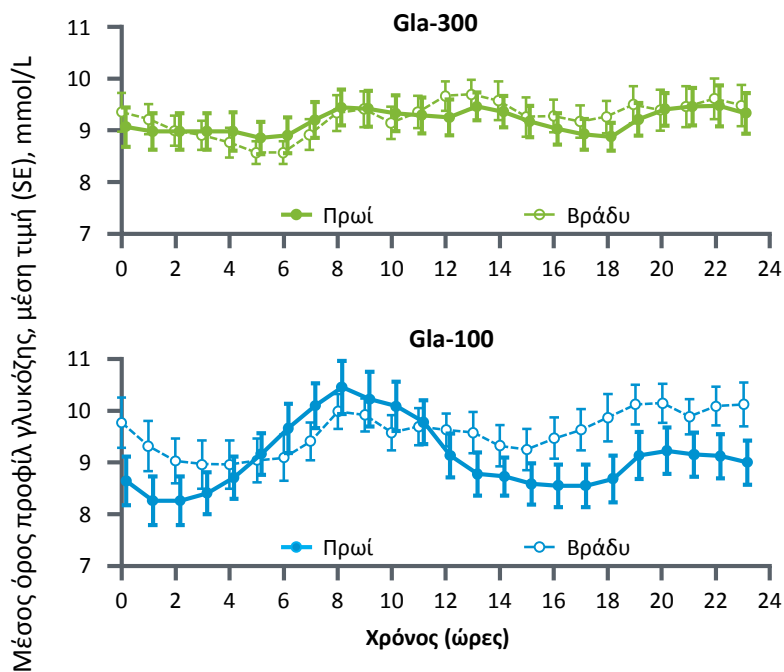


Πληθυσμός ασφαλείας, RR=σχετικός κίνδυνος για τους συμμετέχοντες με ≥1 επεισόδια, αναλογία ποσοστών για τα επεισόδια ανά έτος συμμετέχοντα

Προσαρμογή από Ritzel R et al. Poster presentation at ADA 2015; Abstract 1030-P

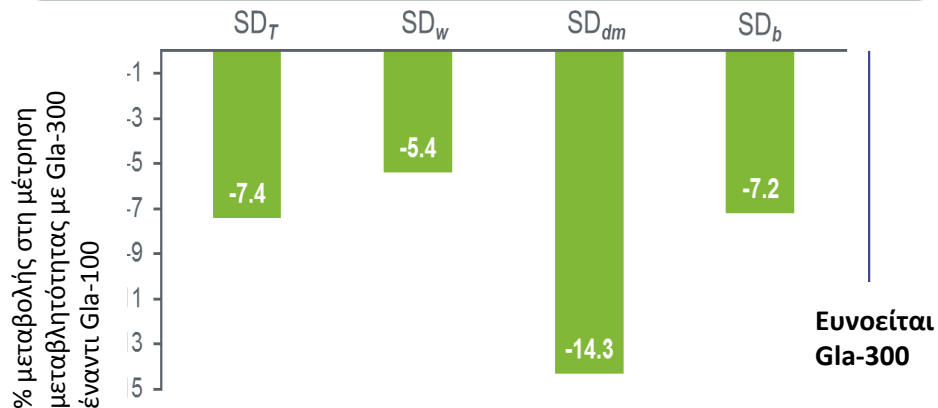
Πιο σταθερό προφίλ γλυκόζης με Gla-300 έναντι Gla-100 Μελέτη συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης (CGM) στο ΣΔΤ1

Πιο σταθερά προφίλ γλυκόζης με τη Gla-300 συγκριτικά με τη Gla-100, ανεξάρτητα από την ώρα έγχυσης (πρωί ή βράδυ)



Μέσος όρος προφίλ γλυκόζης 24ώρου κατά τη διάρκεια των τελευταίων 2 εβδομάδων κάθε περιόδου θεραπείας (πληθυσμός συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης, περίοδος συγκεντρωτικών δεδομένων A + B)

Όλες οι μετρήσεις για τη μεταβλητότητα της γλυκόζης σε κάθε ασθενή, εντός και μεταξύ των ημερών, ήταν αριθμητικά χαμηλότερες για τους συμμετέχοντες που ελάμβαναν Gla-300 έναντι Gla-100

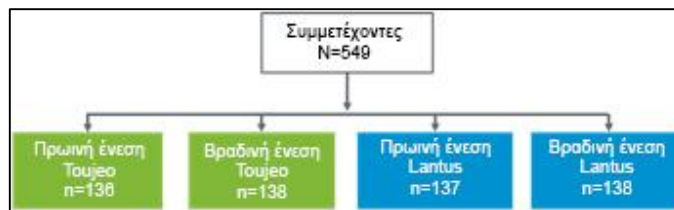


Απόλυτες τιμές, μέση τιμή (SE) (mg/dL)	SD_7 , Συνολική μεταβλητότητα τυπικής απόκλισης	SD_w , Μεταβλητότητα εντός μιας ημέρας	SD_{dm} , Μεταβλητότητα μεταξύ των ημερήσιων μέσων τιμών	SD_b , Μεταβλητότητα μεταξύ ημερών (για την ίδια ώρα της ημέρας)
Gla-100	76,1 (2,7)	61,4 (1,8)	41,4 (2,5)	71,3 (2,9)
Gla-300	70,5 (2,4)	58,1 (2,1)	35,5 (1,7)	66,2 (2,3)
Τιμή P	0,1259	0,2286	0,052	0,1568

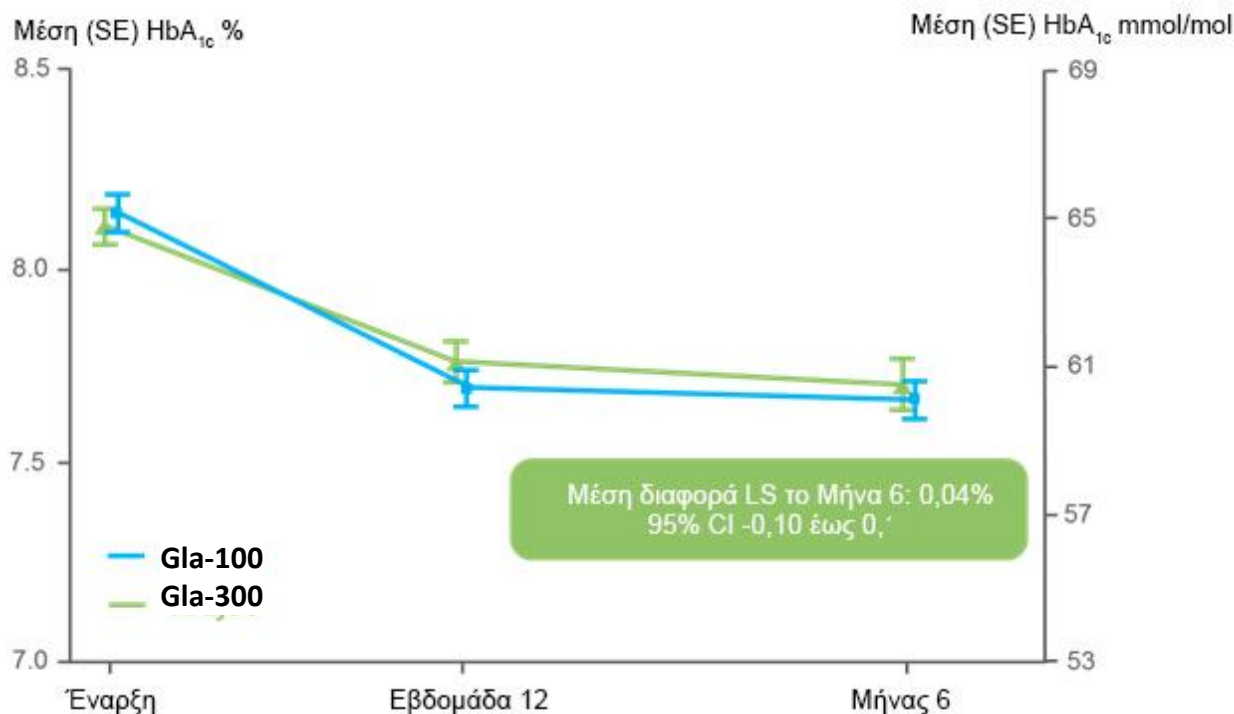
Διασταυρούμενη μελέτη CGM, παράλληλων ομάδων, φάσης 2 με έγχυση Gla-300 έναντι Gla-100 είτε το πρωί είτε το βράδυ σε 59 ασθενείς με ΣΔΤ1

Gla-300: Παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη Gla-100 στη μείωση της HbA1C στο ΣΔΤ1

EDITION 4



Τα στοιχεία παρουσιάζονται για τις ομάδες πρωινής και βραδινής ένεσης σε συνδυασμό



Παρατηρήθηκαν συγκρίσιμες μειώσεις HbA_{1c} ανεξάρτητα από την ώρα ένεσης (πρωί ή απόγευμα)

Πληθυσμός mITT για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (Gla-300: n=273, Gla-100: n=273)
Η άπαξ ημερησίως δόση της ινσουλίνης τιτλοποιήθηκε για FPG 80–130 mg/dL (4,4–7,2 mmol/L)

Gla-300: Συγκρίσιμη επίπτωση επιβεβαιωμένης ή σοβαρής υπογλυκαιμίας έναντι Gla-100 Λιγότερη νυκτερινή υπογλυκαιμία με Gla-300 κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων

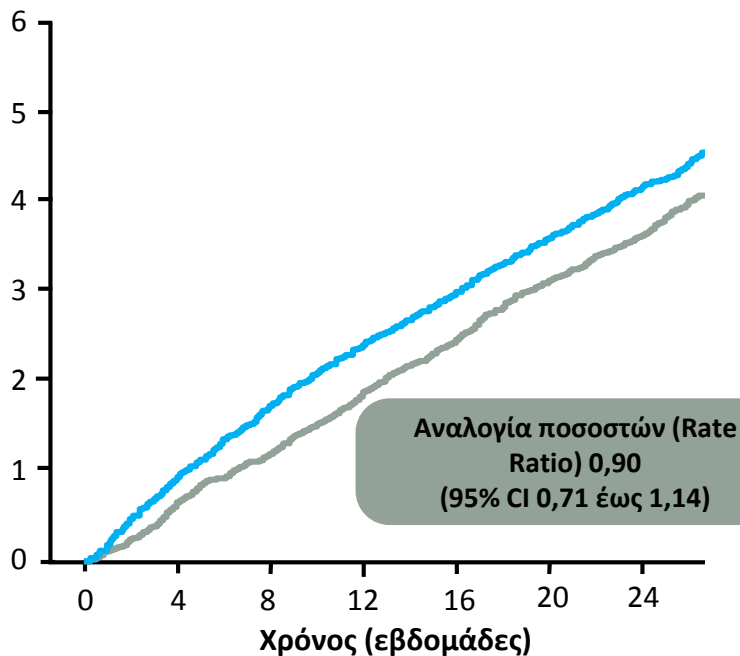
EDITION 4

Νυκτερινή υπογλυκαιμία (00:00–05:59)

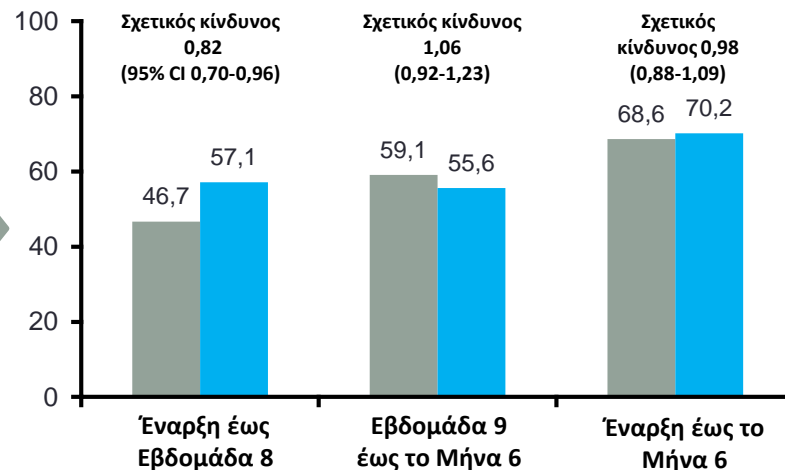
Συνολικός μέσος αριθμός επιβεβαιωμένων (≤ 70 mg/dL) ή σοβαρών επεισοδίων

Gla-300

Gla-100



Συμμετέχοντες με ≥ 1 επιβεβαιωμένα (≤ 70 mg/dL) ή σοβαρά επεισόδια (%)



Χαμηλότερος κίνδυνος νυκτερινής υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων και παρόμοιο αποτέλεσμα από την Έναρξη έως το Μήνα 6

Η EDITION 4 δεν είχε σχεδιαστεί ούτε είχε την ισχύ για τον έλεγχο της διαφοράς ως προς τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας μεταξύ Gla-300 και Gla-100 ως προκαθορισμένο καταληκτικό σημείο

Δεδομένα για τις ομάδες πρωινής και βραδινής ένεσης σε συνδυασμό πληθυσμός ασφαλείας

Δόση βασικής ινσουλίνης το Μήνα 6 στο συνολικό Πρόγραμμα EDITION

Μέση ημερήσια δόση βασικής ινσουλίνης, U/kg	EDITION 1		EDITION 2		EDITION 3		EDITION 4	
	Gla-300	Gla-100	Gla-300	Gla-100	Gla-300	Gla-100	Gla-300	Gla-100
Στην Έναρξη	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19	0,32	0,32
Μήνας 6	0,98	0,88	0,93	0,85	0,62	0,53	0,47	0,40
Σχετική διαφορά για Gla-300 έναντι Gla-100,%	+11,55		+10,44		+16,58		+15,98	

- Η υψηλότερη τελική δόση με Gla-300 σε σύγκριση με τη Gla-100 συνάδει με τη χαμηλότερη 24ωρη έκθεση σε Gla-300 έναντι Gla-100 που παρατηρήθηκε υπό συνθήκες σταθερής κατάστασης στις ΦΚ και ΦΔ μελέτες
 - Αυτή η παρατήρηση υποδηλώνει μια χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα της Gla-300 λόγω αυξημένου χρόνου παραμονής στην υποδόρια αποθήκη, με αποτέλεσμα την επιπλέον έκθεση στις πεπτιδάσες ιστού.
- το οποίο δεν είχε επίδραση στο σωματικό βάρος, καθώς παρατηρήθηκε παρόμοια ή μικρότερη αύξηση σωματικού βάρους με Gla-300 έναντι Gla-100
- Ομοίως, η υψηλότερη δόση Gla-300 δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. υπογλυκαιμία) έναντι Gla-100

Data on file, E19_Insulin dose_Absolute and Relative differences_M12_2014-09-03.doc, pg 6, 12, 14, 22; Becker RH et al. Diabetes Care. 2015;38:637-43; Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care. 2014;37:3235-43; Riddle MC et al. Diabetes Care. 2014;37:2755-62; Bolli GB et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:386-94; Home PD et al. Diabetes Care. 2015 Jun 17. pii: dc150249. [Epub προ δημοσίευσης]

Πόσες μέρες από την 1^η ένεση είναι σταθερά τα επίπεδα της ινσουλίνης;

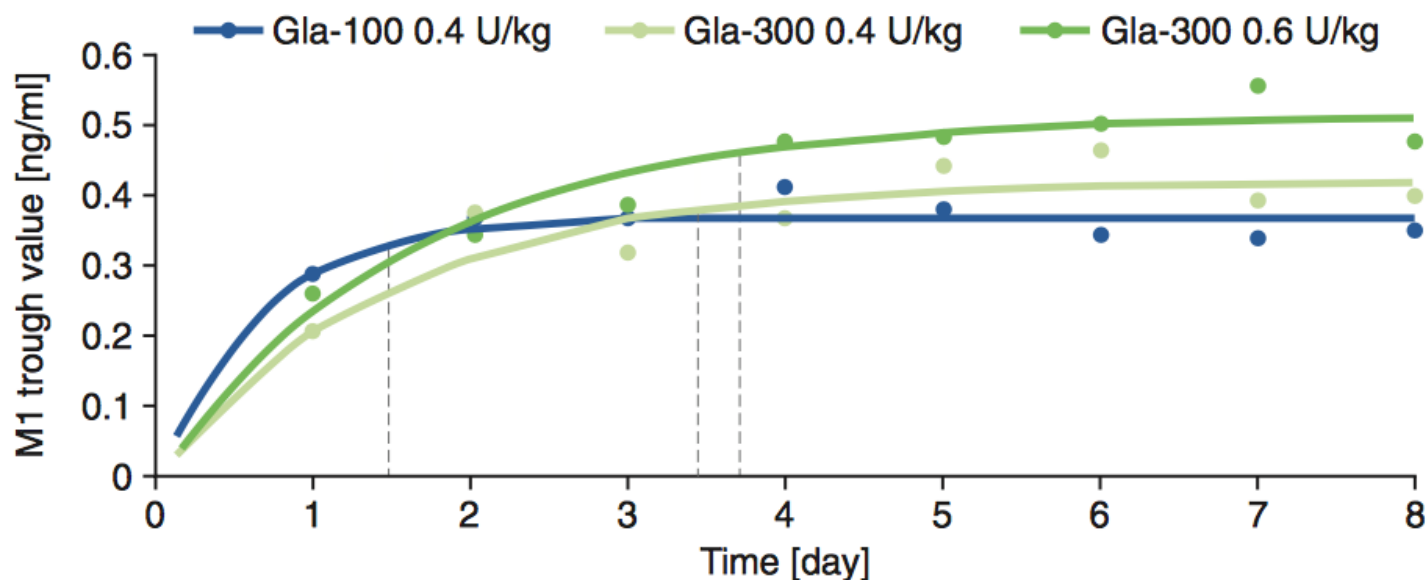


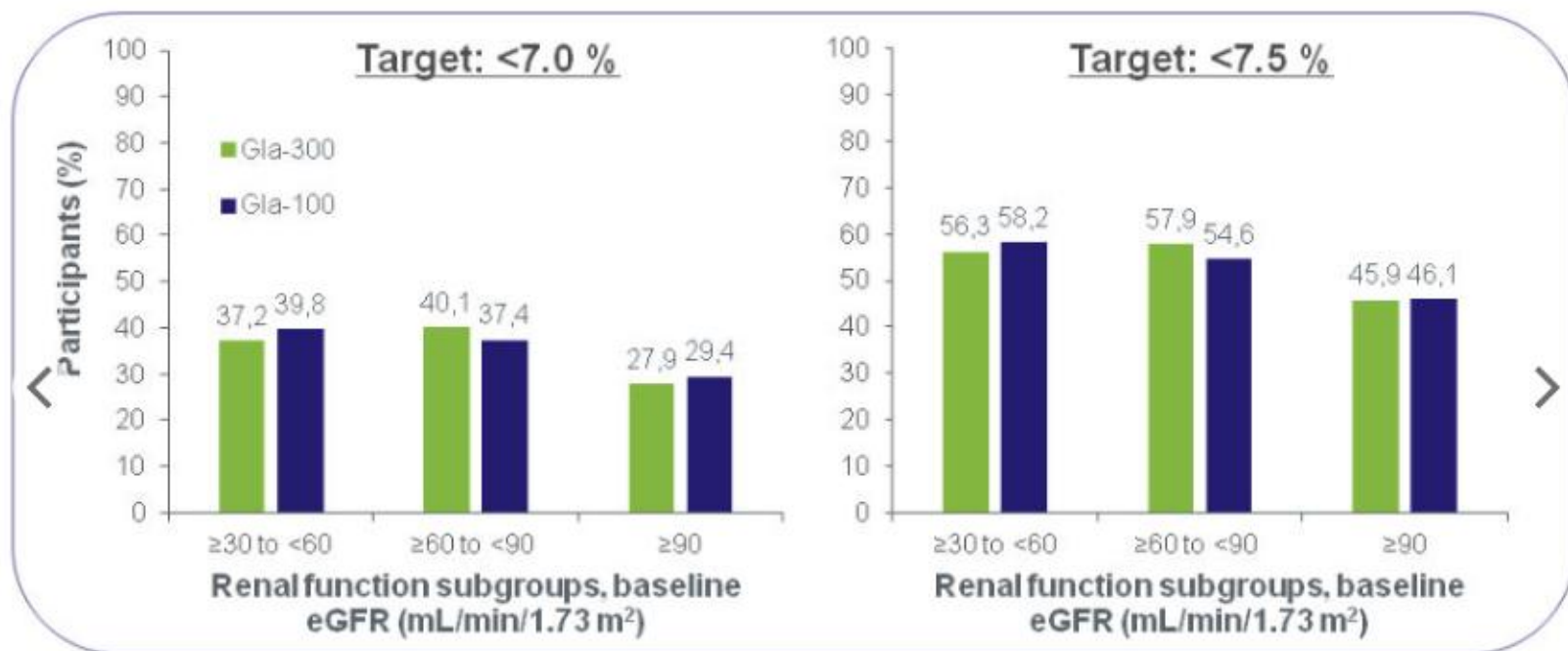
Figure 2. Median trough levels of M1 with an exponential regression of the data. Vertical dashed lines denote the time at which 90% of the plateau is achieved. For convenience, in this figure, the two Gla-100 reference groups are combined as a weighted average of the medians.

Δημογραφικά στοιχεία στην έναρξη ανάλογα με τα επίπεδα της νεφρικής νόσου.

	Renal function subgroups, baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)					
	≥30 to <60		≥60 to <90		≥90	
	Gla-300 (N=201)	Gla-100 (N=200)	Gla-300 (N=703)	Gla-100 (N=687)	Gla-300 (N=336)	Gla-100 (N=349)
Age, years	65.0 (7.9)	65.0 (7.6)	59.7 (7.9)	59.0 (8.4)	52.7 (9.3)	53.5 (10.0)
Gender, male, n (%)	105 (52.2)	96 (48.0)	381 (54.2)	373 (54.3)	167 (49.7)	175 (50.1)
BMI, kg/m ²	35.6 (7.0)	35.3 (6.4)	34.5 (6.8)	34.8 (6.0)	34.7 (7.2)	34.6 (7.2)
eGFR, mL/min/1.73 m ²	49.9 (7.3)	49.8 (7.5)	75.9 (8.4)	75.5 (8.4)	104.4 (12.4)	103.7 (12.3)
Duration of T2DM, years	15.7 (7.9)	15.7 (7.9)	12.8 (7.2)	12.7 (7.5)	10.7 (6.2)	10.6 (6.5)
Duration of basal insulin treatment, years [†]	5.7 (4.9)	6.0 (4.6)	5.5 (4.8)	5.4 (4.5)	4.3 (3.5)	4.1 (3.7)

Data are mean (SD) unless otherwise indicated. Pooled randomized population (EDITION 1, 2 and 3). [†]EDITION 1 and 2 only. BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; SD, standard deviation; T2DM, type 2 diabetes

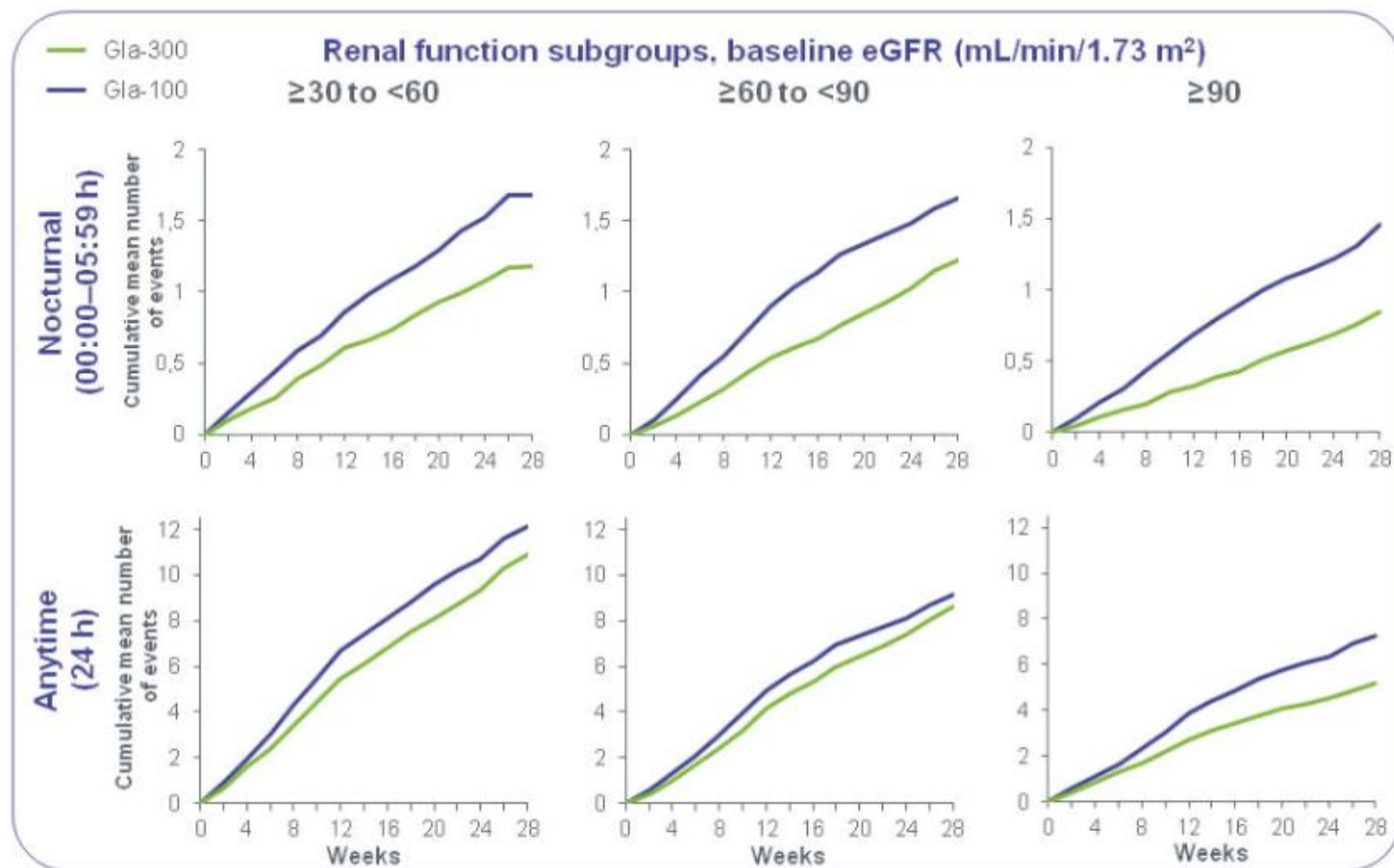
Επίτευξη γλυκαιμικών στόχων



	Gla-300	Gla-100	Gla-300	Gla-100	Gla-300	Gla-100
eGFR subgroup at baseline (mL/min/1.73 m ²)	≥30 to <60		≥60 to <90		≥90	
HbA _{1c} (%) at baseline, mean	8.20	8.10	8.22	8.31	8.53	8.44

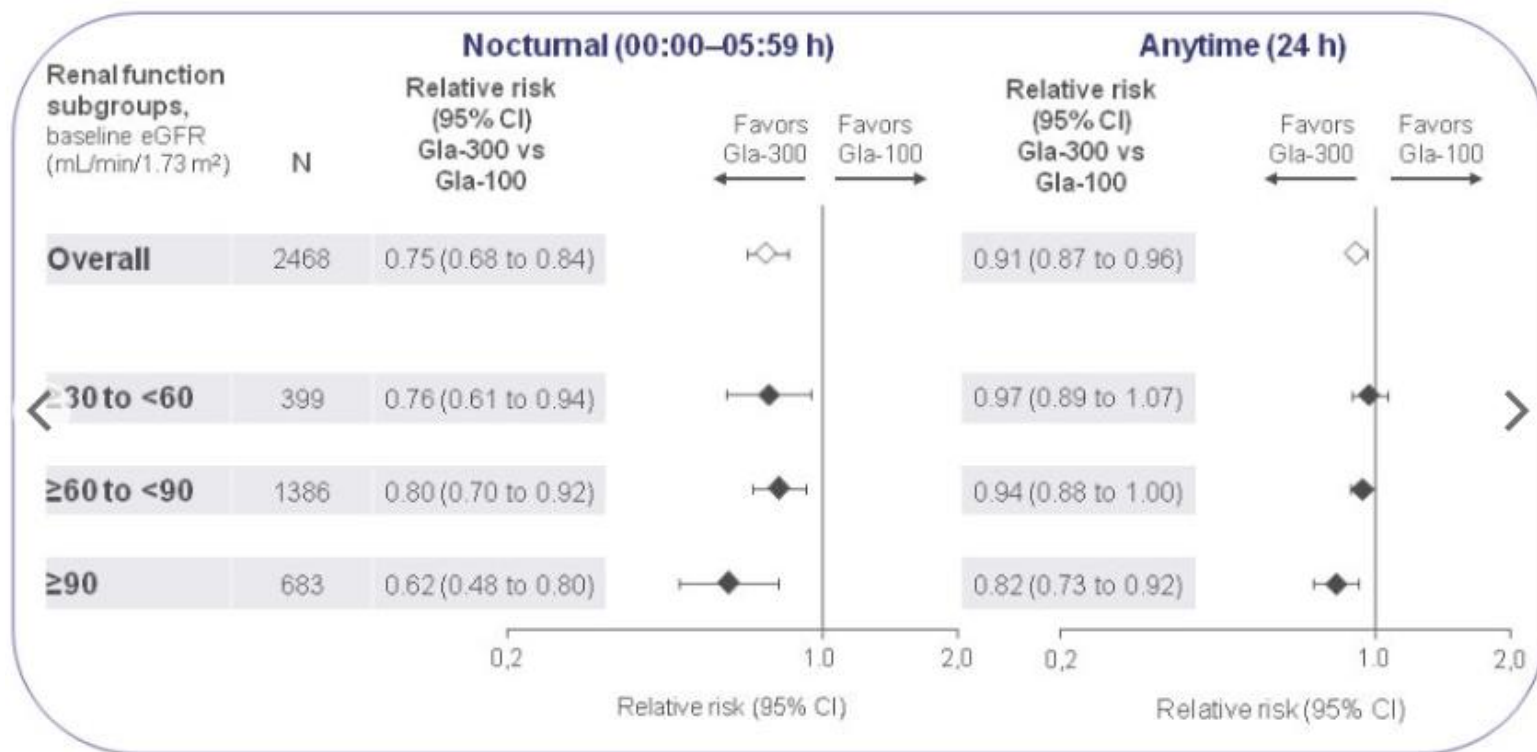
Pooled miTT population. eGFR, estimated glomerular filtration rate; miTT, modified intent-to-treat

Υπογλυκαιμίες U-300 vs U-100 σε άτομα με νεφρική νόσο. (σοβαρές ή τεκμηριωμένες <70 mg% νυκτερινές)



Pooled safety population. eGFR, estimated glomerular filtration rate

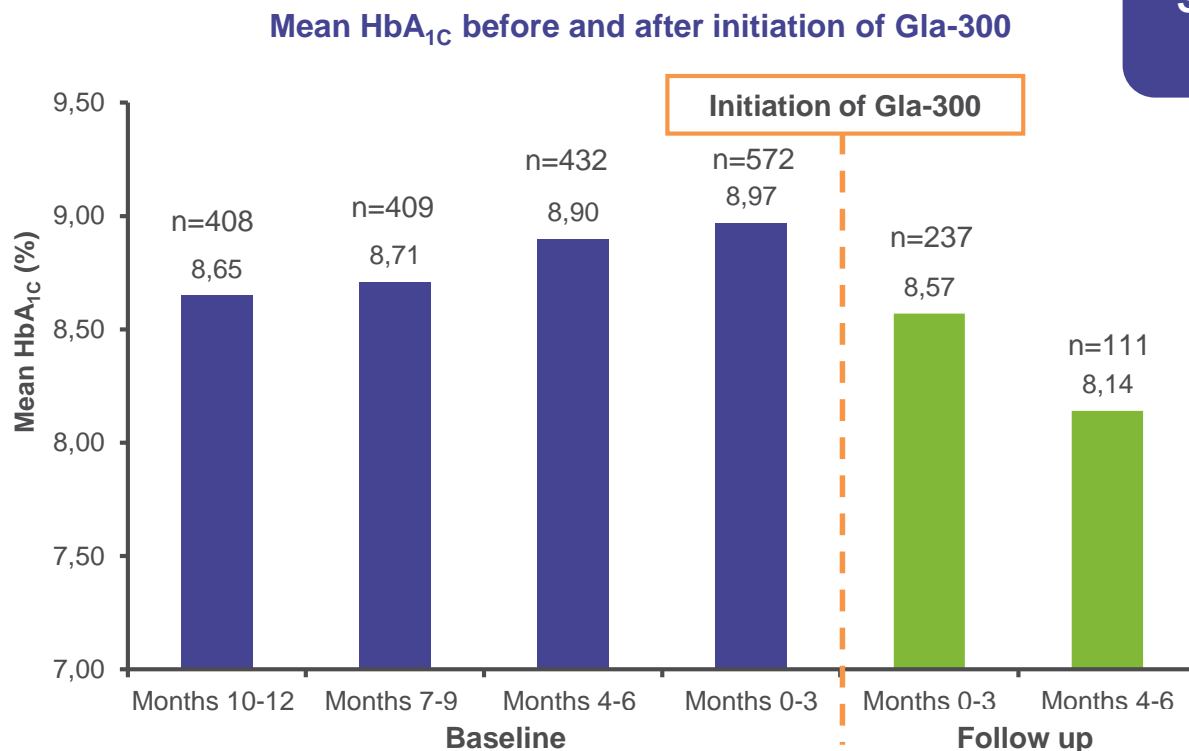
Υπογλυκαιμίες U-300 vs U-100 σε άτομα με νεφρική νόσο. (σοβαρές ή τεκμηριωμένες ≤ 70 mg% νυκτερινές)



- Risk of confirmed (≤ 70 mg/dL) or severe hypoglycemia was significantly lower for nocturnal (00:00–05:59 h) events and comparable or lower for anytime (24 h) events for Gla-300 vs Gla-100 across subgroups

Αλλαγή σε Gla-300 βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο

Real world:
Switch to Gla-300
T2DM



- **The reduction in HbA_{1c} levels was seen as early as the first 3 months following Gla-300 initiation**
- Among 267 US patients with HbA_{1c} measures at baseline and follow-up, the mean reduction in HbA_{1c} levels from baseline to follow-up (0–6 months) was 0.64% (8.97% vs 8.33%, respectively; 95% CI 0.45 to 0.84, p<0.0001)

CI, confidence interval; HbA_{1c}, glycated hemoglobin A_{1c}; T2DM, type 2 diabetes mellitus

Adapted from Ye F et al. Poster presentation at ADA 2016; Abstract 943-P. Available at: <https://ada.scientificposters.com/epsAbstractADA.cfm?id=4> (accessed 25 September 2016)

Τιμές βασικών ινσουλινών στην Κύπρο

ΟΝΟΜΑ	Τιμή ανά 1500 μονάδες (euro)	«Διόρθωση» με την παραδοχή ότι χρειάζεται 10% παραπάνω μονάδες
Lantus	68	68
Abasaglar	61	61
Tresiba	125	125
Toujeo	58	63,8

Gla-300: Σύνοψη

- Εξακολουθεί να υπάρχει ένας συμβιβασμός μεταξύ του κινδύνου υπογλυκαιμίας και του επιθυμητού γλυκαιμικού ελέγχου, με αντίκτυπο στην τιτλοποίηση, τη συμμόρφωση των ασθενών και το γλυκαιμικό έλεγχο^{1,2}

- Η Gla-300, σε σύγκριση με τη Gla-100, παρέχει:
 - Πιο παρατεταμένο ΦΚ/ΦΔ προφίλ με σταθερό έλεγχο γλυκόζης αίματος πέρα των 24 ωρών και χαμηλότερη μεταβλητότητα της γλυκόζης³⁻⁵
 - Συγκρίσιμη μείωση της HbA_{1C} στις (Treat to Target) τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες στο ΣΔΤ2 , όπως και στο ΣΔΤ1⁶⁻¹⁰
 - Χαμηλότερος κίνδυνος επιβεβαιωμένης ή σοβαρής υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της νύχτας και σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή, ακόμη και κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων (περίοδος τυτλοποίησης) στο ΣΔΤ2⁶⁻⁹
 - Η βελτίωση της HbA_{1C} και το όφελος ως προς την υπογλυκαιμία δεν επηρεάστηκαν από το φύλο, την ηλικία, τη διάρκεια του διαβήτη και το ΔΜΣ¹¹
 - Παρόμοιος κίνδυνος επιβεβαιωμένης ή σοβαρής υπογλυκαιμίας στο ΣΔΤ1¹⁰
 - Πιο σταθερά προφίλ γλυκόζης ανεξάρτητα από το χρονοδιάγραμμα των ενέσεων στο ΣΔΤ1⁵
 - Παρόμοια συνολική ασφάλεια και ανοχή^{6-8,10}
 - Ίδιος μεταβολισμός με εκείνον της Gla-100 (M1)¹², το οποίο υποστηρίζει τη μακροχρόνια καρδιαγγειακή ασφάλεια¹³
 - Βελτίωση της πέννας Toujeo SoloStar¹⁴

1. Åhrén B. Vasc Health Risk Man. 2013;9:155-163; 2 Peyrot M et al. Diabetes Med 2012;29:682-689; 3. Becker RH et al. Diabetes Care. 2015;38:637-43; 4. Becker RH et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:261-7
5. Bergenstal RM et al. Poster presentation at EASD 2014; Abstract 949; 6. Riddle MC et al. Diabetes Care. 2014;37:2755-62; 7. Yki-Järvinen H et al. Diabetes Care. 2014;37:3235-43
8. Bolli GB et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:386-94; 9. Ritzel R et al. Diabetes Obes Metab. 2015 Apr 30. doi 10.1111/dom.12485 [Epub ahead of print]; 10. Home PD et al. Diabetes Care. 2015 Jun 17. pii: dc150249. [Epub ahead of print];
11. ΠΧΠ Gla-300. Διαθέσιμη στην ιστοσελίδα: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000309/WC500047935.pdf. Accessed June 2015;
12. Steinstaesser A et al. Diabetes Obes Metab. 2014;16:873-6; 13. ORIGIN Trial Investigators. N Engl J Med. 2012;367:319-28, 14. Pohlmeier H. et al., Diabetes 2015 64 SUPPL. 1(A269-A270)


Toujeo® SoloStar®
insulin glargine injection 300 Units/mL



Less injection force^{4,a}

450 Units
of insulin in every pen
(vs 300 for Lantus®)^{2,3}

1:1
unit conversion
from Lantus®¹

5-second
hold time
(vs 10 seconds
for Lantus®)^{2,3}

Τι προσφέρει η ινσουλίνη **Glargine U300**

- ✓ **Νέας γενιάς βασική ινσουλίνη με σταθερή και παρατεταμένη δράση πέραν του 24ωρου:**
 - Χορηγείται μια φορά την ημέρα, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας
 - **Ευελιξία** στο χρόνο χορήγησης (+/- 3 ώρες)
 - **Μικρότερες διακυμάνσεις** του σακχάρου στο αίμα
 - **Μικρότερη ποσότητα** (το 1/3) του όγκου του διαλύματος που ενίεται, συγκριτικά με τις υπάρχουσες βασικές ινσουλίνες

- ✓ **Επίτευξη γλυκαιμικού στόχου (γλυκόζη νηστείας) με μεγαλύτερη ασφάλεια**
 - ❑ **Ασφαλής τιτλοποίηση** (προσδιορισμός δόσης)
 - ❑ **Λιγότερες υπογλυκαιμίες** όλο το 24ωρο

- ✓ **Ακόμα πιο πρακτική και βελτιωμένη **πένα χορήγησης****

