

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ LISPRO 200 UNITS/ML: Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΣΤΗΝ ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΣΧΗΜΑ BASAL BOLUS

Αλέξανδρος Κόκκινος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας,

**Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημίου
Αθηνών, ΓΝΑ «Λαϊκό»**

Διευθυντής: Καθηγητής Πέτρος Π. Σφηκάκης

5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΜΕΔΙΠ

Αθήνα, 6 Φεβρουαρίου 2016



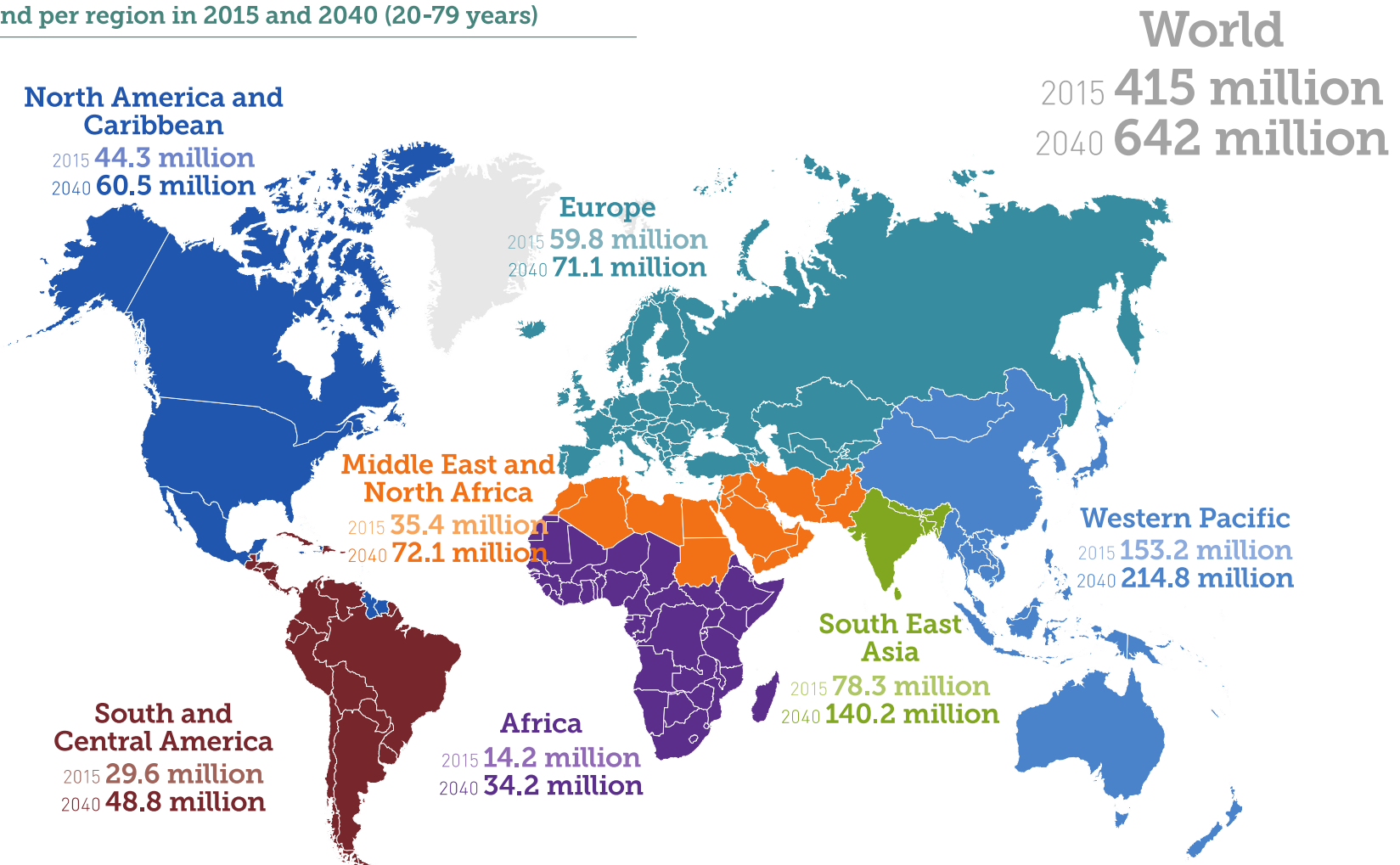
ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗΣ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ (Disclosures)

Συμβουλευτικές υπηρεσίες/διαλέξεις/ερευνητική
υποστήριξη την τελευταία διετία

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ, SANOFI-AVENTIS, NOVO
NORDISK, MSD, BOEHRINGER-INGELHEIM, ASTRA
ZENECA

Diabetes: A global emergency

Estimated number of people with diabetes worldwide
and per region in 2015 and 2040 (20-79 years)



ΓΙΑΤΙ;...;



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

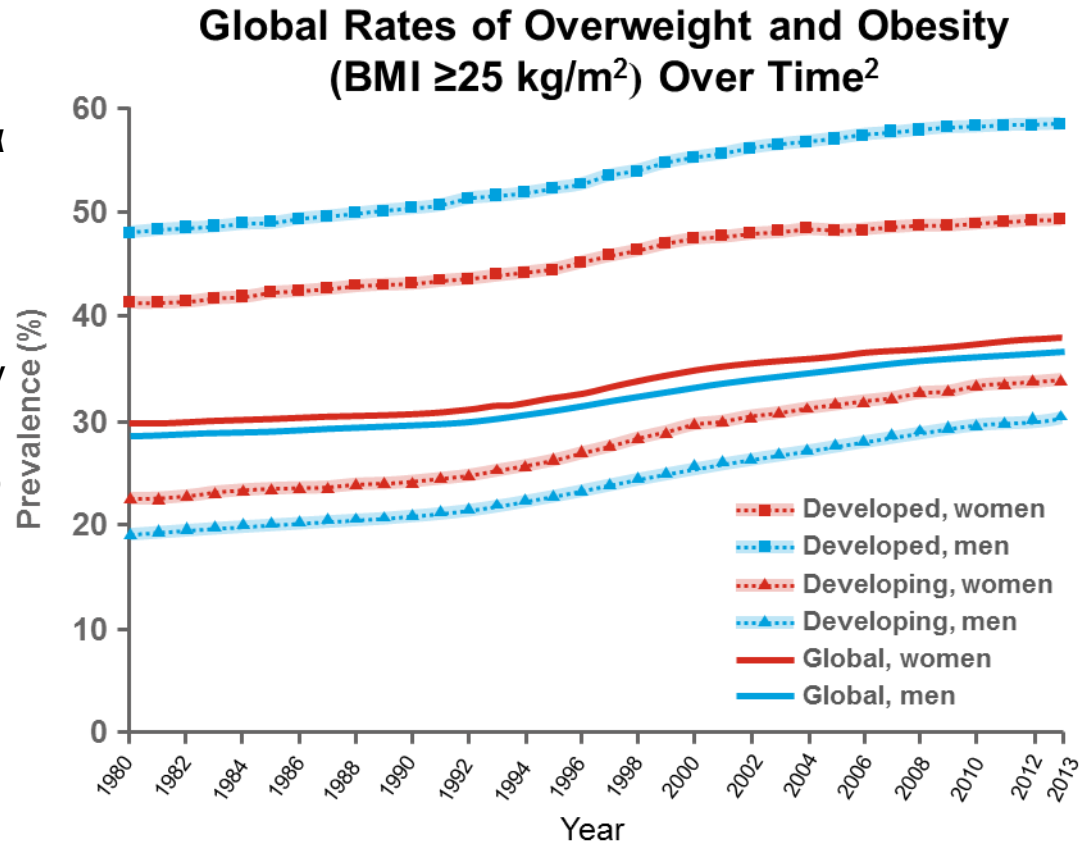
ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΟΧΗ

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΩΝ



Το Σωματικό Βάρος Αυξάνεται Παγκοσμίως

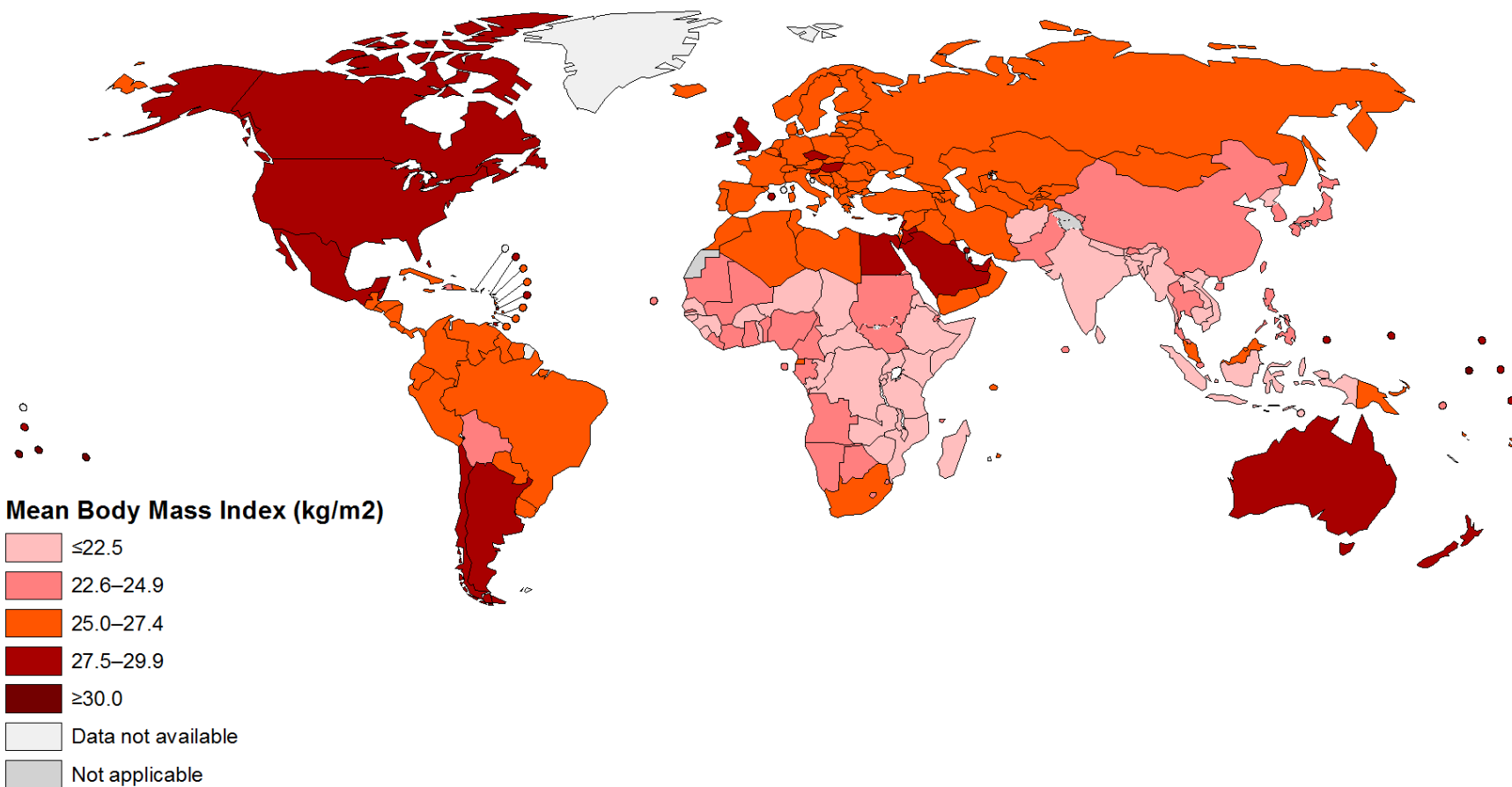
- ♦ Η αύξηση της επίπτωσης του ΣΔ2 παγκοσμίως σχετίζεται με την αυξανόμενη συχνότητα της παχυσαρκίας και την υιοθέτηση Δυτικού τρόπου ζωής¹
- ♦ Παγκοσμίως, το ποσοστό των ενηλίκων με BMI ≥ 25 kg/m², **αυξήθηκε κατά 27.5%** μεταξύ 1980 και 2013²
- ♦ Οι προβλέψεις δείχνουν ότι, αν διατηρηθεί η παρούσα τάση, έως το 2030 **2.16 δισεκατομμύρια** άτομα θα είναι υπέρβαρα και **1.12 δισεκατομμύρια** θα είναι παχύσαρκα³



Age-standardised prevalence of obesity and overweight, ≥ 20 years of age, by sex, 1980-2013. Analysis of surveys, reports, and published studies; n=19,244

1. Inzucchi SE et al. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79 (updated 36:490)
2. Ng et al. *Lancet* 2014;384:766-81 (updated 384:746)
3. Kelly T et al. *Int J Obes (Lond)*2008;32(9):1431-7
BMI=Body Mass Index

Mean Body Mass Index (kg/m²), ages 18+, 2014 (age standardized estimate) Male



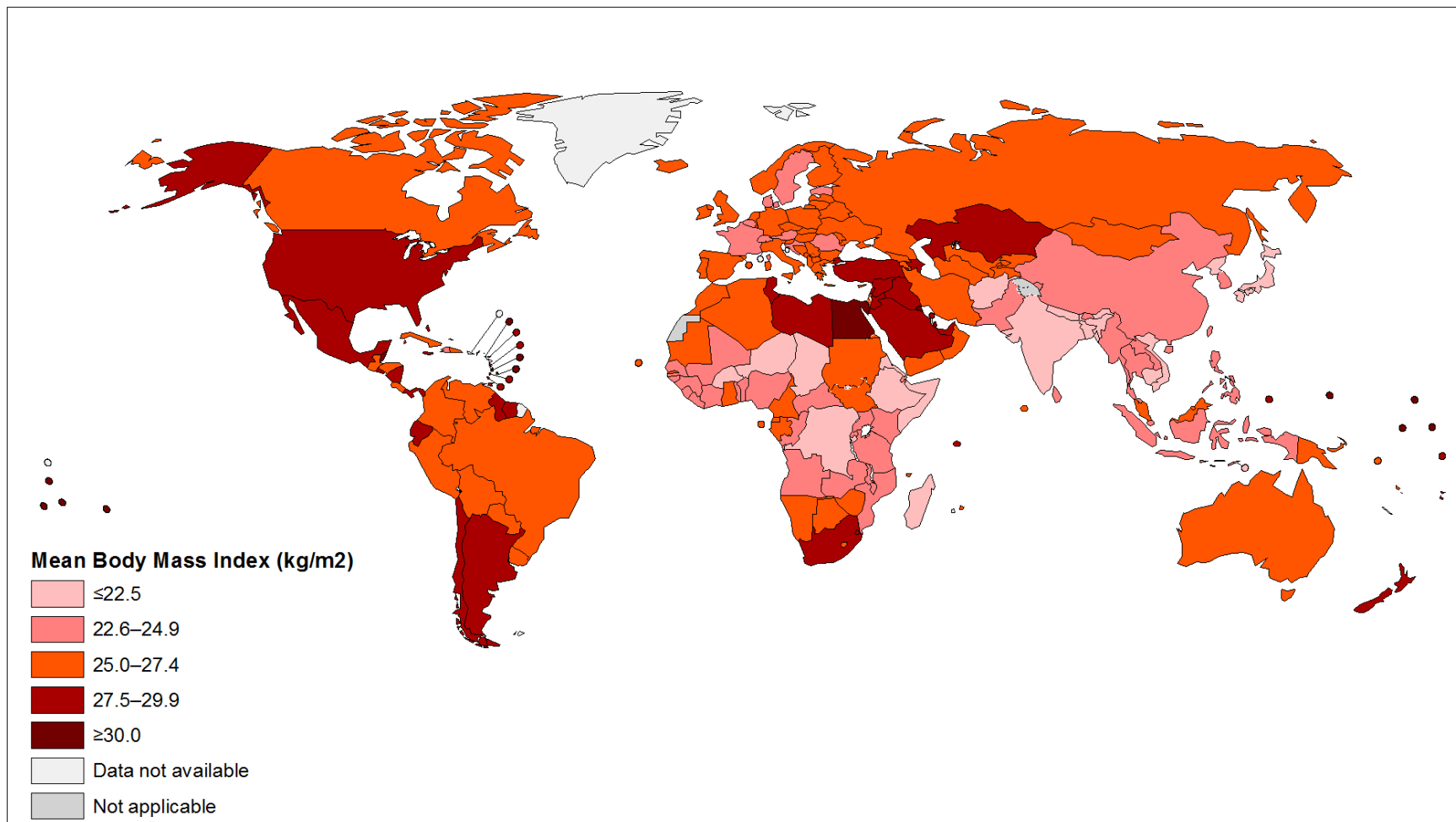
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Health Statistics and
Information Systems (HSI)
World Health Organization



© WHO 2015. All rights reserved.

Mean Body Mass Index (kg/m²), ages 18+, 2014 (age standardized estimate) Female



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Health Statistics and
Information Systems (HSI)
World Health Organization

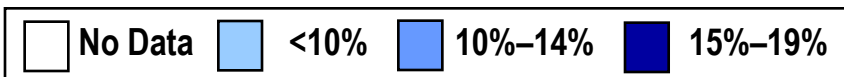
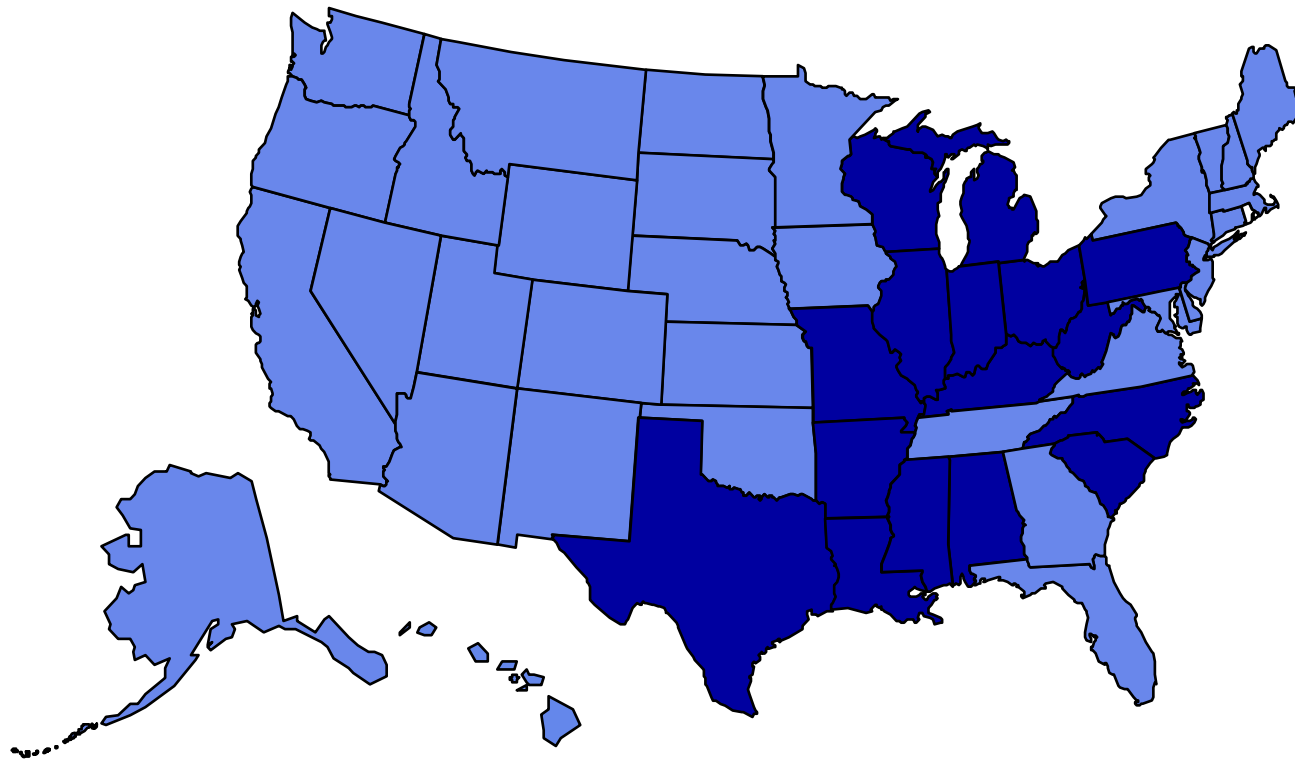


© WHO 2015. All rights reserved.

Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRFSS, 1994

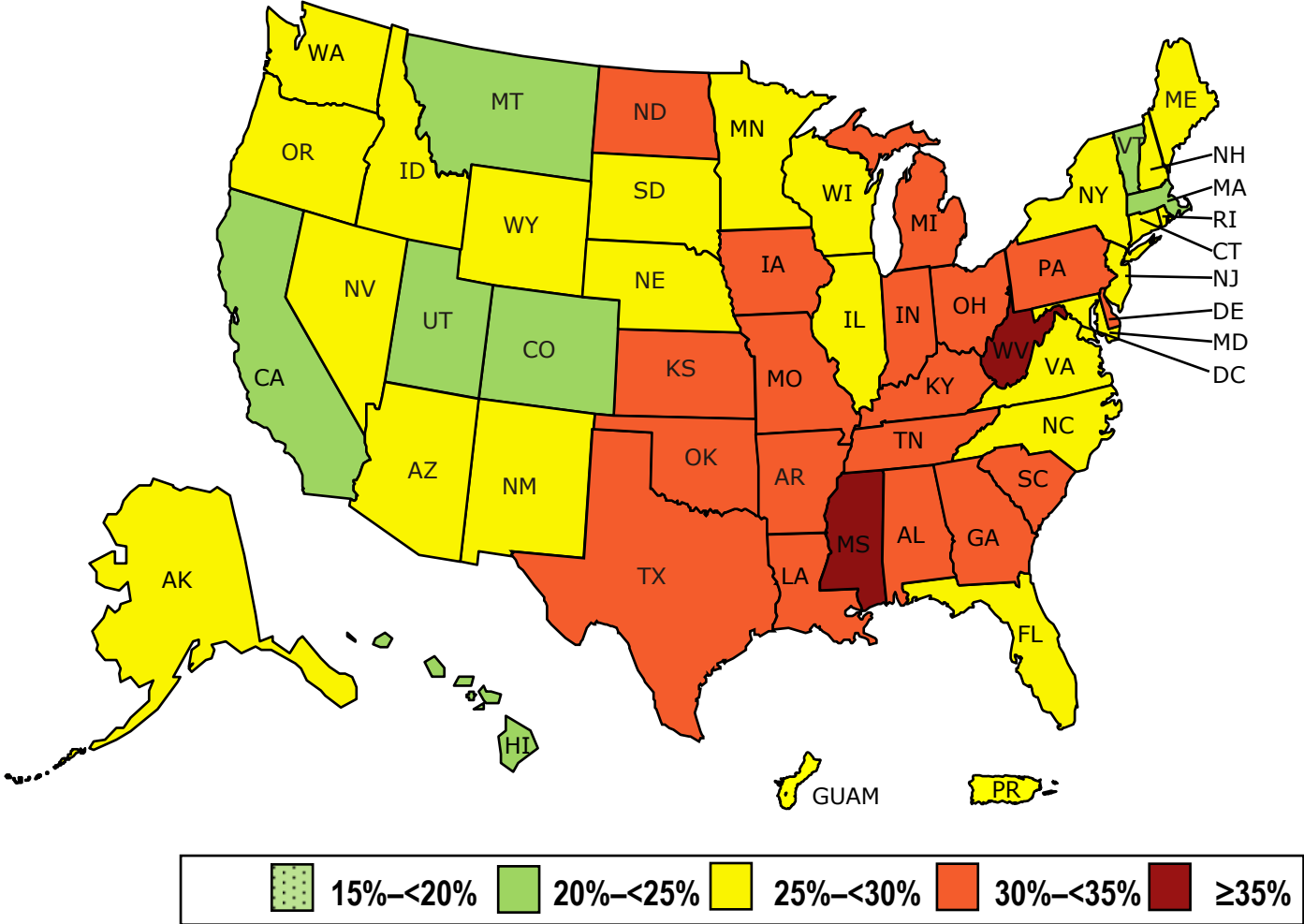
(*BMI ≥ 30)



Source: Behavioral Risk Factor Surveillance System, CDC.

Prevalence* of Self-Reported Obesity Among U.S. Adults by State and Territory, BRFSS, 2013

*Prevalence estimates reflect BRFSS methodological changes started in 2011. These estimates should not be compared to prevalence estimates before 2011.

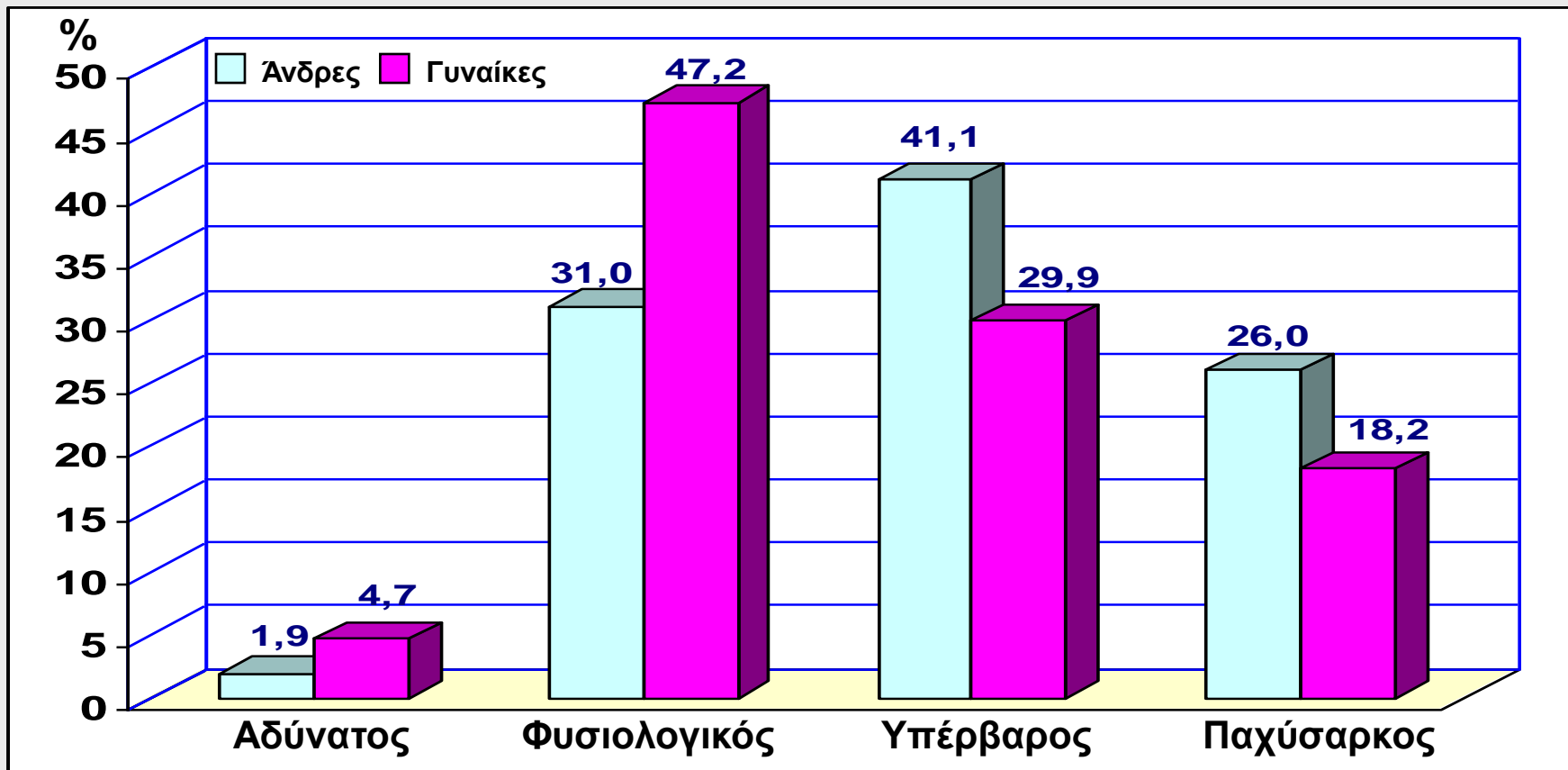


Source: Behavioral Risk Factor Surveillance System, CDC.



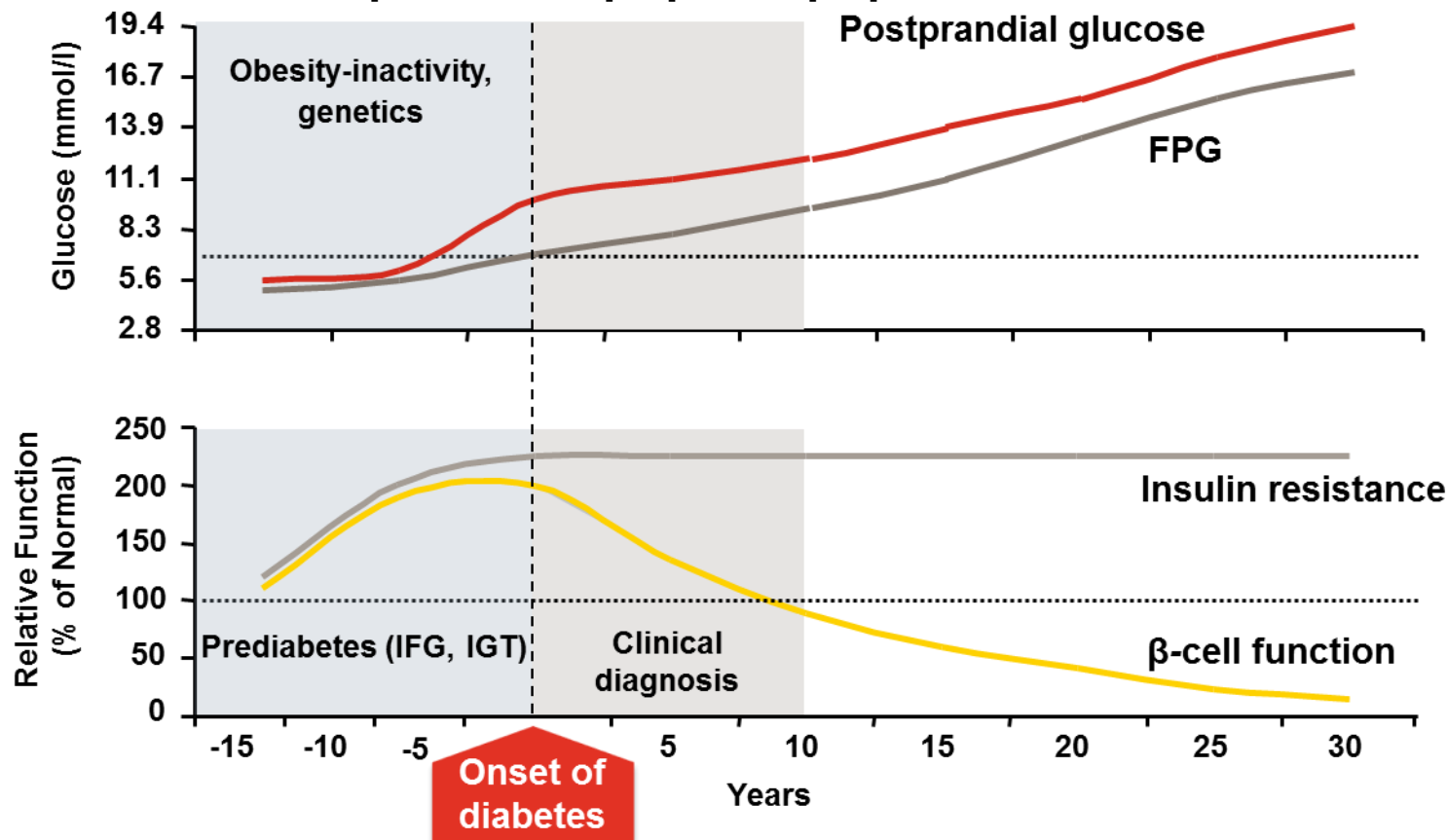
% Ποσοστά ΔΜΣ

Άνδρες & Γυναίκες ηλικίας 20-70 ετών



Λόγω της Προοδευτικής Φύσης του Διαβήτη Τύπου 2, οι Ασθενείς Τελικά θα Χρειασθούν Ινσουλίνη^{1,2}

- ♦ Η μειούμενη έκκριση ινσουλίνης και η ινσουλινοαντοχή, σε συνδυασμό με το αυξανόμενο σωματικό βάρος, συνεισφέρουν κατά πάσα πιθανότητα σε αυτή την ανάγκη¹

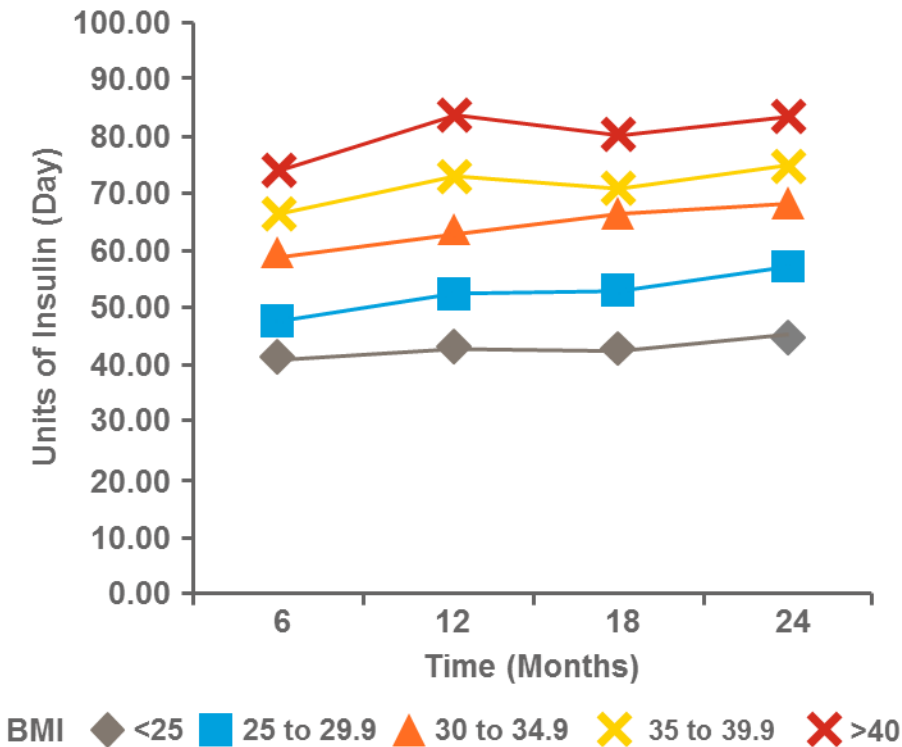


1. Simonson GD and Kendall DM. *Coron Artery Dis* 2005;16:465-72

2. Zimmet P et al. *Nature* 2001;414:782-7

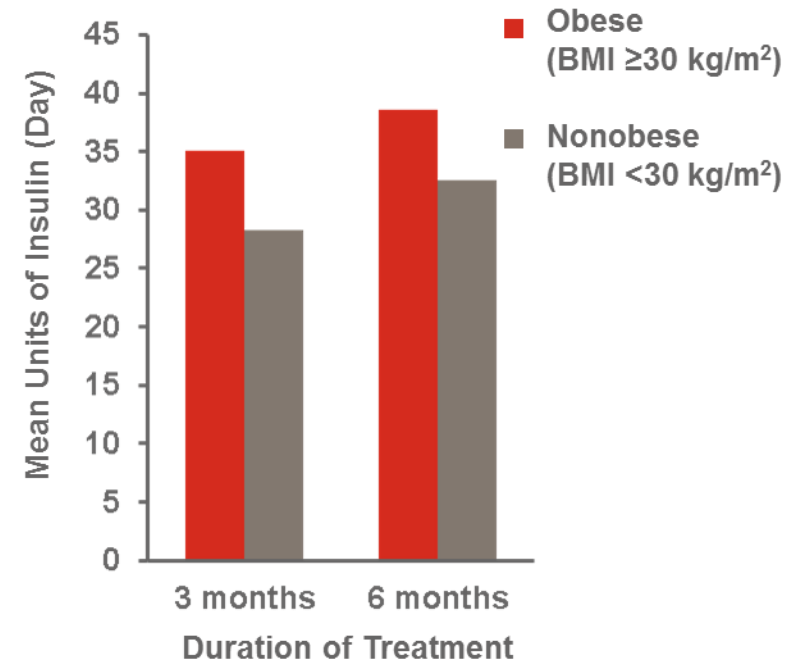
Το Αυξανόμενο BMI Οδηγεί σε Ανάγκη για Αυξημένες Δόσεις Ινσουλίνης στο ΣΔ2

Total Daily Dose by BMI Category¹



Mealtime Dose by BMI Category^{2,3}

Analysis of 7 clinical trials in patients with T2DM treated with insulin lispro



1. Watson L et al. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:823-31

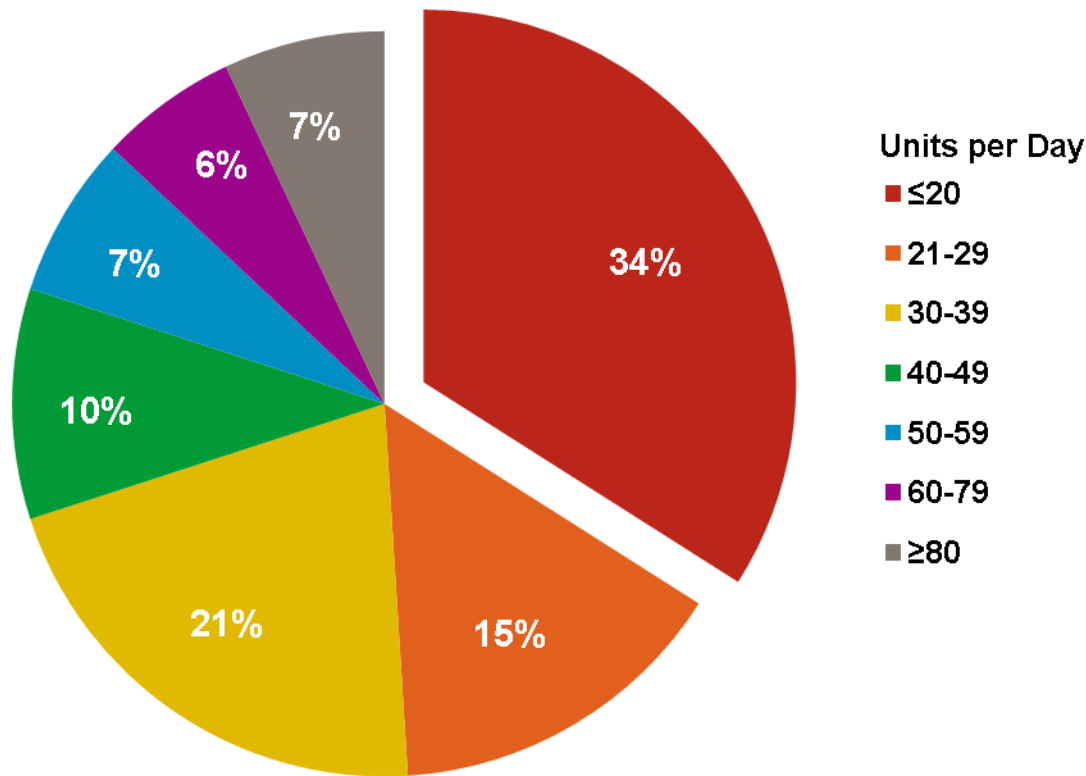
2. Rees et al. *Endocr Pract* 2014;20:389-98

3. Data on file, Eli Lilly and Company

BMI=Body Mass Index; T2DM=Type 2 Diabetes Mellitus

ΣΔ2: Το 66% των Ευρωπαίων που Χρησιμοποιούν Γευματική Ινσουλίνη Κάνουν >20 U/Ημέρα

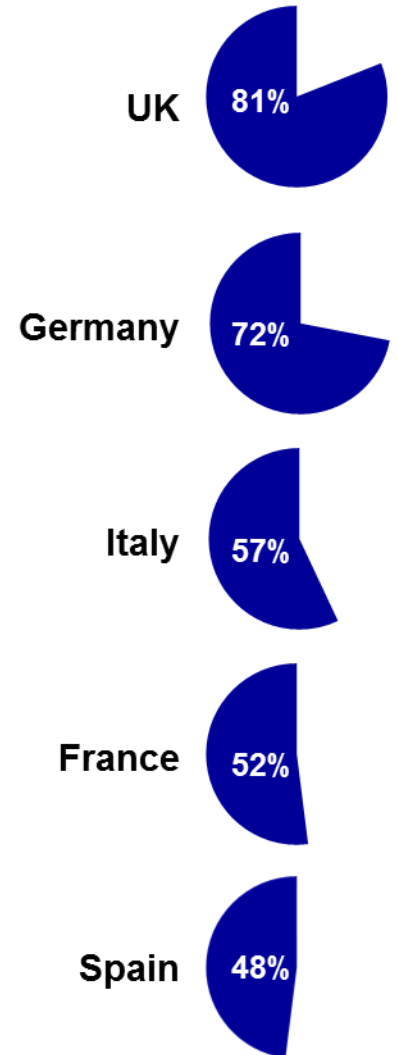
Of Patients With T2DM Taking Mealtime Insulin:
Percent Taking Various Dose Ranges



Data on file, Eli Lilly and Company

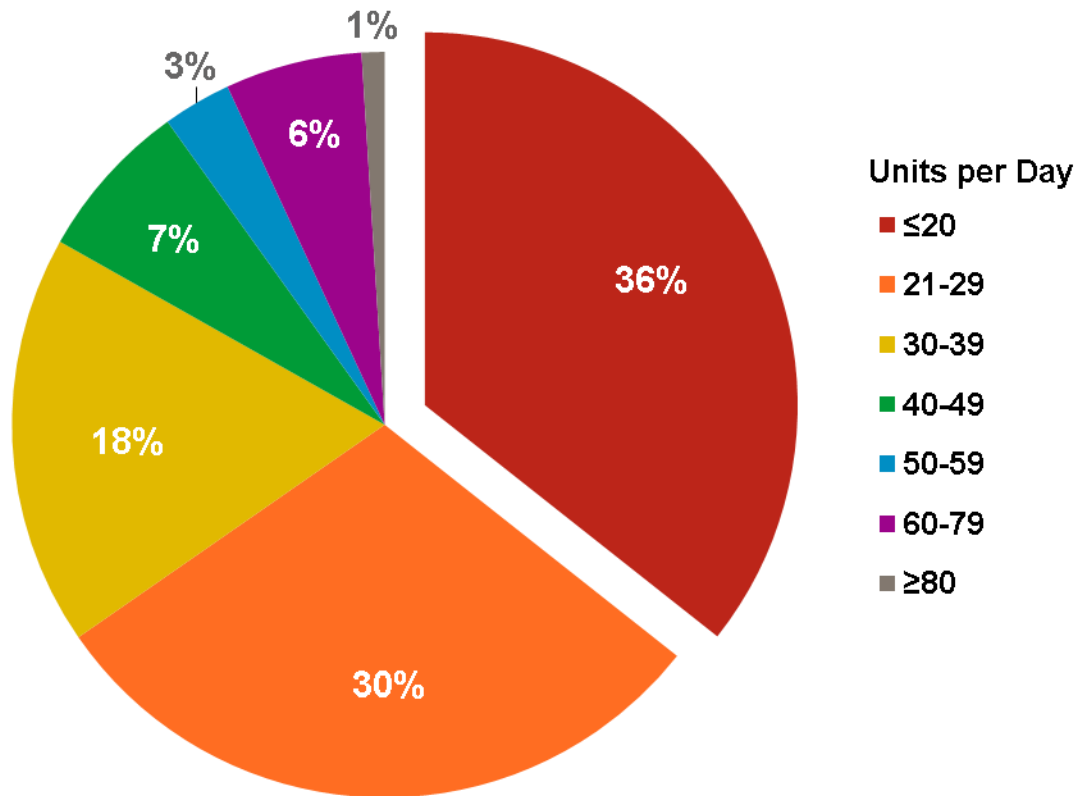
T2DM=Type 2 Diabetes Mellitus; U=Units

% of Patients Taking >20 U/Day

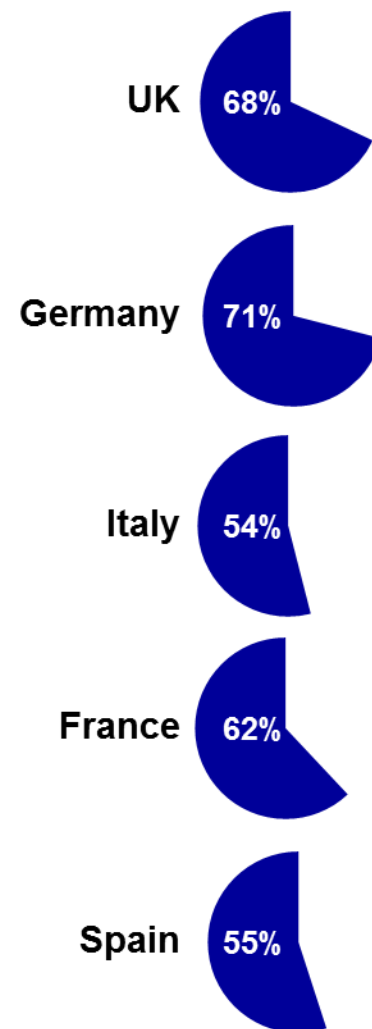


ΣΔ1: Το 64% των Ευρωπαίων που Χρησιμοποιούν Γευματική Ινσουλίνη Κάνουν >20 U/Ημέρα

Of Patients With T1DM Taking Mealtime Insulin:
Percent Taking Various Dose Ranges



% of Patients Taking >20 U/Day



Data on file, Eli Lilly and Company

T1DM=Type 1 Diabetes Mellitus; U=Units

Στον Πραγματικό Κόσμο: Δόσεις Γευματικής Ινσουλίνης

Pop.	N	Background	Location/Source	Daily Mealtime Insulin Dose, Mean (SD)
T2DM	312	Clinical study of patients who started insulin aspart therapy with or without oral glucose-lowering drugs (71% insulin-naïve)	Indonesia, Malaysia, Philippines, and Singapore, ASEAN cohort of A ₁ chieve study ¹	32.9 (17.5) U ¹
T2DM	2389	Prospective, observational study of patients switching between short-acting human insulin and rapid-acting insulin analogues	Austria, Czech Republic, Germany, Greece, Hungary, Poland, Romania, Slovakia, and Turkey ²	40.9 (22.1) U ²
T2DM	1739	Patients who intensified previous basal therapy with insulin aspart	US, large managed-care database ³	31.5 (24.1) U ³
T2DM	746	Adult patients added rapid-acting insulin to glargine or switched from glargine to premixed insulin	US, large managed-care database ⁴	33.8 U ⁴
T1DM	548	Open-label, randomised trial comparing once daily IDegAsp to once daily IDet, both in combination with IAsp	79 sites in 9 countries (Denmark, Poland, Romania, France, UK, Russian Federation, Israel, Australia, and US) ⁵	IDegAsp: 39.24 U IDet: 42.26 U ⁵

1. Bebakar WM et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;100(Suppl 1):S17-23

2. Reaney M et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97: 231-41

3. Aagren M et al. *J Med Econ* 2010;13:16-22

4. Miao R et al. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:951-60

5. Hirsch IB et al. *Diabetes Care* 2012;35:2174-81

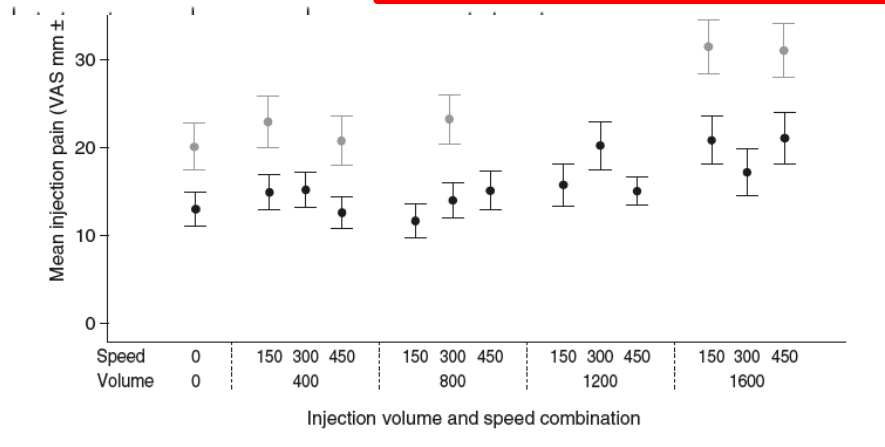
40 U Ινσουλίνης = 0.4 ml

**~50 U Ινσουλίνης ημερησίως:
ανάγκη για 2
συσκευασίες/μήνα**

Impact of injection speed and volume on perceived pain during subcutaneous injections into the abdomen and thigh: a single-centre, randomized controlled trial†

Characteristic	Mean ± s.d. (range)*
Age, years	54.3 ± 11.9 (22–74)
Female: male, n (%)	32 (39) : 50 (61)
White race, n (%)	82 (100)
Type of diabetes, type 1 : type 2, n (%)	47 (57) : 35 (43)
Duration of diabetes, years	17.9 ± 11.3 (0.8–54.3)
Body weight, kg	79.3 ± 11.8 (56.0–106.0)

Conclusions:: Injection speed had no effect on injection pain, whereas higher injection volumes caused more pain. The results of this study may be of value for guiding patients to use the appropriate injection site and technique to reduce their injection pain. Furthermore, these findings may have important implications for the development of new injection devices and drug formulations for clinical practice.



Ινσουλίνη Lispro 200 U/ml έναντι Ινσουλίνης Lispro 100 U/ml^{1,2}

- ◆ Αύξηση της ισχύος από 100 U/ml σε 200 U/ml¹
- ◆ Αύξηση του λόγου Ψευδαργύρου/ινσουλίνης²
 - Η συγκέντρωση Zn επηρεάζει τη σταθερότητα του προϊόντος: Τα ιόντα Zn απαιτούνται για τη σταθεροποίηση των εξαμερών ινσουλίνης^{3,4}
- ◆ Αλλαγή διαλύτη από διβασικό φωσφορικό νάτριο σε τρομεταμόλη²:
 - Εξυπηρετεί τις αυξημένες απαιτήσεις σε Zn μιας πιο πυκνής ινσουλίνης²
 - Δε σχηματίζει μη διαλυτά συμπλέγματα με τον ψευδάργυρο⁵
 - Έχει δοκιμασμένο προφίλ ασφαλείας και χρησιμοποιείται σε πάρα πολλά παρεντερικά σκευάσματα⁶

1. Humalog [SmPC]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company, 2014

2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000088/WC500176634.pdf

3. Brange J and Langkjaer L. *Acta Pharm Nord* 1992;4:149-58

4. Dunn MF. *Biometals* 2005;18:295-303

5. Fischer BE et al. *Eur J Biochem* 1979;94:523-30

6. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6503?from=sunmary#section=Use-and-Manufacturing>

Insulin Lispro 100 U/ml vs. 200 U/ml

◆ Συστατικά ανά ml:

Insulin Lispro 100 U/ml¹

Active ingredient: 100 units
insulin lispro

Buffer: 1.88 mg dibasic
sodium phosphate

Zinc: 0.0197 mg/100 units

Insulin Lispro 200 U/ml²

Active ingredient: 200 units
insulin lispro

Buffer: 5 mg trometamol

Zinc: 0.023 mg/100 units

1. Humalog [Prescribing Information]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company, 2013
2. Data on file, Eli Lilly and Company

**Βιοϊσοδυναμία και Συγκριτική
Φαρμακοδυναμική της Ινσουλίνης
Lispro 200 U/ml Έναντι της
Ινσουλίνης Lispro 100 U/ml**

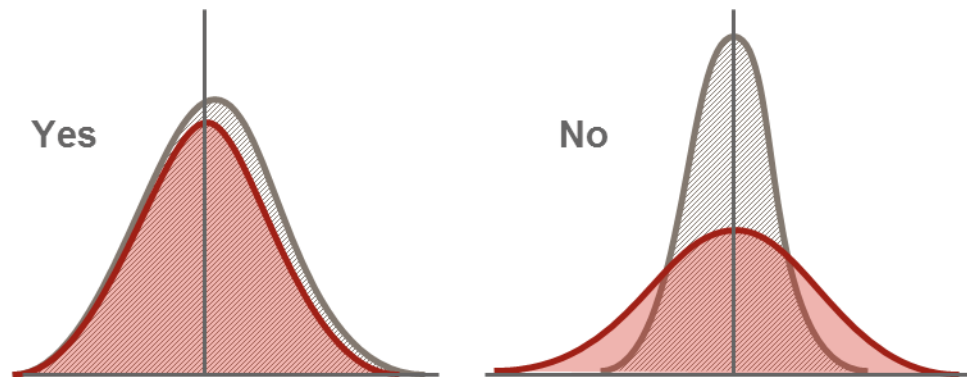
Τι Είναι η Βιοϊσοδυναμία?

European Medicines Agency (EMA)

- ♦ Δύο φαρμακευτικά προϊόντα με την ίδια ενεργό ουσία, φαρμακευτικά ισάξια ή φαρμακευτικά εναλλακτικά προϊόντα με βιοδιαθεσιμότητες (ρυθμό και έκταση) εντός αποδεκτών προκαθορισμένων ορίων κατόπιν χορηγήσεως στην ίδια μοριακή δόση¹

Food and Drug Administration (FDA)

- ♦ Απουσία σημαντικής διαφοράς στο ρυθμό και την έκταση που το ενεργό συστατικό σε φαρμακευτικά ισοδύναμα ή εναλλακτικά προϊόντα καθίσταται διαθέσιμο στη θέση δράσης του φαρμάκου όταν χορηγούνται στην ίδια μοριακή δόση και κάτω από παρόμοιες συνθήκες²

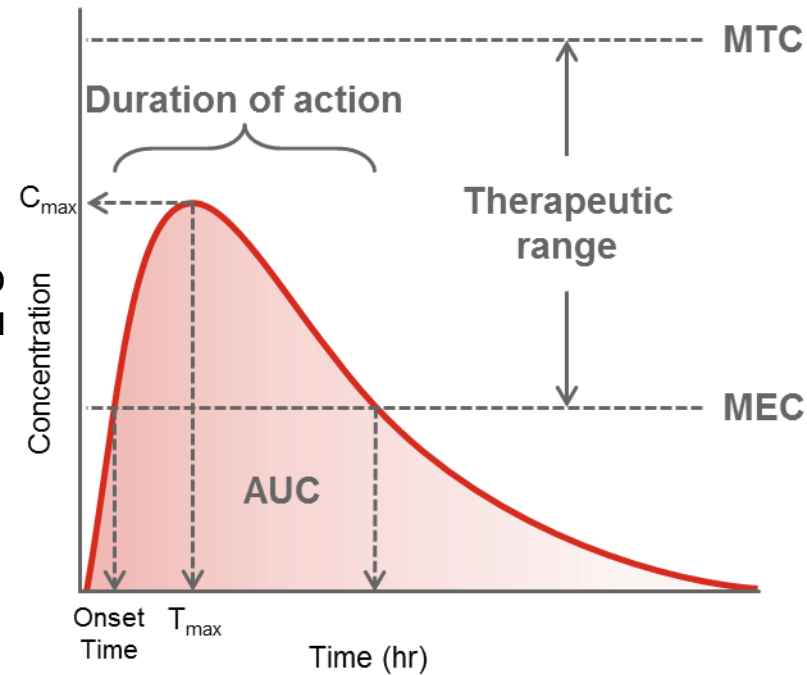


1. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Jan 2010

2. USFDA. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs – Draft Guidance. March 2014

Βασικές Φαρμακοκινητικές Παράμετροι

- ♦ Ο ρυθμός και η έκταση απορροφήσεως καθορίζονται από την καμπύλη συγκεντρώσεως-χρόνου^{1,2}
 - C_{max} : Maximum concentration
 - AUC: Area under curve
- ♦ Τα όρια, στο διάστημα εμπιστοσύνης 90% (CI), για το λόγο ουσίας δοκιμής/αναφοράς πρέπει να βρίσκονται εντός του αποδεκτού διαστήματος, 80%-125%²
 - Τα όρια αυτά εξασφαλίζουν συγκρίσιμη in vivo συμπεριφορά (ασφάλεια, αποτελεσματικότητα)
- ♦ Για να μειωθεί η μεταβλητότητα που δε σχετίζεται με διαφορές των προϊόντων, οι μελέτες δέον είναι να γίνονται σε υγιείς εθελοντές²
 - Αυτό επιτρέπει την επέκταση των αποτελεσμάτων σε πληθυσμούς για τους οποίους είναι εγκεκριμένο το προϊόν αναφοράς



1. Brunton LL et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed, 2006

2. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Jan 2010

AUC=Area Under The Curve; C_{max} =Maximum Plasma Concentration; h=Hour; MEC=Minimum Effective Concentration; MTC=Maximum Therapeutic Concentration; t_{max} =Time of Maximum Serum Insulin Concentration

Πρωτογενή Καταληκτικά Σημεία Μελέτης

- ◆ Να καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία της ινσουλίνης lispro 200 U/ml και της ινσουλίνης lispro 100 U/ml, κατόπιν υποδόριας χορηγήσεως 20 μονάδων σε υγιή άτομα, βάσει φαρμακοκινητικών παραμέτρων:
 - $AUC(0-t_{last})$: Εμβαδόν υπό την καμπύλη συγκέντρωσης ινσουλίνης έναντι χρόνου, από το χρόνο μηδέν έως το χρόνο τελευταίας μετρήσιμης συγκέντρωσης
 - C_{max} : Μέγιστη συγκέντρωση ινσουλίνης ορού

Δευτερογενή Καταληκτικά Σημεία^{1,2}

- ◆ Σύγκριση άλλων φαρμακοκινητικών παραμέτρων
 - **AUC(0-∞)**: Insulin AUC from zero to infinity
 - **AUC(0-8)**: Insulin AUC from time zero to 8 hours
 - **t_{max}**: Time of maximum serum insulin concentration
- ◆ Σύγκριση γλυκοδυναμικών αποκρίσεων
 - **G_{tot}**: Total amount of glucose infused
 - **R_{max}**: Maximum glucose infusion rate
 - **tR_{max}**: Time of maximum glucose infusion rate
 - **Early and Late tR_{max50}**: Times of half-maximum GIR before and after R_{max}
 - **tR_{onset}**: Time of the first change in the GIR
 - **tR_{last}**: Time of the last nonzero GIR
- ◆ Προσδιορισμός ασφάλειας και ανεκτικότητας

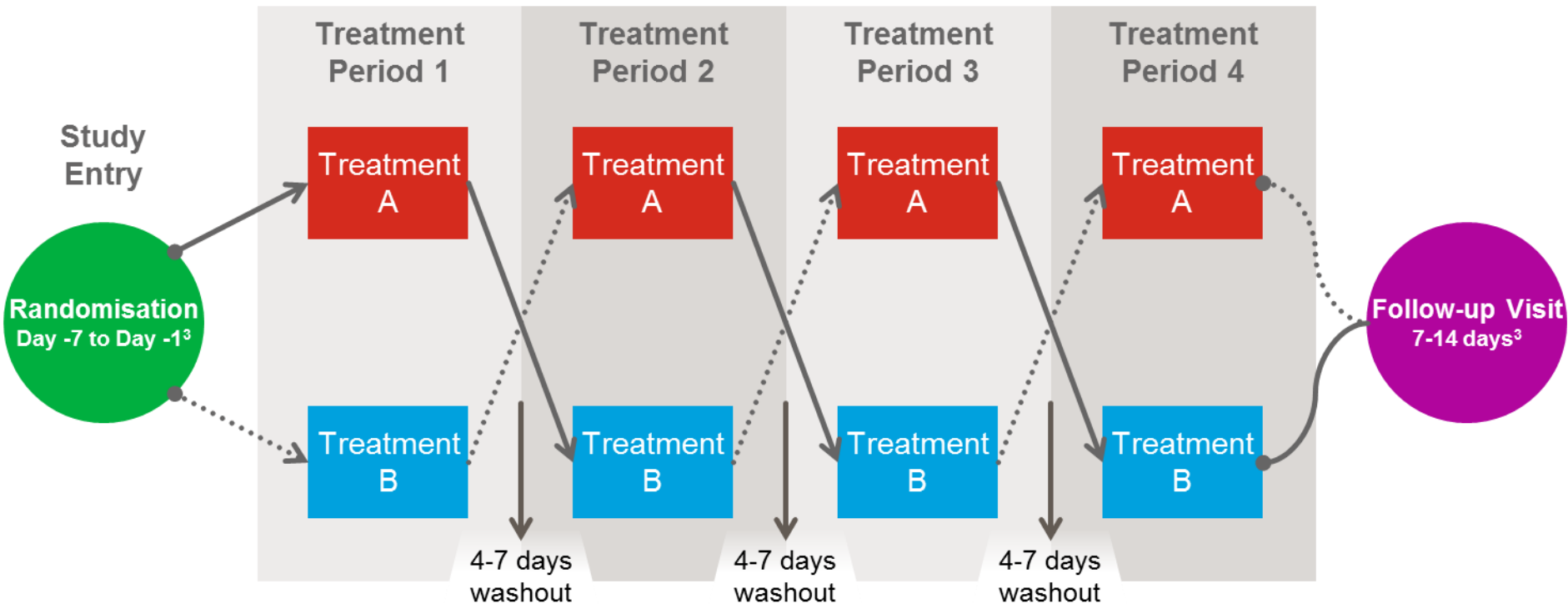
1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000088/WC500176634.pdf

2. de la Peña A et al. *Diabetes Care* 2011;34(12):2496-501 (updated 37:2414)

AUC=Area Under The Curve; GIR=Glucose Infusion Rate

Σχεδιασμός Μελέτης^{1,2}

- ♦ Τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης φάσης I, με 8ωρη ευγλυκαιμική καμπύλη (clamp), με δύο αλληλουχίες αγωγής, σε 4 περιόδους, με σχεδιασμό crossover
- ♦ Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε 2 αλληλουχίες δοσολογίας (ABAB ή BABA)



Treatment A=20U Insulin lispro, 200 U/ml **Treatment B**=20U Insulin lispro, 100 U/ml

1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000088/WC500176634.pdf
2. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01133392>
3. Data on file, Eli Lilly and Company

Κύρια Κριτήρια Επιλεξιμότητας^{1,2}

- ◆ Υγιή άτομα ηλικίας 21-50 ετών
- ◆ Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) 18.5-29.9 kg/m²
- ◆ Τα άτομα αποκλείονταν εάν είχαν:
 - Χρησιμοποιήσει συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή εντός 3 μηνών προ της εισόδου στη μελέτη
 - Γνωστή αλλεργία στην ινσουλίνη ή τα έκδοχά της
 - Συγγενή πρώτου βαθμού με σακχαρώδη διαβήτη
 - Γλυκόζη νηστείας >6 mmol/l στο screening
 - Υπερβολική λήψη οινόπνεύματος

1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000088/WC500176634.pdf

2. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01133392>

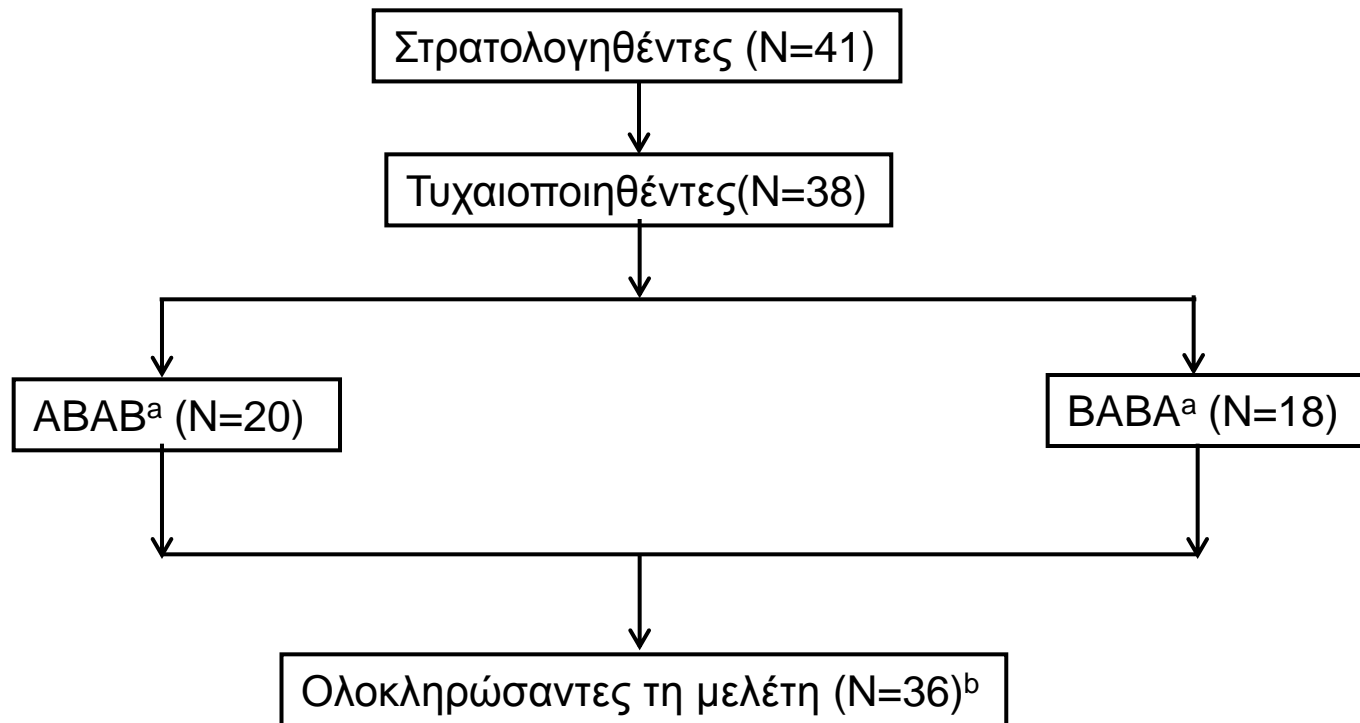
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

- ◆ Log-transformed AUC estimates: Linear mixed-effects model
 - Formulation (200 U/ml or 100 U/ml), period, and sequence included as fixed factors; subject as a random factor
- ◆ Difference in LS mean estimates between formulations and 90% CIs for the difference: Back-transformed to provide estimates of ratio of geometric means and 90% CI for the ratio of means
 - Bioequivalence concluded if 90% CI for treatment ratios (test/reference) for both AUC (0- t_{last}) and C_{max} within 0.80-1.25
- ◆ Estimated difference in median time of occurrence of t_{max} :
Nonparametric Wilcoxon signed-rank test
- ◆ Glucodynamic parameters: Similar methods to PK parameters

Δημογραφικά και Βασικά Χαρακτηριστικά των Συμμετεχόντων

Characteristic	Overall (N=38)
Age, mean (SD), years	32.4 (7.1)
Gender, male, n (%)	36 (94.7)
Ethnicity, Asian, n (%)	37 (97.4)
Weight, mean (SD), kg	66.57 (7.84)
Height, mean (SD), cm	171.49 (7.30)
BMI, mean (SD), kg/m²	22.57 (1.65)

Κατανομή Συμμετεχόντων



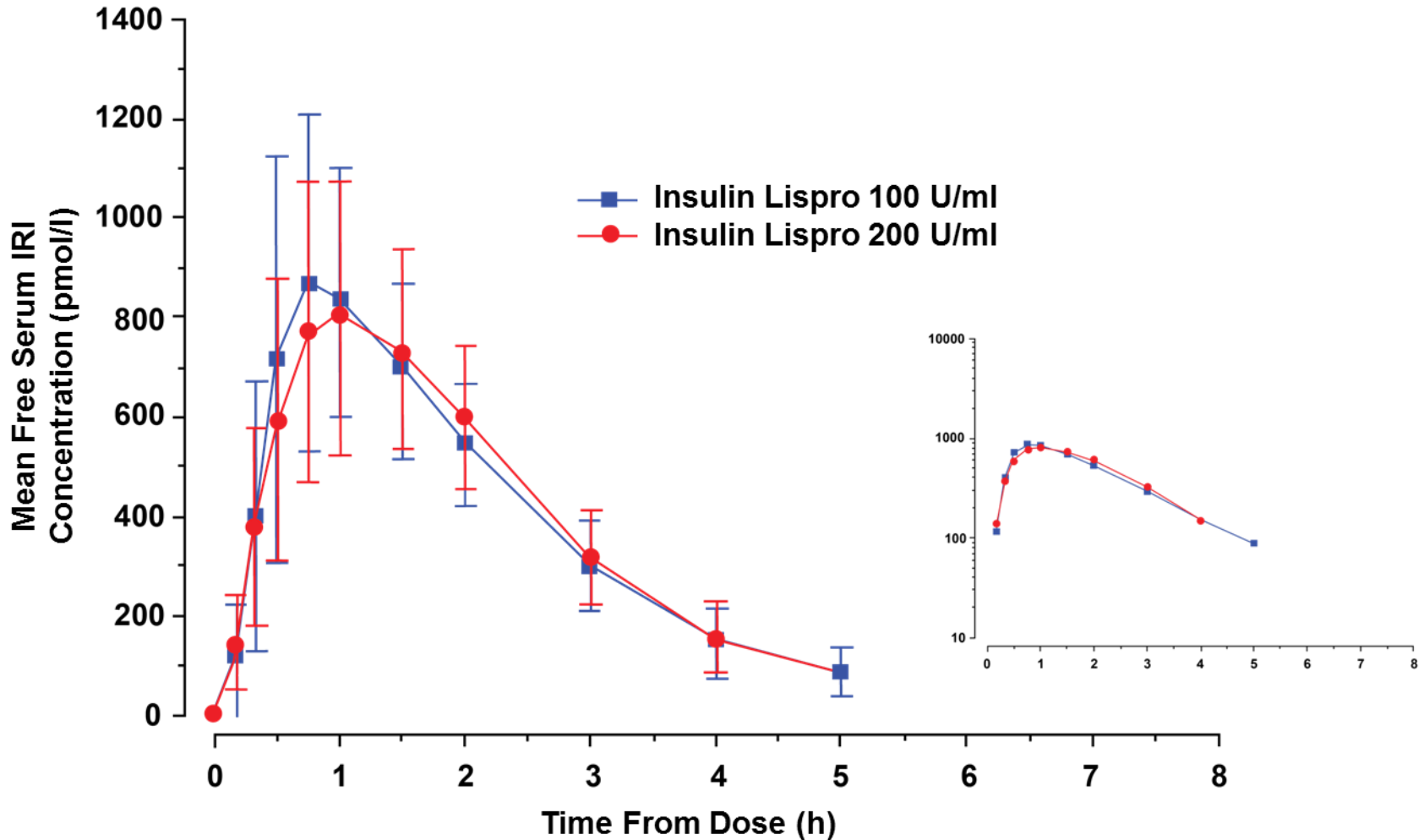
^aTreatment sequence ABAB=200 U/ml-100 U/ml-200 U/ml-100 U/ml; Treatment sequence BABA=100 U/ml-200 U/ml-100 U/ml-200 U/ml

^b5 subjects did not complete the study: 4 due to subject decision (3 considered the cannulation difficult/painful and 1 could not commit to the study schedule) and 1 due to protocol violation (subject's BMI decreased below inclusion criteria [18.5 kg/m²] during 2 dosing periods). 3 subjects did not receive treatment and 2 subjects withdrew after receiving treatment

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000088/WC500176634.pdf

BMI=Body Mass Index; U=Units

Φαρμακοκινητικά Προφίλ: Γραμμική (Μέση τιμή \pm SD) και Ημι-λογαριθμική Κλίμακα



http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000088/WC500176634.pdf

h=Hour; IRI=Immunoreactive Insulin; SD=Standard Deviation; U=Units

Οι Κύριες Φαρμακοκινητικές Παράμετροι Ήταν Παρόμοιες για τις Ινσουλίνες Lispro 200 U/ml και 100 U/ml¹

PK Parameter	Insulin Lispro 100 U/ml (N=75)	Insulin Lispro 200 U/ml (N=73)	Ratio of LS Means	90% CI
AUC(0-t _{last}) (pmol·h/L)	1940 (20)	1920 (20)	0.990	(0.948, 1.034)
AUC(0-∞) (pmol·h/L)	2030 (19)	2020 (19)	0.993	(0.952, 1.036)
AUC(0-8) (pmol·h/L)	2020 (19)	2000 (19)	0.994	(0.954, 1.036)
C _{max} (pmol/L)	887 (34)	819 (32)	0.933	(0.897, 0.972)
t _{max} (hours)	0.75 (0.50-3.00)	1.00 (0.50-3.00)	0.250 ^{2,a}	(0.000, 0.250) ^{2,b}

Ratios close to 1

90% CI for all ratios within [0.80, 1.25]

Values are presented as geometric means and CV (%), with the exception of t_{max}, which is presented as median (range)
^aDifference of LS means; ^b95% CI

1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000088/WC500176634.pdf
 2. Data on file, Eli Lilly and Company
 AUC(0-t_{last})=AUC From Time 0 to Last Quantifiable Concentration; AUC(0-8)=AUC From Time 0 to 8 Hours; AUC(0-∞)=AUC From Time 0 to Infinity; CI=Confidence Interval; C_{max}=Maximum Serum Insulin Concentration; CV=Coefficient of Variation; LS=Least Square; t_{max}=Time of Maximum Serum Insulin Concentration; U=Units

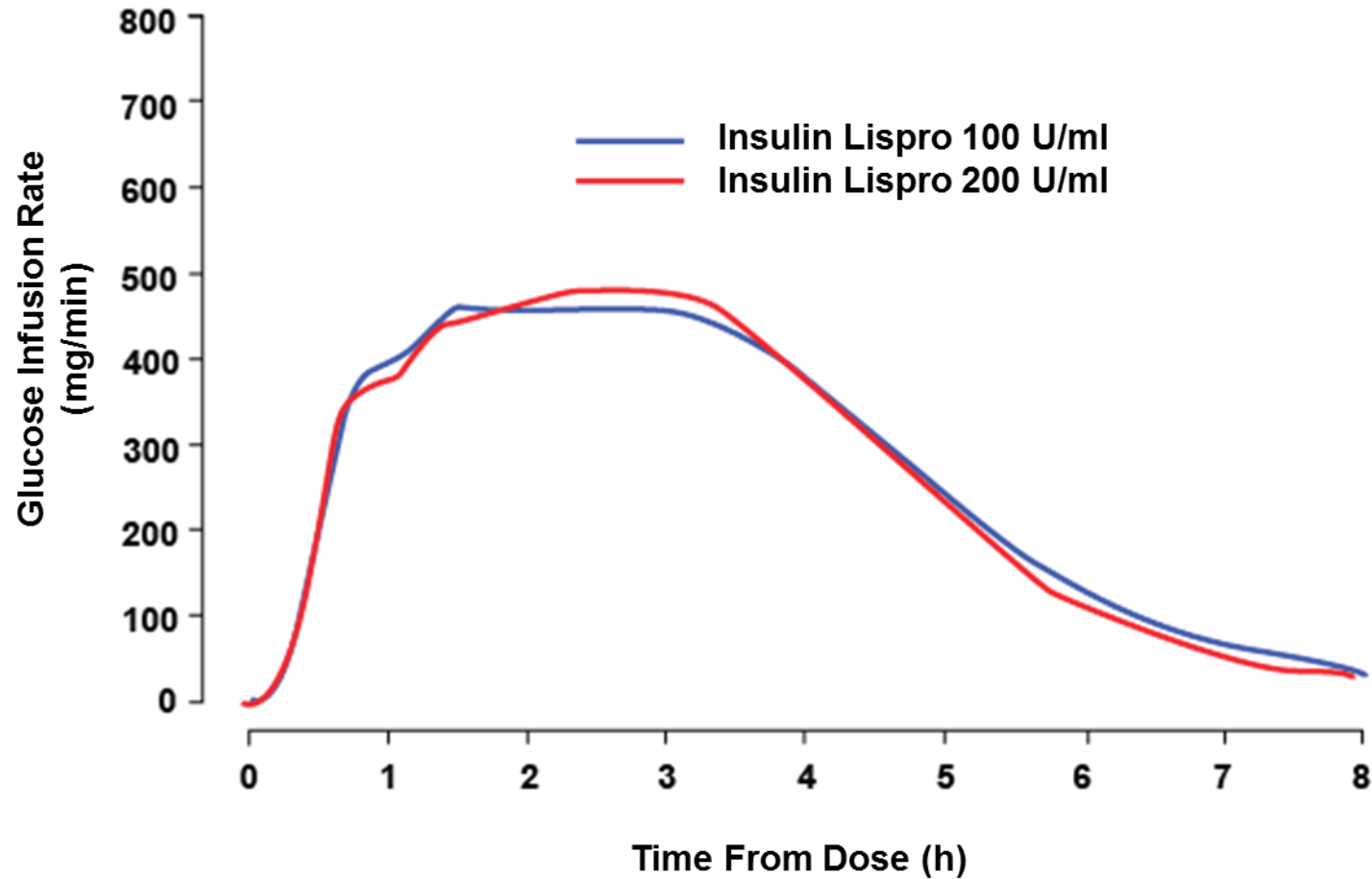
Φαρμακοκινητική: Παρόμοια Μεταβλητότητα στο Ίδιο Άτομο και Μεταξύ Ατόμων για τις Ινσουλίνες Lispro 200 U/ml και 100 U/ml

Parameter	Insulin Lispro Treatment	CV% (90% CI)	
		Within-Subject	Between-Subject
C_{max} (pmol/L)	200 U/ml	14.5 (12.1, 18.1)	29.6 (24.1, 38.7)
	100 U/ml	17.5 (14.6, 21.8)	29.5 (23.9, 39.1)
AUC (0-t_{last}) (pmol·h/L)	200 U/ml	13.9 (11.5, 17.6)	15.0 (11.6, 22.0)
	100 U/ml	12.2 (10.2, 15.3)	15.4 (12.3, 21.1)
AUC(0-∞) (pmol·h/L)	200 U/ml	12.6 (10.4, 15.9)	14.4 (11.2, 20.7)
	100 U/ml	11.5 (9.6, 14.5)	14.4 (11.4, 19.7)
AUC (0-8) (pmol·h/L)	200 U/ml	12.6 (10.4, 15.9)	14.7 (11.5, 21.0)
	100 U/ml	11.4 (9.5, 14.3)	14.6 (11.6, 19.9)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000088/WC500176634.pdf

AUC(0-t_{last})=Area Under the Serum Insulin Concentration vs. Time Curve From Time Zero to Time of Last Quantifiable Concentration; AUC(0-∞)=AUC From Zero to Infinity; AUC(0-8)=AUC From Zero to 8 Hours; CI=Confidence Interval; C_{max}=Maximum Serum Insulin Concentration; CV=Coefficient of Variation=[Standard Deviation/Mean] ×100%

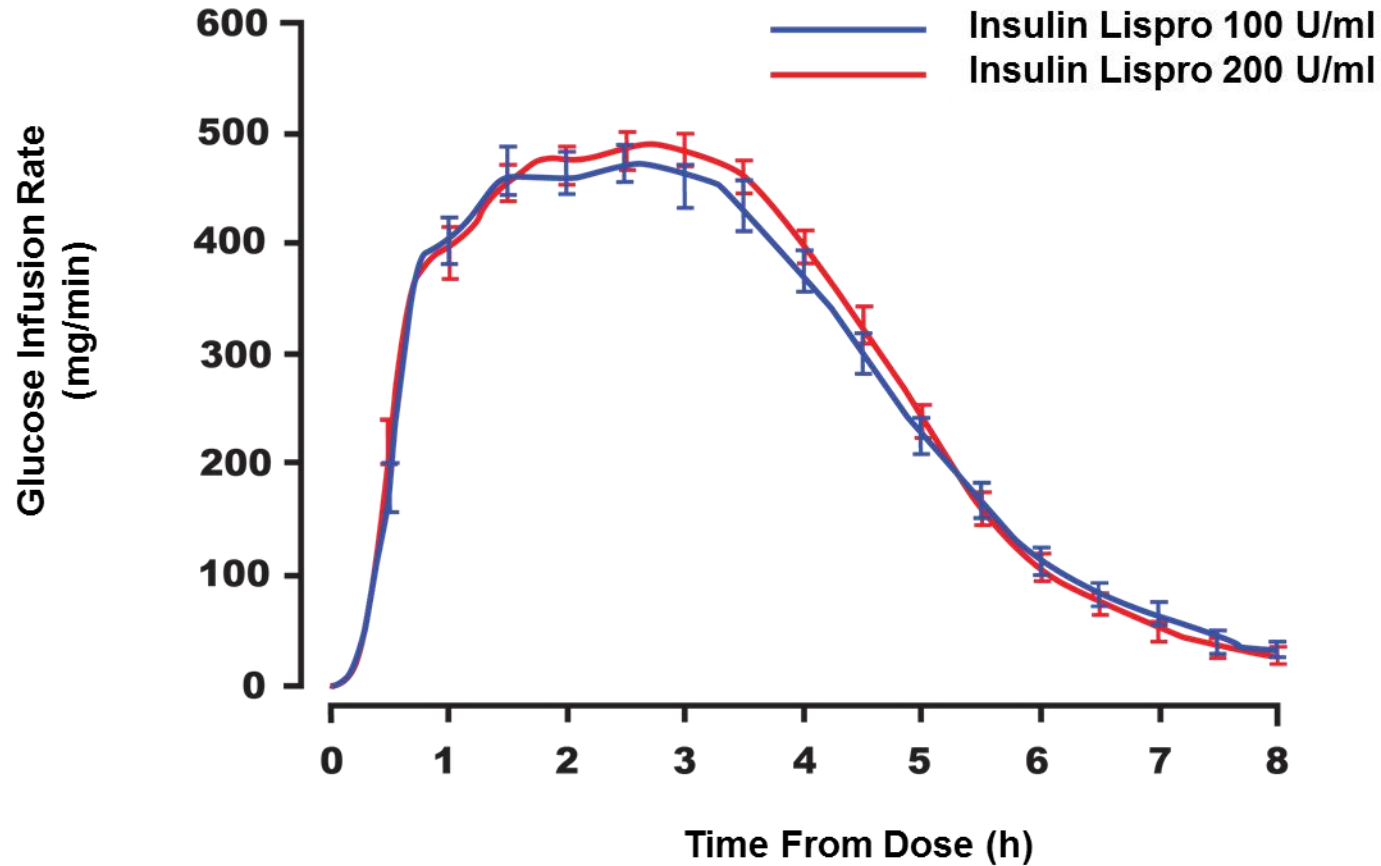
Προφίλ Έγχυσης Γλυκόζης στο Χρόνο



Humalog [SmPC]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company, 2014

h=Hour; U=Units

Προφίλ Έγχυσης Γλυκόζης στο Χρόνο (Μέση Τιμή ± SE)



Data on file, Eli Lilly and Company

GIR=Glucose Infusion Rate; h=Hour; SE=Standard Error; U=Units

Οι Κύριες Γλυκοδυναμικές Παράμετροι Ήταν Παρόμοιες για τις Ινσουλίνες Lispro 200 U/ml και 100 U/ml¹

GD Parameter	Insulin Lispro 100 U/mL (N=75)	Insulin Lispro 200 U/mL (N=73)	Difference of LS Means ²	95% CI ²
G_{tot} (g)	123 (30)	125 (25)	1.014 ^{2,a}	(0.961, 1.070) ^{2,b}
R_{max} (mg/min)	539 (27)	544 (23)	1.005 ^{2,a}	(0.958, 1.054) ^{2,b}
tR_{max} (hours)	2.00 (56)	2.11 (49)	0.100 ²	(-0.400, 0.500) ²
Early tR_{max50} (hours)	0.595 (29)	0.568 (31)	-0.030 ³	(-0.091, 0.007) ³
Late tR_{max50} (hours)	4.34 (42)	4.39 (37)	-0.036 ³	(-0.156, 0.098) ³
tR_{onset} (hours)	0.350 (43)	0.337 (34)	-0.042 ³	(-0.042, 0.042) ³
tR_{last} (hours)	7.12 (15)	7.04 (14)	0.000 ³	(0.000, 0.000) ³

Values are presented as geometric means and CV (%)

CV=[standard deviation/mean] x 100%; ^aRatio of LS means; ^b90% CI

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000088/WC500176634.pdf
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01133392>
- Data on file, Eli Lilly and Company

CI=Confidence Interval; CV=Coefficient of Variation; GIR=Glucose Infusion Rate; G_{tot}: Total Amount of Glucose Infused;LS=Least Square; N=Number of Observations; R_{max}=Maximum GIR; tR_{last}=Time of the Last Nonzero GIR; tR_{max}=Time of Maximum GIR; tR_{max50}=Times of Half-maximum GIR Before and After R_{max}; tR_{onset}=Time of the First Change in the Nonzero GIR; U=Units

Γλυκοδυναμική: Παρόμοια Μεταβλητότητα στο Ίδιο Άτομο και Μεταξύ Ατόμων για τις Ινσουλίνες Lispro 200 U/ml και 100 U/ml

CV% (90% CI)

Parameter	Insulin Lispro Treatment	Within-Subject	Between-Subject
G_{tot}	200 U/ml	10.5 (8.8, 13.0)	22.7 (18.6, 29.4)
	100 U/ml	13.9 (11.7, 17.3)	26.3 (21.5, 34.4)
R_{max}	200 U/ml	17.2 (14.4, 21.5)	16.2 (12.2, 24.5)
	100 U/ml	12.9 (10.8, 16.1)	23.3 (19.0, 30.5)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000088/WC500176634.pdf

CV=Coefficient of Variation=[Standard Deviation/Mean] × 100%; CI=Confidence Interval; G_{tot} =Total Glucose Infused Through Clamp; R_{max} =Maximum Glucose Infusion Rate

Παρόμοια Προφίλ Ασφαλείας για τις Ινσουλίνες Lispro 200 U/ml και 100 U/ml

- ◆ Κανένας από τους συμμετέχοντες που έλαβαν 1 ή περισσότερες δόσεις των φαρμάκων της μελέτης δεν ανέφερε ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν σχετιζόμενες με το φάρμακο
- ◆ Δεν προέκυψαν θάνατοι, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή διακοπές της αγωγής λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη διάρκεια της μελέτης

Κύρια Ευρήματα^{1,2}

- ◆ Η ινσουλίνη lispro 200 U/ml ήταν βιοϊσοδύναμη με τη lispro 100 U/ml μετά από υποδόρια χορήγησης 20 μονάδων σε υγιή άτομα
- ◆ Η φαρμακοκινητική παράμετρος t_{max} και οι γλυκοδυναμικές παράμετροι για την ινσουλίνη lispro 200 U/ml ήταν παρόμοιες με εκείνες για τη lispro 100 U/ml
- ◆ Οι γλυκοδυναμικές αποκρίσεις ήταν συμβατές με τα φαρμακοκινητικά ευρήματα, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 σκευασμάτων
- ◆ Και τα δύο σκευάσματα ήταν ασφαλή και καλώς ανεκτά στη μελέτη
- ◆ Τα ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων και κανένα δε θεωρήθηκε ότι σχετίζεται με το φάρμακο της μελέτης
- ◆ Η βιοϊσοδυναμία υποστηρίζει ότι δε χρειάζεται μετατροπή της δοσολογίας κατά τη μετάταξη μεταξύ της ινσουλίνης lispro 100 U/ml ή 200 U/ml

1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000088/WC500176634.pdf

2. Humalog [SmPC]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company, 2014

GD=Glucodynamic; PK=Pharmacokinetic; t_{max} =Time of Maximum Serum Insulin Concentration; U=Units

Βιοϊσοδυναμία: Κλινική Σημασία

- ◆ Η ασφάλεια, αποτελεσματικότητα, φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της ινσουλίνης lispro 100 U/ml είναι αποδεδειγμένες¹:
 - Πλήρες πρόγραμμα εξέλιξης
 - Άνω των 18 ετών κλινικής εμπειρίας σε μεγάλη ποικιλία πληθυσμών ασθενών
- ◆ Τα σκευάσματα ινσουλίνης lispro 100 U/ml και 200 U/ml είναι βιοϊσοδύναμα με συγκρίσιμες γλυκοδυναμικές αποκρίσεις^{1,2}
 - Τα δύο σκευάσματα είναι θεραπευτικά ισοδύναμα
 - Η εγνωσμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του σκευάσματος της ινσουλίνης lispro 100 U/ml αφορά και το σκεύασμα των 200 U/ml
 - Αυτό επιτρέπει την επέκταση σε πληθυσμούς για τους οποίους είναι εγκεκριμένη η ινσουλίνη 100 U/ml
 - Δε συμπεριλαμβάνονται όλοι οι πληθυσμοί ασθενών και τρόποι χορηγήσεως στο EU Summary of Product Characteristics
- ◆ Δε θα αναμένετο διαφορά στη φαρμακοκινητική ή φαρμακοδυναμική των ινσουλινών lispro 100 U/ml και 200 U/ml σε υψηλότερες ή χαμηλότερες δόσεις της μελετηθείσης δόσεως των 20 μονάδων¹
 - Κατά τη μετάταξη των ασθενών, η μετατροπή της δόσεως είναι μονάδα προς μονάδα

1. Humalog [SmPC]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company, 2014

2. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Jan 2010

PD=pharmacodynamic. PK=Pharmacokinetic; U=Units

Humalog[®] 200 units/ml KwikPen[™]

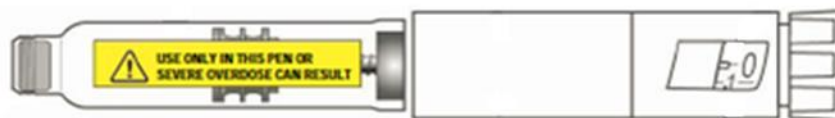
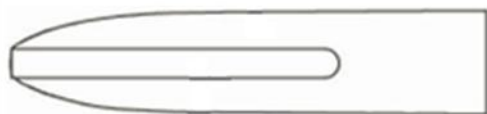
Θεραπευτικές Ενδείξεις (EU)

- ◆ Θεραπεία **ενηλίκων** με σακχαρώδη διαβήτη που **χρειάζονται ημερήσιες δόσεις άνω των 20 μονάδων ινσουλίνης ταχείας δράσεως** για τη διατήρηση φυσιολογικής ομοιόστασης γλυκόζης
- ◆ Για την αρχική σταθεροποίηση του διαβήτη
- ◆ Η ινσουλίνη **lispro 200 U/ml είναι ένα βιοϊσοδύναμο σκεύασμα με την ινσουλίνη lispro 100 U/ml που επιτρέπει τη χορήγηση της ίδιας δόσης με το μισό όγκο**
 - Η ύπαρξη μιας ινσουλίνης υψηλότερης περιεκτικότητας που είναι βιοϊσοδύναμη και δεν απαιτεί μετατροπή της δόσης από τα υπάρχοντα σκευάσματα των 100 U/ml παρέχει μία επιπλέον θεραπευτική επιλογή

Humalog® 200 units/ml KwikPen™

- ◆ Μελέτη φάσης I σύγκρισης Lispro 200 U/ml vs 100 U/ml
- ◆ PK- PD
- ◆ Βιοϊσοδυναμία
- ◆ 41 υγιή άτομα
- ◆ Συμπέρασμα ότι είναι βιοϊσοδύναμη
- ◆ **Χορήγηση ίδιας δόση με μισό όγκο**
- ◆ **Απαιτείται έως -53% μικρότερη δύναμη για την έγχυση της δόσης**

Επισκόπηση του Προγεμισμένου Στυλό της Ινσουλίνης Lispro 200 U/ml



- ◆ Περιέχει 600 μονάδες ινσουλίνης έναντι 300 στο ίδιο στυλό των 3 ml
- ◆ **Δε χρειάζεται μετατροπή της δόσης σε σχέση με τα υπάρχοντα στυλό των 100 U/ml**
 - Ρύθμιση στη 1 μονάδα = 1 μονάδα ινσουλίνης και στα δύο στυλό
 - Χορηγεί την ίδια δόση σε μονάδες, αλλά στο μισό όγκο
- ◆ Ρυθμίζεται σε διαστήματα μίας μονάδας σε δόση 1-60 μονάδων

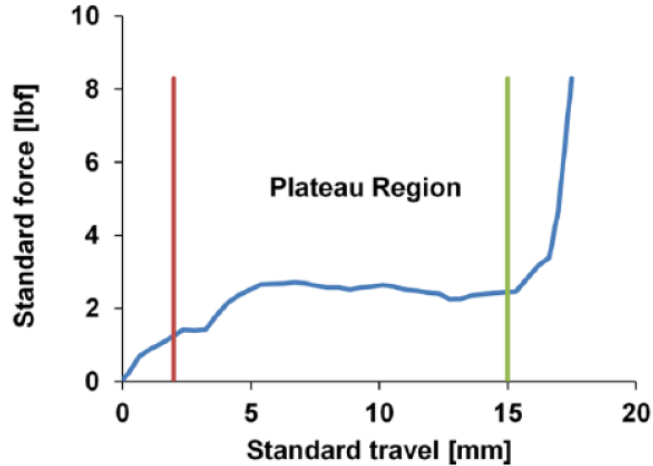
Humalog [SmPC]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company, 2014

U=Units

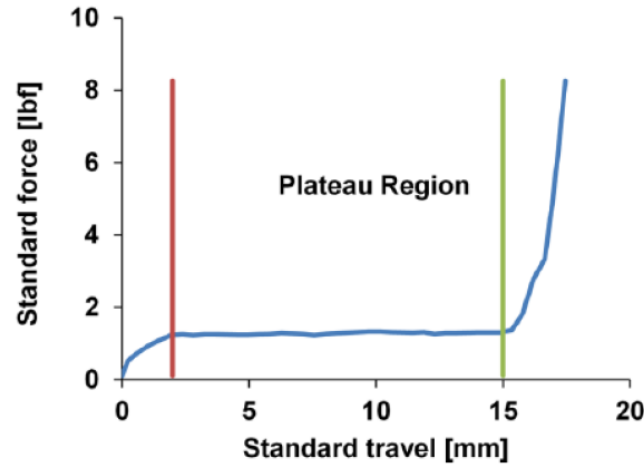


A Comparison of Glide Force Characteristics Between 2 Prefilled Insulin Lispro Pens

Humalog® KwikPen® 100 units/mL, 9 units/s,
TW needle

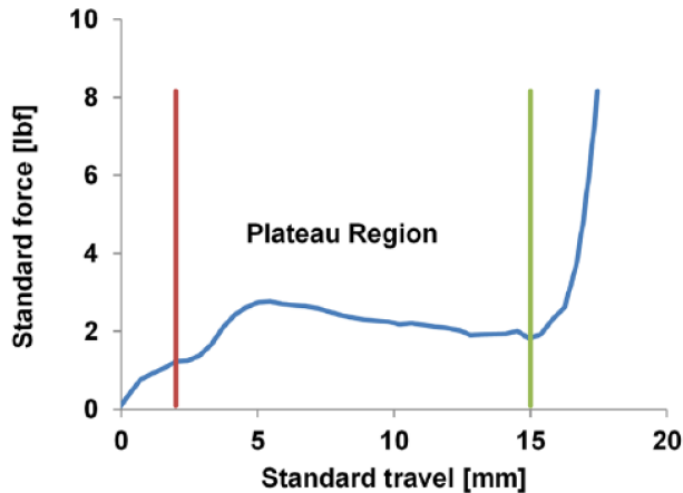


Insulin Lispro 200 units/mL, 9 units/s,
TW needle

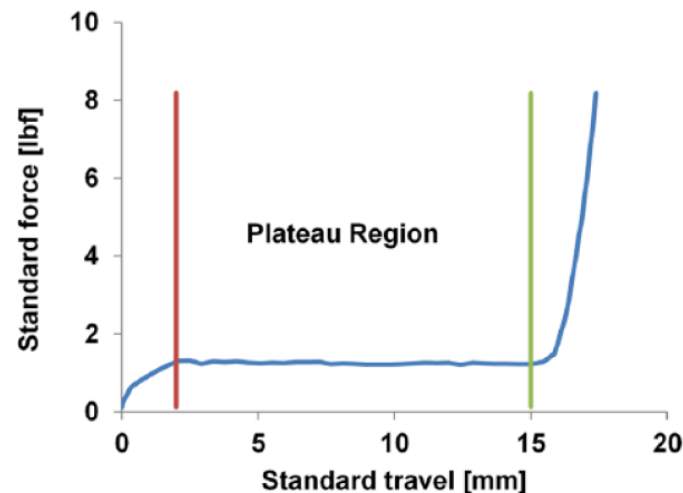


↓ 53%

Humalog® KwikPen® 100 units/mL, 9 units/s,
XTW needle



Insulin Lispro 200 units/mL, 9 units/s,
XTW needle



↓ 30%

Προφίλ ασθενών

- Ασθενείς που έχουν ανάγκη μεγάλης δόσης γευματικής ινσουλίνης (ασθενείς με υψηλή ινσουλινοαντοχή και ολική δόση γευματικής ινσουλίνης > 20 UI)
 - ✓ Διαβήτης της κνήσεως
 - ✓ Παχύσαρκοι
 - ✓ Γλυκοκορτικοστεροειδή
 - ✓ Άλλα φάρμακα
- Ποιότητα ζωής
 - Άνεση για τον ασθενή λόγω του μικρότερου ενιέμενου όγκου
 - Ανάγκη για λιγότερα στυλό (περιβαλλοντικό όφελος, ευκολία για τον ασθενή, ιδιαίτερα στα ταξίδια)

Οφέλη της Humalog 200U/ml KwikPen

Benefits:

- Humalog 200U/ml KwikPen is the same familiar pen size as other mealtime insulin pens, but contains twice as many units
- Because Humalog 200U/ml KwikPen contains twice as many units, fewer pen changes and fewer pens are needed
- Humalog 200U/ml KwikPen contains Humalog U-200
- Humalog 200U/ml KwikPen is twice the concentration of the standard mealtime insulin,
- Humalog 200U/ml KwikPen is bioequivalent to Humalog U-100

Dosing Mechanism:

- Humalog 200U/ml KwikPen is designed to dial and dose with the same single-unit measurements as other pens, so there is no conversion calculation necessary
- Humalog 200U/ml KwikPen delivers the same dose injection with only half the liquid volume
- Humalog 200U/ml KwikPen uses an improved injection mechanism that requires 40% less force to inject

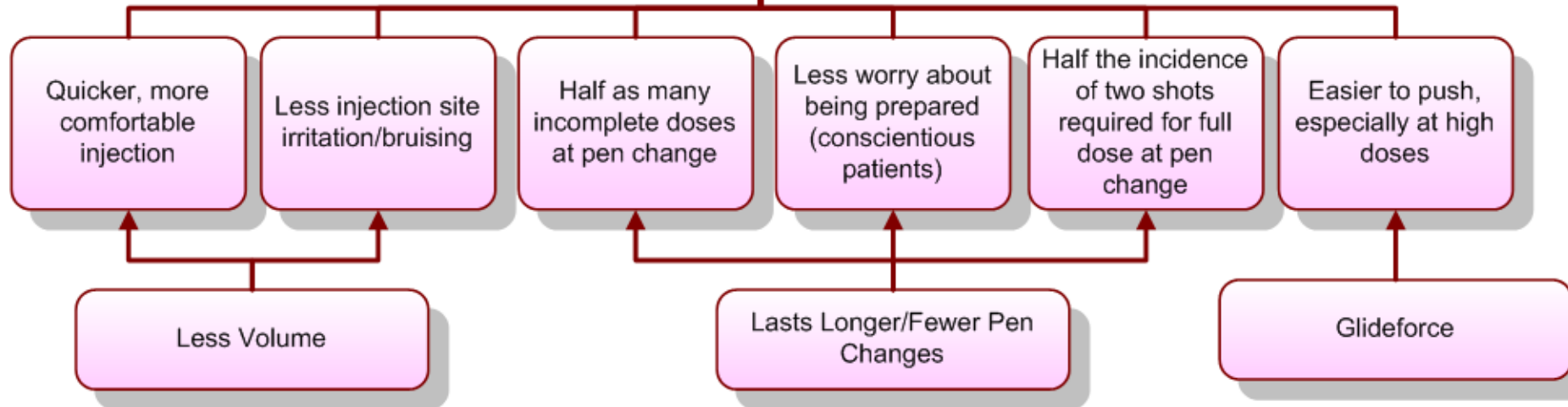
Safety:

- Patient education is required to prevent patients from transferring concentrated insulin to a syringe or other device and injecting an incorrect dose, which could result in hypoglycemia

Περίληψη των Πλεονεκτημάτων

Freedom to go about daily life

Κόστος: -5.5%



Κι ενώ στο Villabajo ξέμειναν και τα ζάχαρα ανεβαίνουν...



**Στη Villarriba ακόμα υπολογίζουν
ισοδύναμα υδατανθράκων**