

**Ντουλαγλουτιδη: Το Νεο Εβδομαδιαιο Glp-1 Αναλογο Που
Προσφερει Τη Μεγαλυτερη Αποτελεσματικοτητα
με απλο και ευκολο τροπο**

Ιωάννης Ντούπης

Παθολόγος - Διαβητολόγος

**Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών
Δντης Παθολογικού Τμήματος και Διαβητολογικού Ιατρείου Ναυτικού Νοσοκομείου ΝΣ**

Disclosures: John Doupis , MD, PhD

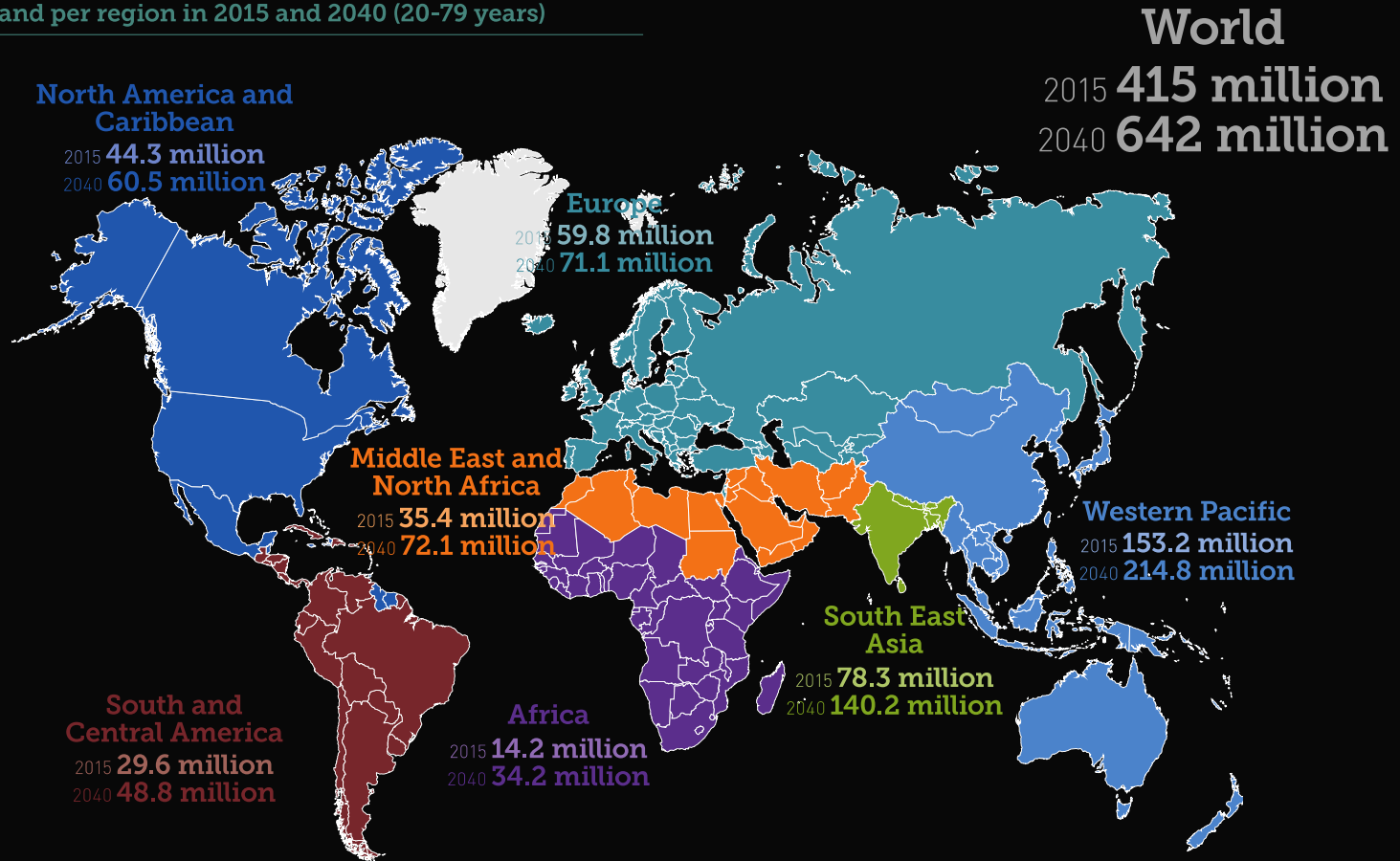
Clinical research: Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Astra Zeneca, MSD

Advisor : AstraZeneca, Johnson & Johnson, Novo Nordisk, Abbott, Janssen, MSD

Speaker : AstraZeneca, Novo Nordisk, Janssen, Lifescan, Abbott, Eli Lilly, Behringer, Sanofi Aventis

Diabetes: A global emergency

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

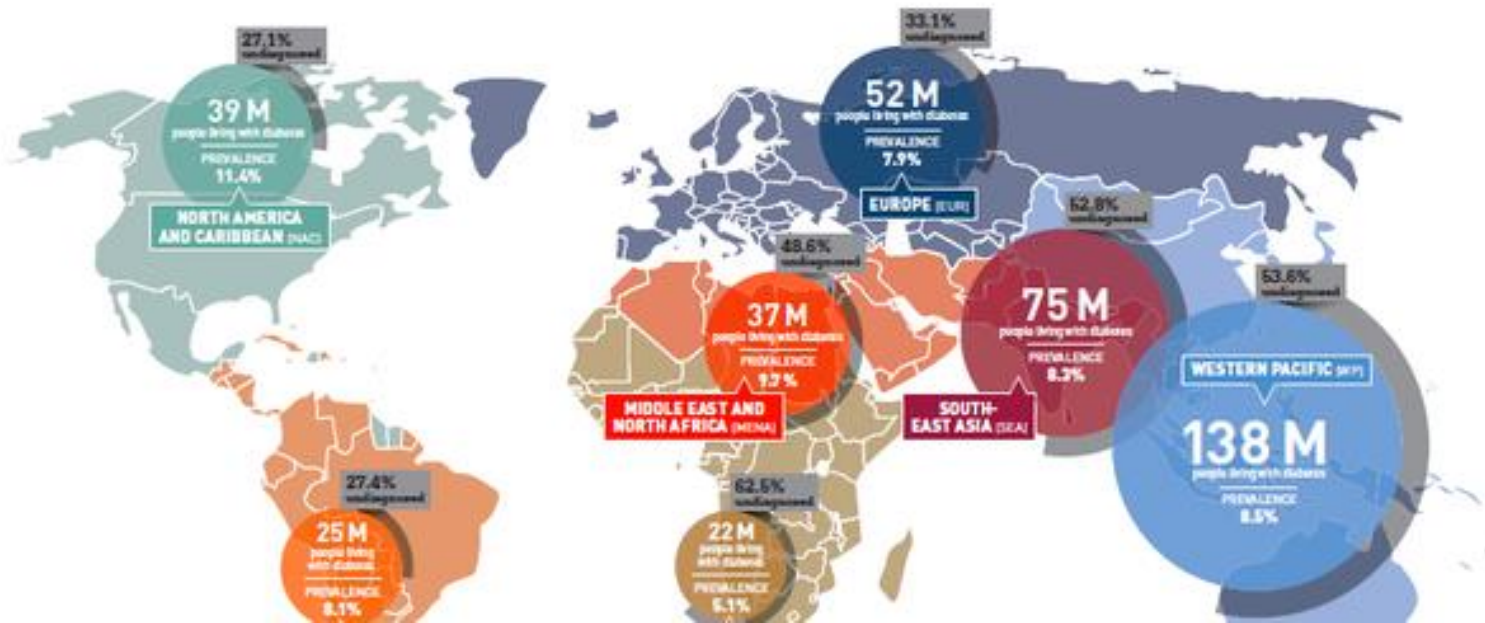


1/12
people with
DIABETES



1 healthcare
 in 9
IS SPENT ON DIABETES

In 2014 diabetes expenditure reached US\$612 billion



Adults who died from diabetes, HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria



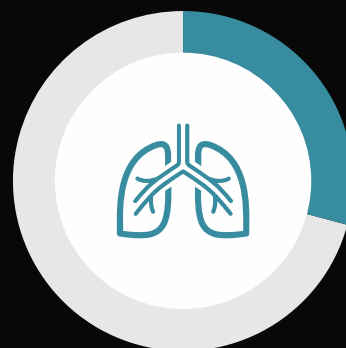
5.0 million

from diabetes
2015
IDF



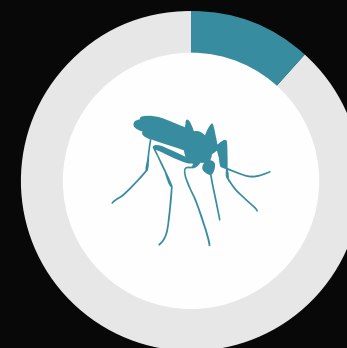
1.5 million

from HIV/AIDS
2013
WHO Global Health
Observatory Data
Repository 2013



1.5 million

from tuberculosis
2013
WHO Global Health
Observatory Data
Repository 2013

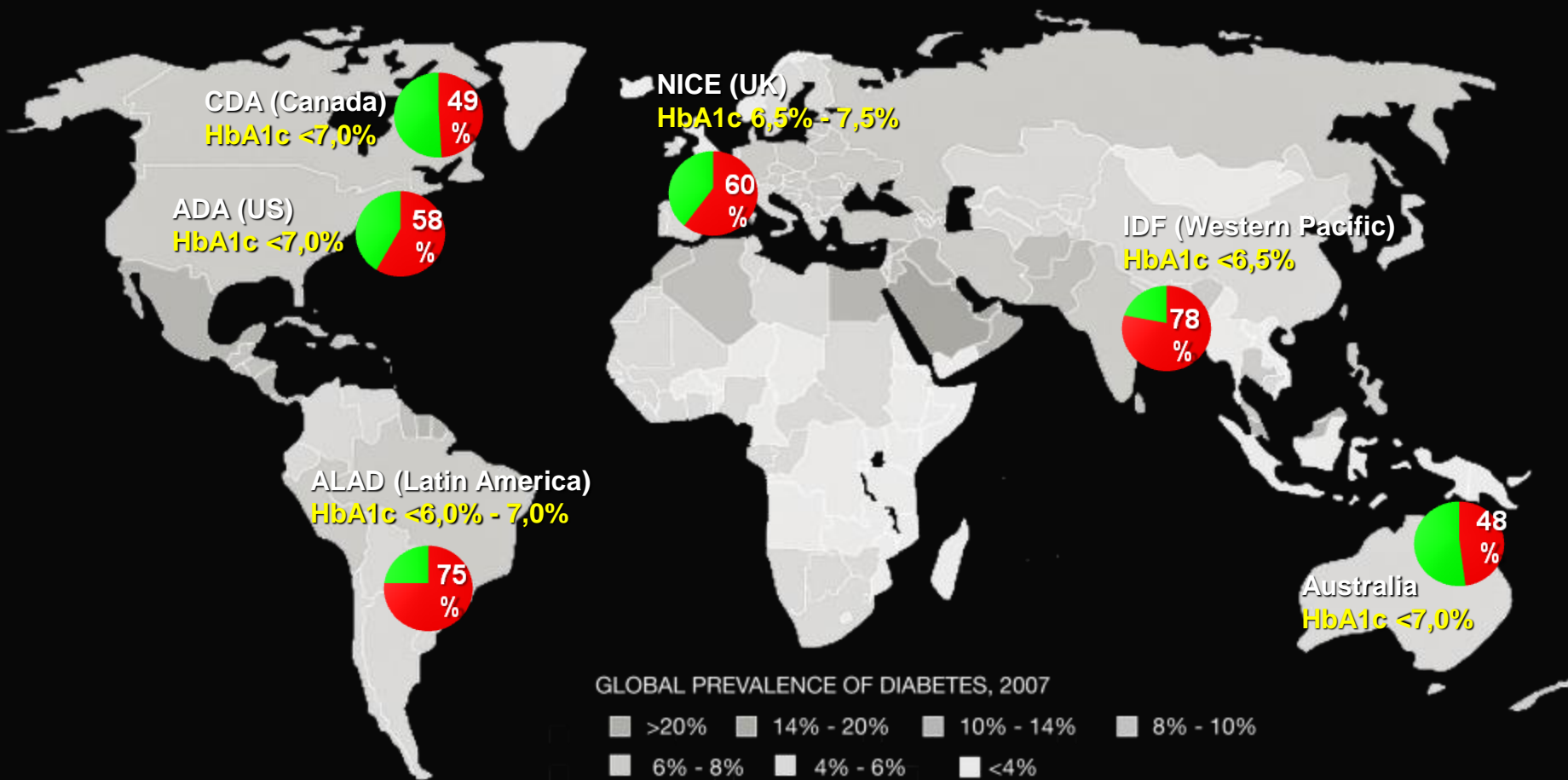


0.6 million

from malaria
2013
WHO Global Health
Observatory Data
Repository 2013

ΔΙΑΒΗΤΗΣ: Η ρύθμισή του είναι παγκόσμια πρόκληση...

Στόχοι για τη ρύθμιση της HbA1c και ποσοστά αρρυθμιστων ασθενών.



* Ο T2DM αντιπροσωπεύει ~90%–95% των περιπτώσεων (Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet, 2005. Atlanta, Ga: US Department of Health and Human Services; 2005). Προσαρμογή από το International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 2nd ed. 2003; 3rd ed. 2006.

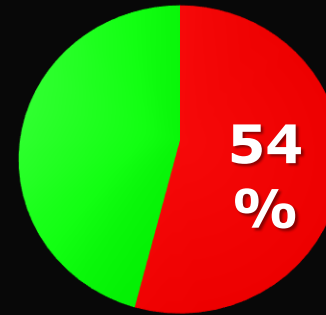
1.Harris et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70:90-7 2.NCQA 2006 (Heidis measures) 3.UNIFESP and Fiocruz Study 2006, 4.EUCID 2008 5.JDDM-CODIC 2007 6.Nitiyanant et al. *CMRO* 2002;18(5):317-327 7.<http://www.glycomat.com/changingdiabetes/AUS>, 8. Liatis et al, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009

ΔΙΑΒΗΤΗΣ:

Η ρύθμισή του είναι πρόκληση και στην Ελλάδα
Στόχοι για τη ρύθμιση της HbA1c και ποσοστά αρρυθμιστων
ασθενών.



Το 54% των ατόμων με
ΣΔΤ2
στην Ελλάδα θεωρούνται
αρρυθμιστα
(HbA1c <7,0%)



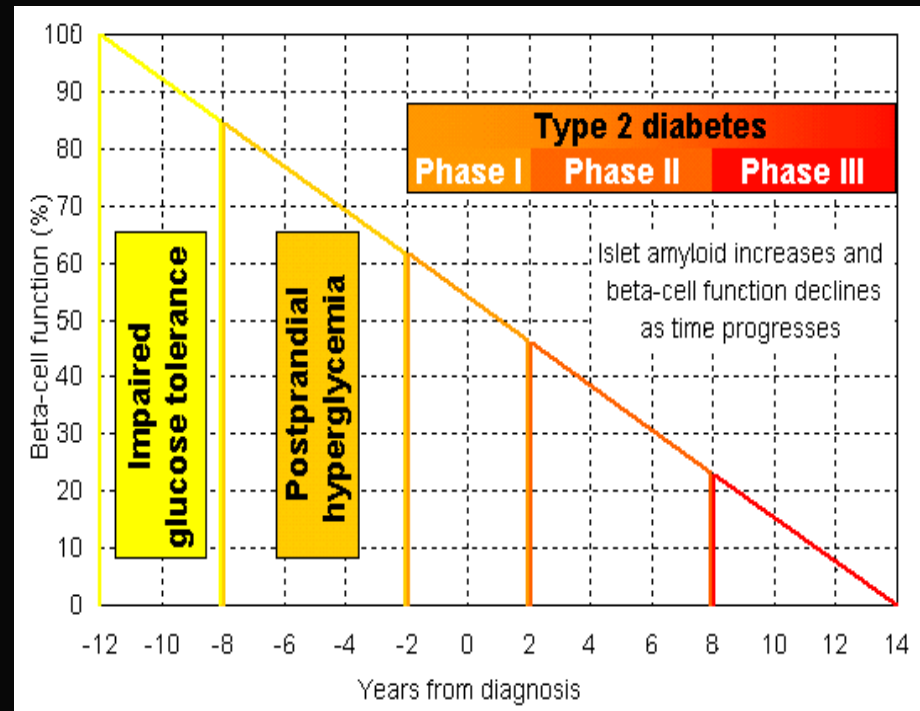
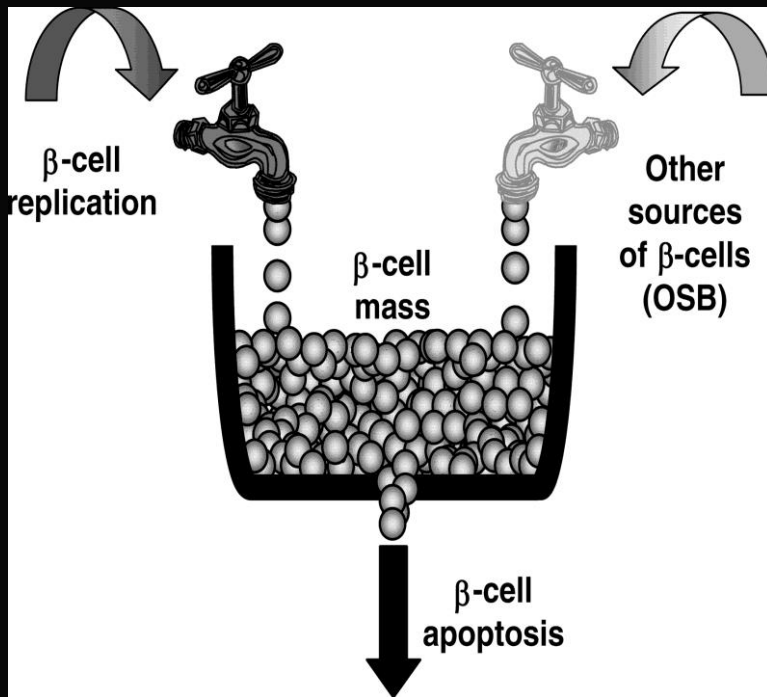
Ο δρόμος αναζήτησης της ευγλυκαιμίας ...



... δεν είναι στρωμένος με ροδοπέταλα ...



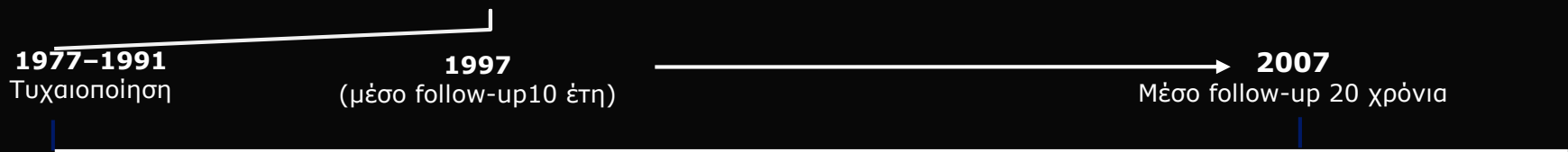
Όσο περνούν τα χρόνια γίνεται πιο δύσκολη Στο Διαβήτη τύπου 2



Ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος είναι σημαντικός: 10- και 20-χρόνια follow-up

UKPDS :
Εντατική vs. Συμβατικής αγωγής

10 χρόνια follow-up μετά τη μελέτη



12%*

9%*

Οποιαδήποτε έκβαση
σχετιζόμενη με τη διαβήτη

16%

15%*

Μικροαγγειακή νόσος

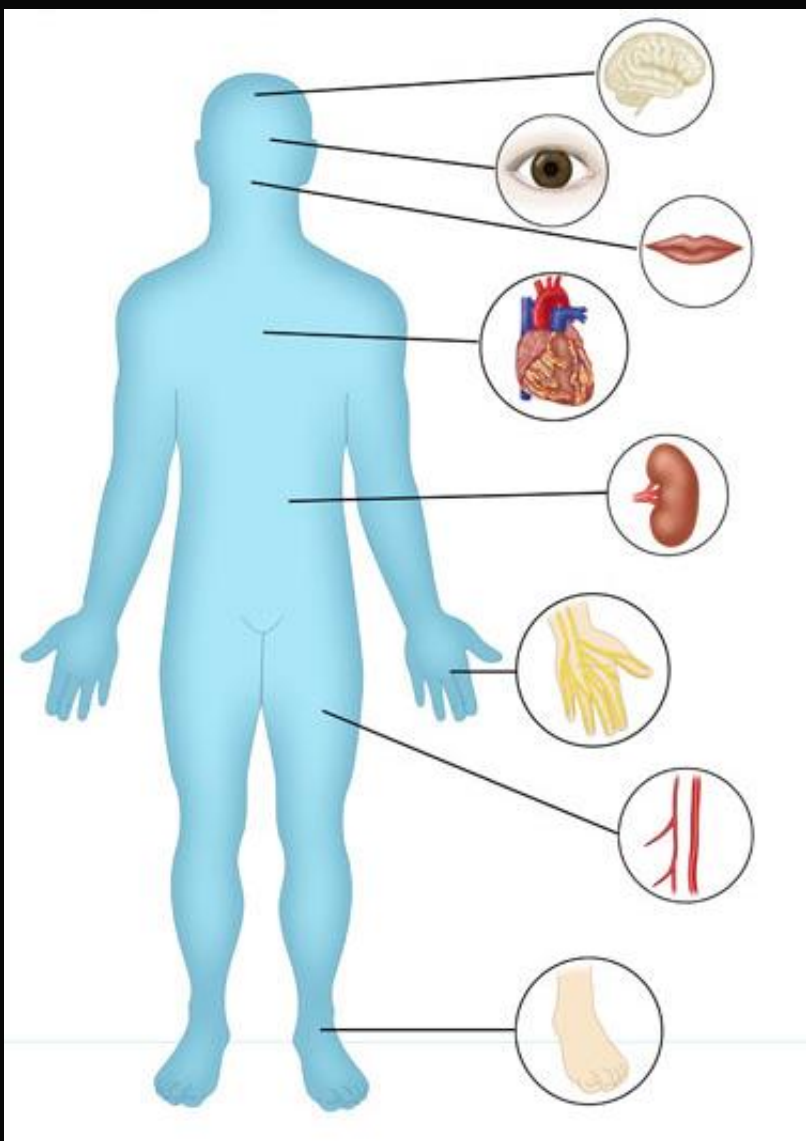
25%*

**Στο ΣΔ τ2, η βελτίωση
του γλυκαιμικού ελέγχου,
ελαττώνει τις επιπλοκές**

24%*

Έμφραγμα

* $p < 0.05$; intensive vs. conventional treatment; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study
Adapted from Holman *et al.* *N Engl J Med* 2008;359:1577-89; UKPDS Study Group. *Lancet* 1998;352:837-53



Οι Συνέπειες του Διαβήτη

1. Καρδιαγγειακή νόσος
2. Εγκεφαλικά επεισόδια
3. Περιφ Αρτ Νόσος
4. Νεφροπάθεια
5. Νευροπάθεια
6. Αμφιβληστροειδοπάθεια
7. Διαβητικό πόδι
8. Περιοδοντίτιδα

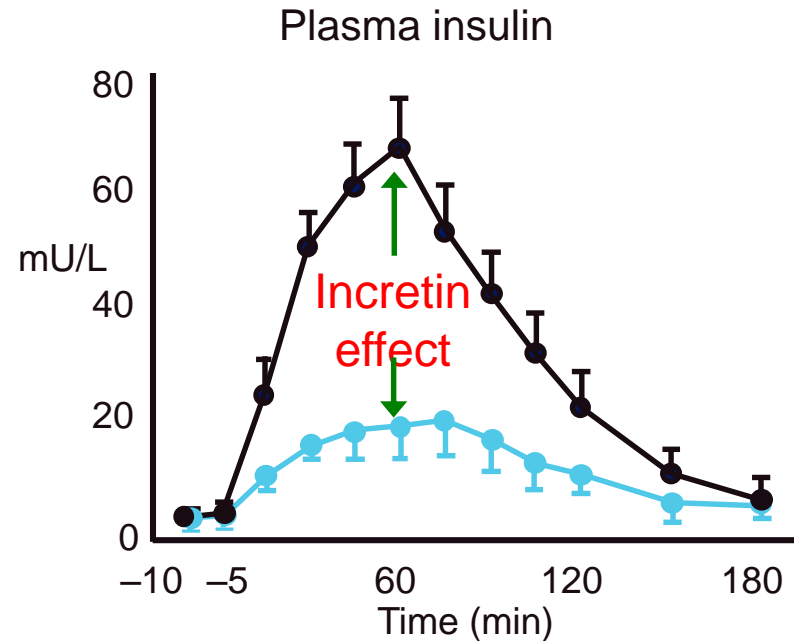
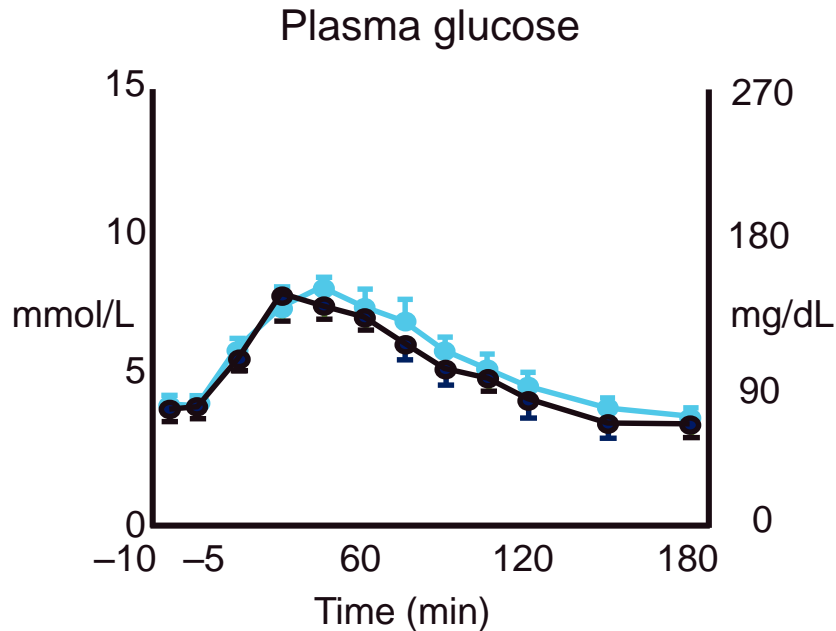
... γιατί οι ασθενείς μας παραμένουν αρρυθμιστοι ?

- Όχι επαρκής ευαισθητοποίηση των ασθενών\
- Ασυμπτωματική διαδρομή νόσου - Αδυναμία συμμόρφωσης των ασθενών
- Φόβος υπογλυκαιμίας
- Αδυναμία των επιστημόνων υγείας ...
- Πλημμελής εκπαίδευση μειωμένη δυνατότητα λήψης αποφάσεων
- Συνεχόμενη αύξηση του σωματικού βάρους
- Καταθλιπτική διάθεση – παραμελημένος Διαβήτης ...
- Αδυναμία κατανόησης της αξίας του αυτοελέγχου και της αυτορρύθμισης
- Καθυστέρηση στην έναρξη ινσουλινοθεραπείας

«Φαινόμενο Ινκρετίνης»

Ενδοφλέβια vs peros φόρτιση με γλυκόζη

● oral glucose load (50 g) ● iv glucose infusion

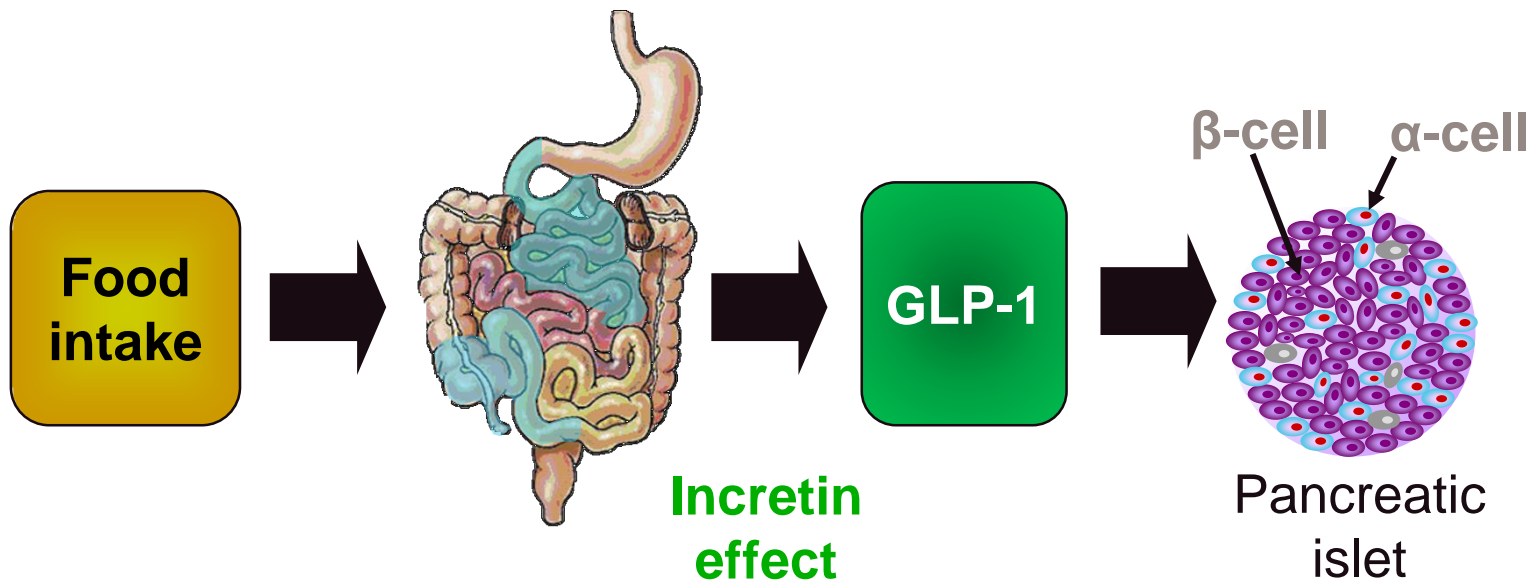


Η έκκριση ινσουλίνης είναι μεγαλύτερη μετά από τη φόρτιση γλυκόζης από το στόμα σε σχέση με την IV χορήγηση γλυκόζης, παρά τη παρόμοια συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος

Ινκρετίνες

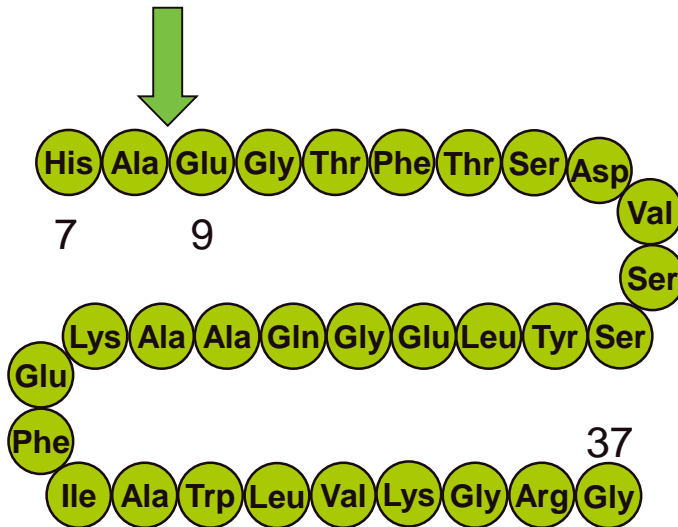
Increscere (Αύξηση)

Ορμόνες που παράγονται από το Γαστρεντερικό σύστημα και προάγουν την παραγωγή Ινσουλίνης από τα β κύτταρα του Παγκρέατος μετά το λήψη τροφής, ακόμα και πριν από την αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα



Το GLP-1 έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής

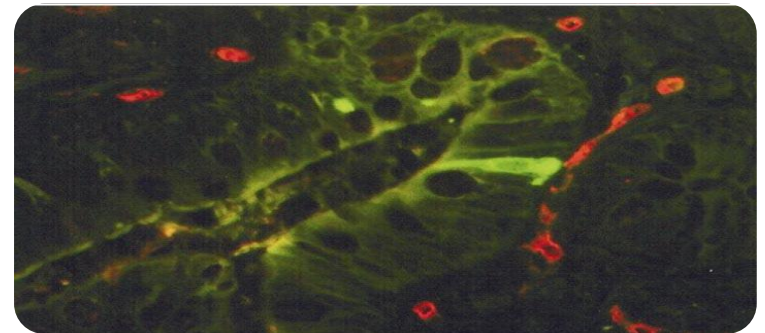
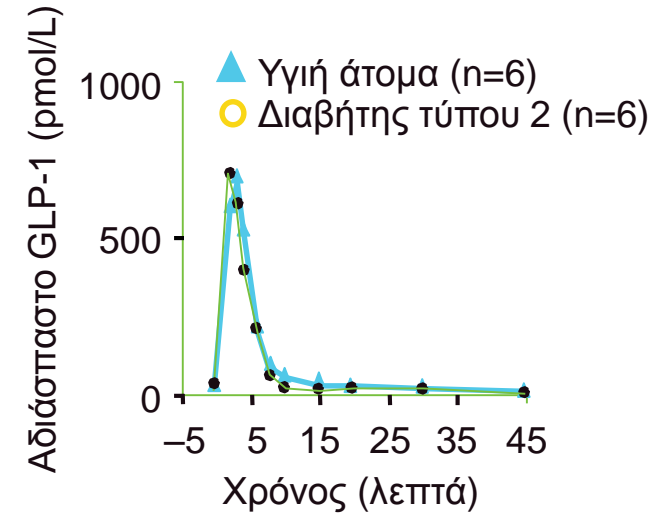
Πρωτεολυτική αδρανοποίηση
από **DPP-4**



Ενζυμική διάσπαση
Ταχεία απομάκρυνση
(4–9 L/min)

$t_{1/2}$ = 1.5–2.1 λεπτά
(i.v. έγχυση 2.5–25.0 nmol/L)

i.v. έγχυση GLP-1 (15 nmol/L)



Η λύσεις για τη “διόρθωση “ της παθολογικής έκκρισης των ινκρετινών στον ΣΔ τυπου 2

Δύο επιλογές :

Ινκρετινομιμικά φάρμακα ή αγωνιστές του υποδοχέα (GLP-1)

Αναστολείς του ενζύμου DPP4 Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV)
ελάττωση του ρυθμού αποδόμησης του GLP1

Ινκρετινικές Θεραπείες

GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors

GLP-1 receptor agonists

Short-acting	BD	Exenatide	(Byetta)
	OD	Lixisenatide	(Lyxumia)
Long-acting	OD	Liraglutide*	(Victoza)
	QW	Exenatide	(Bydureon)
		Dulaglutide	(Trulicity)
		Albiglutide	(Tanzeum)

Subcutaneous injection

Mimics endogenous
GLP-1

DPP-4 inhibitors

Sitagliptin	OD
Vildagliptin	BD
Saxagliptin	OD
Linagliptin	OD
Alogliptin	OD

Tablets

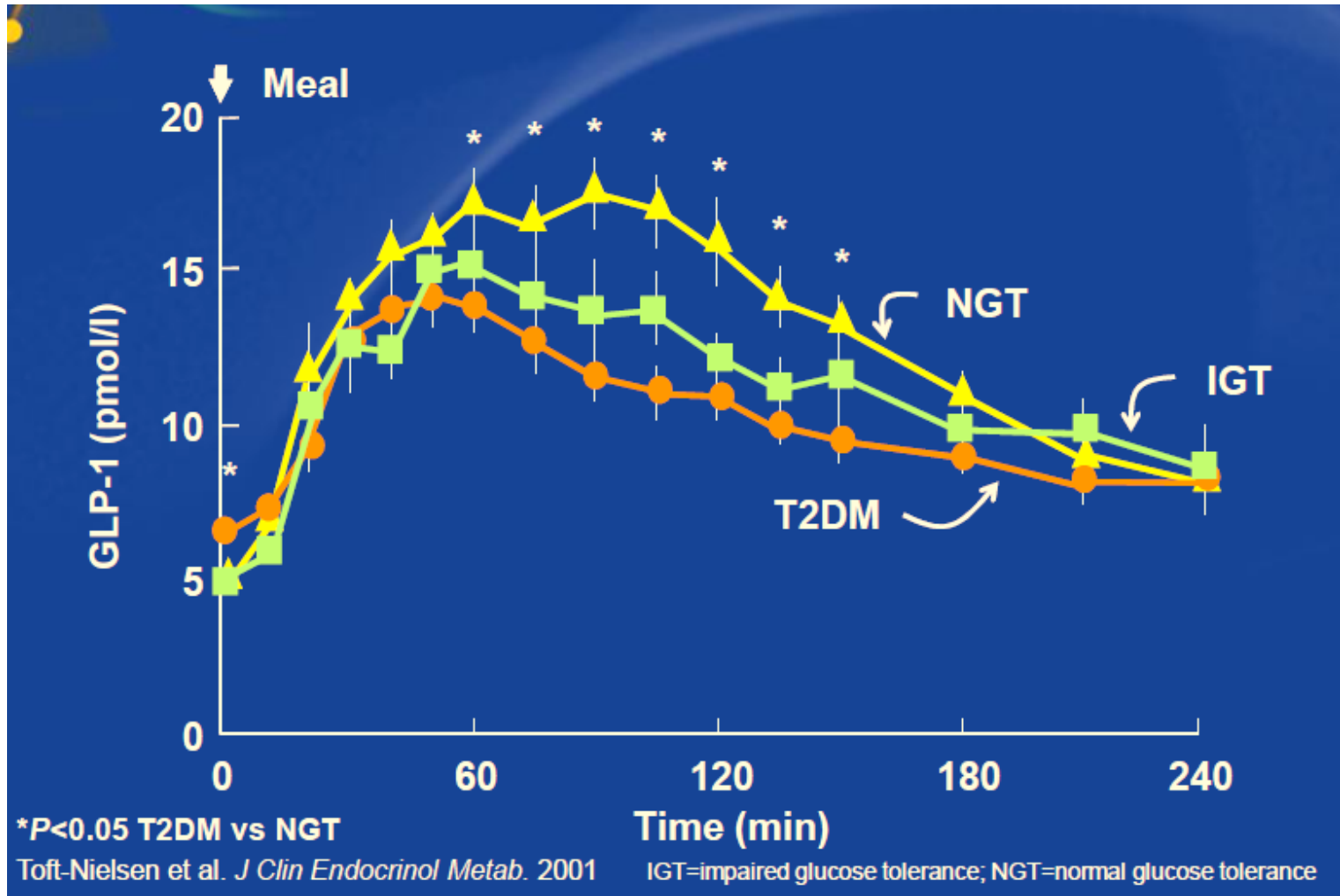
Enhance endogenous
GLP-1

*Human GLP-1 analogue, others are exendin-based

DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; OD = once daily; BD = twice daily; QW = once weekly

Drucker DJ, Nauck MA. Lancet 2006;368:1696-1705

Τα μεταγευματικά επίπεδα της GLP1 είναι ελαττωμένα σε ΣΔ τύπου 2 και IGT



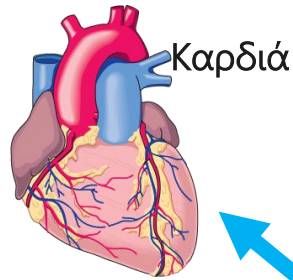
Διαφορές Αναλόγων του Υποδοχέα του GLP-1 και Αναστολέων του DPP-4

	Ανάλογα GLP-1	Αναστολείς DPP-4
Τρόπος χορήγησης	Υποδόρια ένεση	Δισκία
Αύξηση GLP-1	24-ωρη	2-4 ώρες μετά το γεύμα
Επάγει την έκκριση ινσουλίνης	++	+
Μείωση HbA1c	0,5-1,5%	0,5-0,9%
Καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης	++	+
Καθυστερεί τη γαστρική κένωση	+ ή ++	Καμία επίδραση
Μεταβολή βάρους	Αύξηση κορεσμού και απώλεια βάρους	Καμία επίδραση
Συχνότητα ήπιας/μέτριας υπογλυκαιμίας	0-12% (όχι συχνά)	0-4% (σπάνια)
Κύρια Ανεπιθύμητη Ενέργεια-Ναυτία	26-28% (συχνά)	0-1% (σπάνια)

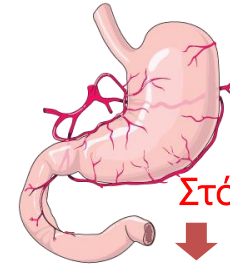
Το GLP-1 δρα σε ένα μεγάλο αριθμό διαφορετικών ιστών Τα GLP-1 Ανάλογα έχουν τη δυνατότητα για ευρεία θεραπευτική δράση

↑ Καρδιοπροστατευτική δράση

↑ Καρδιακή λειτουργία

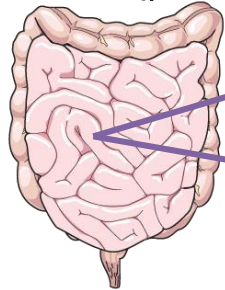


Εγκέφαλος
↑ Νευροπροστατευτική δράση
↓ Όρεξη

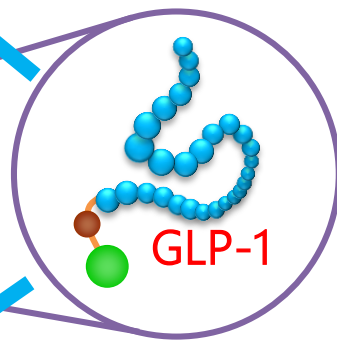


Στόμαχος
↓ Γαστρική κένωση

Γαστρεντερικό
Σύστημα



Το GLP-1 εκκρίνεται
από τα L-κύτταρα



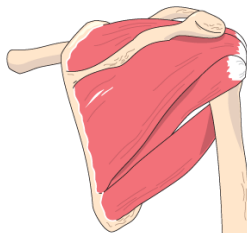
GLP-1



Πάγκρεας

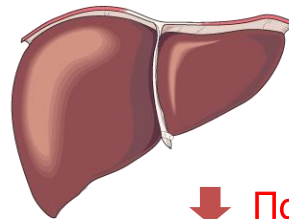
↑ Βιοσύνθεση Ινσουλίνης
↑ Πολλαπλασιασμός β-κυττάρων
↓ Απόπτωση β-κυττάρων

Μύες



↑ Ευαισθησία στην ινσουλίνη

Ήπαρ



↑ Έκκριση ινσουλίνης
↓ Έκκριση γλυκαγόνης

↓ Παραγωγή γλυκόζης

Οι διαφορές των Αγωνιστών Υποδοχέα GLP-1 εξαρτώνται από τη Φαρμακοκινητική τους

Παράμετροι	Βραχείας Δράσης Αγωνιστές Υποδοχέα GLP-1	Μακράς Δράσης Αγωνιστές Υποδοχέα GLP-1
Δραστικές Ουσίες Αναλόγων GLP-1	Εξενατίδη IR Λιξισενατίδη	Αλμπιγλουτίδη / Ντουλαγλουτίδη Εξενατίδη LAR Λιραγλουτίδη
Χρόνος Ημίσειας Ζωής	2–5 ώρες	12 ώρες – Μερικές Ημέρες
ΔΡΑΣΕΙΣ		
• Γλυκόζη Νηστείας – FPG	Ήπια Μείωση	ΙΣΧΥΡΗ ΜΕΙΩΣΗ
• Μεταγευματική Υπεργλυκαιμία – PPG	ισχυρη μειωση	Ήπια Μείωση
• Έκκριση Ινσουλίνης Νηστείας	Ήπια Διέγερση Έκκρισης	Ισχυρή Διέγερση Έκκρισης
• Μεταγευματική Έκκριση Ινσουλίνης	Μείωση	Ήπια Διέγερση Έκκρισης
• Έκκριση Γλυκαγόνης	Μείωση	Μείωση
• Ρυθμός Γαστρικής Κένωσης	Επιβράδυνση	Ηπια Επιβράδυνση
• Αρτηριακή Πίεση	Μείωση	Μείωση
• Καρδιακή Συχνότητα	Χωρίς επίδραση ή μικρή μείωση (0–2 bpm)	Μέτρια Άυξηση (κατά 2–5 bpm)
• Μείωση Σωματικού Βάρους	1–5 kgr	2–5 kgr
• Συχνότητα Ναυτίας	20–50%, εξασθενεί αργά (σε διάστημα εβδομάδων ή αρκετών μηνών)	20–40% εξασθενεί σύντομα (σε διάστημα ~4–8 εβδομάδων)

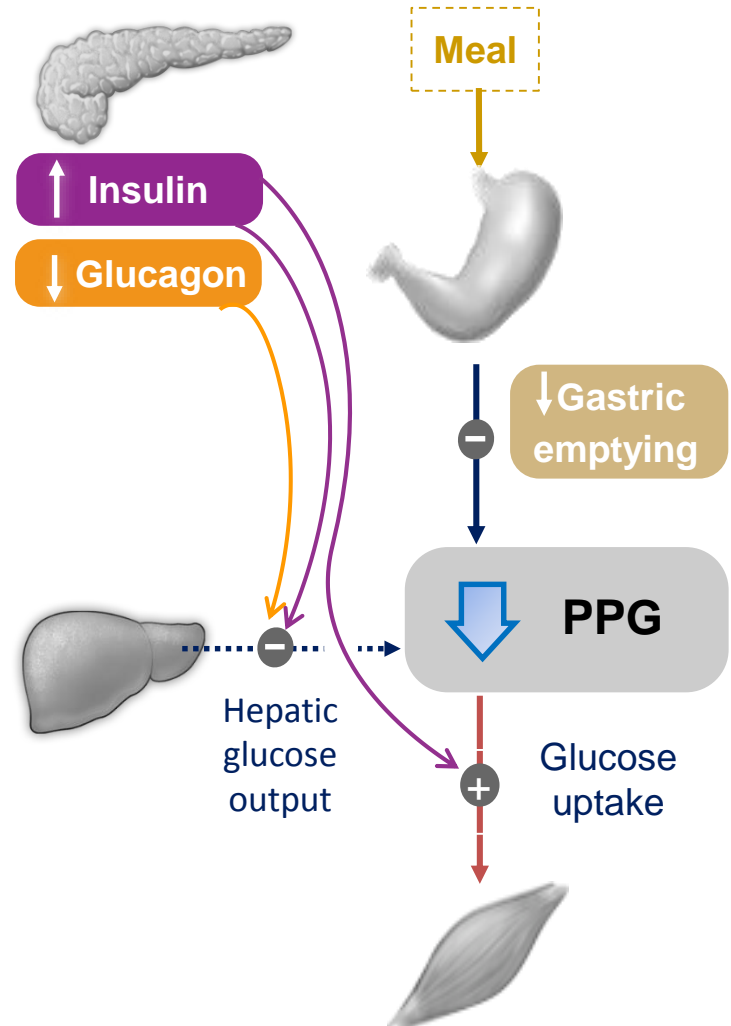
Φυσιολογία ρύθμισης μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης

- 1 ↑ Insulin**
Rising plasma glucose stimulates pancreatic β -cells to secrete insulin¹
- 2 ↓ Glucagon**
Plasma glucose inhibits glucagon secretion by pancreatic α -cells¹
- 3 ↓ Gastric emptying**
Delaying and/or slowing gastric emptying is a major determinant of postprandial glycaemic excursion²

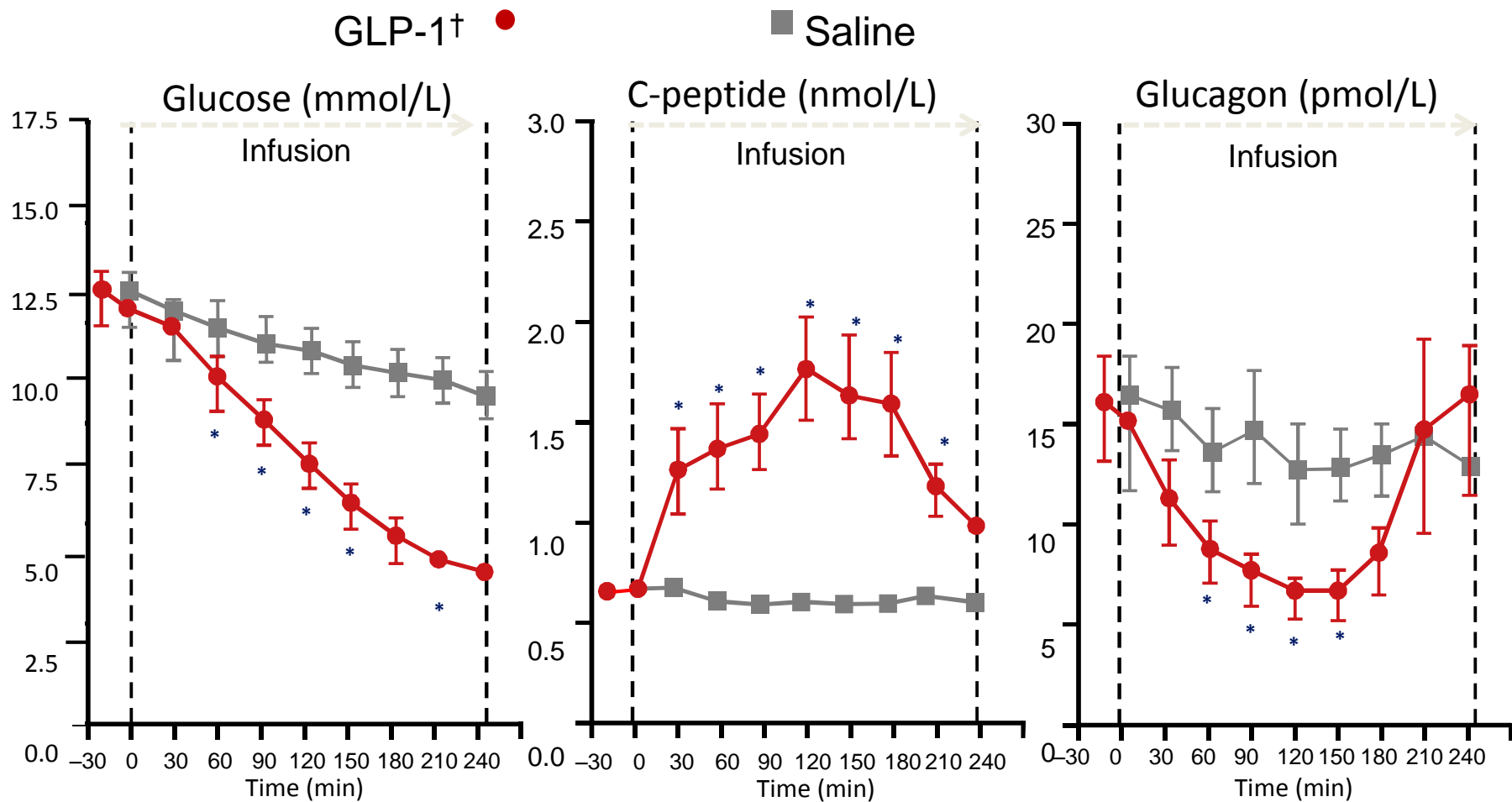
PPG = postprandial glucose

¹DeFronzo RA. Med Clin North Am 2004;88:787-835

²Horowitz M et al. Diabet Med 2002;19:177-94



GLP-1 αποκαθιστά την μεταγευματική απάντηση της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης στον ΣΔ2



†GLP-1(7–36 amide) infused at 1.2 pmol/kg/min for 240 min.

* $p < 0.05$

Adapted from Nauck MA et al. Diabetologia 1993;36:741–4.

Διαθέσιμοι σήμερα GLP-1 RAs

GLP-1 RA	Ημιζωή	Δοσολογία	Προσαρτημέ- νη βελόνα	Χωρίς ανασύσταση	Ρύθμιση δόσης	Προγεμι- σμένη πένα	Αυτόματη έγχυση	Μίας δόσης
Ντουλαγλουτίδη Trulicity ^{1,2}	4,7 ημέρες	Μία φορά την εβδομάδα	✓	✓		✓	✓	✓
Λιξισενατίδη ^{5,6}	~3 ώρες	Μία φορά την ημέρα		✓		✓		
Εξενατίδη QW ^{7,8}	Σταθερή κατάσταση για 7 εβδομάδες	Μία φορά την εβδομάδα				✓		✓
Λιραγλουτίδη ^{9,10}	13 ώρες	Μία φορά την ημέρα		✓	✓	✓		
Εξενατίδη BID ^{11,12}	2,4 ώρες	Δύο φορές την ημέρα		✓	✓	✓		

RA = αγωνιστής υποδοχέα.

1. Trulicity (dulaglutide once weekly) [Summary of Product Characteristics]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company; 2014. 2. Trulicity (dulaglutide once weekly) [Instructions for Use]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company; 2014. 3. Albiglutide [Summary of Product Characteristics]. Cork, Ireland: GlaxoSmithKline Trading Services Limited; 2014. 4. Albiglutide [Instructions for Use]. Cork, Ireland: GlaxoSmithKline Trading Services Limited; 2014. 5. Lixisenatide [Summary of Product Characteristics]. Paris, France: Sanofi-aventis groupe; 2013. 6. Lixisenatide [Instructions for Use]. Paris, France: Sanofi-aventis groupe; 2013. 7. Exenatide QW [Summary of Product Characteristics]. Södertälje, Sweden: AstraZeneca; 2011. 8. Exenatide QW [Instructions for the User]. Södertälje, Sweden: AstraZeneca; 2011. 9. Liraglutide [Summary of Product Characteristics]. Bagsvaerd, Denmark: Novo Nordisk A/S; 2013. 10. Liraglutide [Information for the User]. Bagsvaerd, Denmark: Novo Nordisk A/S; 2009. 11. Exenatide BID [Summary of Product Characteristics]. Middlesex, UK: Bristol Myers Squibb/AstraZeneca EEIG; 2013. 12. Exenatide BID [Information for the Patient]. Södertälje, Sweden: AstraZeneca AB; 2011.

Κατευθυντηριες οδηγίες American Diabetes Association/EASD

Υγιεινή διατροφή, έλεγχος του βάρους και αυξημένη σωματική δραστηριότητα

Αρχική φαρμακευτική μονοθεραπεία	➡	Συνδυασμοί 2 φαρμάκων	➡	Συνδυασμοί 3 φαρμάκων	➡	Συνδυασμένη ενέσιμη θεραπεία
Μετφορμίνη (ή SU εάν η μετφορμίνη δεν είναι ανεκτή)		Μετφορμίνη +		Μετφορμίνη +		Μετφορμίνη +
		SU		SU + TZD ή DPP-4i ή SGLT2i ή GLP-1 RA ή ινσουλίνη		Βασική ινσουλίνη +
		TZD		TZD + SU ή DPP-4i ή SGLT2i ή GLP-1 RA ή ινσουλίνη		Γευματική ινσουλίνη ή GLP-1 RA
		DPP-4i		DPP-4-i + SU ή TZD ή SGLT2i ή ινσουλίνη		
		SGLT2i		SGLT2i + SU ή TZD ή DPP-4i ή ινσουλίνη		
		GLP-1 RA		GLP-1 RA + SU ή TZD ή ινσουλίνη		
		Ινσουλίνη (βασική)		Ινσουλίνη + TZD ή DPP-4i ή GLP-1 RA		

Εξέλιξη της στρατηγικής μετά από ~3 μήνες ανεπιτυχούς γλυκαιμικού ελέγχου (στόχος HbA1c)

DPP-4i = αναστολέας διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4, EASD = Ευρωπαϊκή Εταιρεία για τη Μελέτη του Διαβήτη, HbA1c = γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, SGLT2i = αναστολέας του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης-2, SU = σουλφονουλουρία, TZD = θειαζολιδινεδιόνη.

Inzucchi SE, et al. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-149.

Αλγόριθμος γλυκαιμικού ελέγχου του ΑΑCΕ

Τροποποίηση του τρόπου ζωής (συμπεριλαμβανομένης ιατρικά υποβοηθούμενης απώλειας βάρους)

Αρχική HbA1c <7,5%

Μονοθεραπεία*

- Μετφορμίνη
- **GLP-1 RA**
 - DPP-4i
 - AGI
- ▲ SGLT-2†
- ▲ TZD
- ▲ SU/GLN

Εάν η HbA1c είναι >6,5% σε 3 μήνες, προσθέστε δεύτερο φάρμακο



- = Λίγες ΑΕ σε σχέση με τα πιθανά οφέλη
- ▲ = Χρήση με προσοχή

Αρχική HbA1c ≥7,5%

Διπλή θεραπεία*

Μετφορμίνη (ή άλλος παράγοντας 1^{ης} γραμμής) +

- **GLP-1 RA**
 - DPP-4i
 - ▲ TZD
 - ▲ SGLT-2†
- ▲ Βασική ινσουλίνη
- Χολησεβελάμη
- Βρωμοκρυπτίνη QR
 - AGI
- ▲ SU/GLN

Εάν δεν επιτευχθεί ο στόχος σε 3 μήνες, προχωρήστε σε τριπλή θεραπεία



Εάν δεν επιτευχθεί ο στόχος σε 3 μήνες, προχωρήστε σε ή εντατικοποιήστε τη θεραπεία με ινσουλίνη



Αρχική HbA1c >9,0%

Απουσία συμπτωμάτων

◀ Διπλή θεραπεία

ή

◀ Τριπλή θεραπεία

Συμπτώματα

Ινσουλίνη
±
Άλλοι παράγοντες



Προσθέστε ή εντατικοποιήστε την ινσουλίνη

*Η λίστα φαρμάκων που παρατίθεται είναι μια προτεινόμενη σειρά χρήσης. †Βάσει δεδομένων κλινικών μελετών φάσης 3. ΑΑCΕ = Αμερικανική Εταιρεία Κλινικών Ενδοκρινολόγων, AGI = αναστολέας α-γλυκοσιδάσης, GLN = γλουταμίνη, QR = ταχείας αποδέσμευσης, SGLT-2 = συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης-2. Garber AJ. *Endocr Pract.* 2013;19(2);327-335.

Ντουλαγλουτίδη

Αποτελεσματικός και μακροχρόνιος γλυκαιμικός έλεγχος⁴

Αποδεδειγμένη μείωση της HbA1c σε 6 απ'ευθείας συγκριτικές μελέτες⁴

Φιλική στον ασθενή μέθοδος χορήγησης¹

Το μόριο της ντουλαγλουτίδης έχει σχεδιασθεί με βάση τις ανάγκες των ασθενών²

Χορηγούμενος μία φορά εβδομαδιαίως GLP-1 RA σε έτοιμη προς χρήση πένα^{3,4}

Γνωστά χαρακτηριστικά της κατηγορίας GLP-1 RA^{4,5}

Απώλεια βάρους ^{4,5}

Χαμηλός κίνδυνος υπογλυκαιμίας⁶

Οι πιο συνήθεις ΑΕ είναι από το γαστρεντερικό^{4,5}

1. Matfin G, et al. *Diabetes*. 2014;63(Suppl 1A):LB31. 2. Glaesner W, et al. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(4):287-296. 3. Trulicity (dulaglutide once weekly) [Instructions for Use]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company; 2014. 4. Trulicity (dulaglutide once weekly) [Summary of Product Characteristics]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company; 2014. 5. Balena R, et al. *Diabet Obes Metab*. 2013;15(6):485-502. 6. Kuritzky L, et al. *Postgraduate Medicine*. 2014;126(6):60-72.

Θεραπευτικές ενδείξεις

Η ντουλαγλουτίδη ενδείκνυται για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως:

Επιπρόσθετη θεραπεία

- Σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μείωσης της γλυκόζης, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, όταν τα φάρμακα αυτά σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.
- Η συνιστώμενη δόση είναι 1,5 mg μία φορά την εβδομάδα.
 - Σε δυνητικά ευάλωτους πληθυσμούς, όπως είναι οι ασθενείς ≥ 75 ετών, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο χορήγησης 0,75 mg μία φορά εβδομαδιαίως ως δόση έναρξης.

Μονοθεραπεία

- Όταν η δίαιτα και η άσκηση μόνο δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς για τους οποίους η χρήση μετφορμίνης θεωρείται ακατάλληλη λόγω μη ανοχής ή αντενδείξεων.
- Η συνιστώμενη δόση είναι 0,75 mg μία φορά την εβδομάδα.

Σχεδιασμένη με βάση τις ανάγκες των ασθενών

Αποσκοπώντας στη βελτίωση της εμπειρίας των ασθενών από την έναρξη ενέσιμης θεραπείας, τόσο το μόριο της ντουλαγλουτίδης όσο και η πένα Trulicity έχουν σχεδιασθεί με βάση τις ανάγκες των ασθενών^{1,2}



Το μόριο της ντουλαγλουτίδης



Η έτοιμη προς χρήση πένα

Το μόριο της ντουλαγλουτίδης έχει σχεδιασθεί με βάση τις ανάγκες των ασθενών

Το μόριο έχει σχεδιασθεί ώστε να παρέχει στο Trulicity τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

Δοσολογία μία φορά την εβδομάδα που επιτυγχάνεται με¹:

Μειωμένη νεφρική κάθαρση

Αντίσταση DPP-4²

Παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής

Το γεγονός ότι δεν απαιτείται ανασύσταση³ και η χορήγηση γίνεται μέσω μιας βελόνας μικρής διαμέτρου επιτυγχάνεται με²:

Ενισχυμένη διαλυτότητα

1. Trulicity (dulaglutide once weekly) [Summary of Product Characteristics]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company; 2014.

2. Data on File. Eli Lilly and Company; 2014. 3. Trulicity (dulaglutide once weekly) [Instructions for Use]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company; 2014.

Έτοιμη προς χρήση πένα σχεδιασμένη με βάση τις ανάγκες των ασθενών

Η πένα Trulicity είναι έτοιμη προς χρήση¹

- Δεν απαιτείται ανασύσταση ή γέμισμα
- Τοποθετημένη εκ των προτέρων κρυμμένη βελόνα 29-gauge²
- Κάθε πένα περιέχει 1 δόση Trulicity



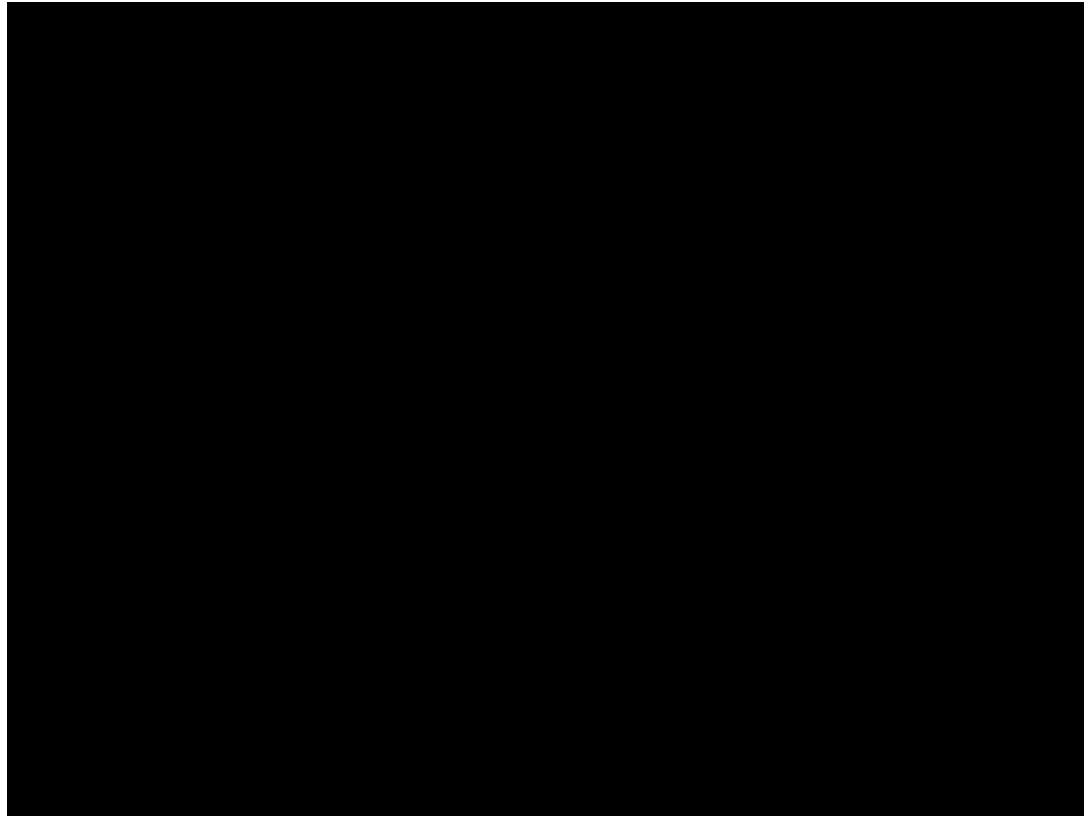
Αυτόματη χορήγηση δόσης¹

- Οι ασθενείς πιέζουν απλά ένα πλήκτρο αντί να τρυπούν μόνοι τους το δέρμα τους με μια βελόνα

99,0% των ασθενών θεωρούν τη χορήγηση εύκολη³

- 1. Αφαιρείτε το καπάκι. 2. Τοποθετείτε και απασφαλίζετε. 3. Πιέζετε και κρατάτε.¹

Βίντεο για την έτοιμη προς χρήση πένα



Αποτελέσματα για τη χρηστικότητα της πένας Trulicity

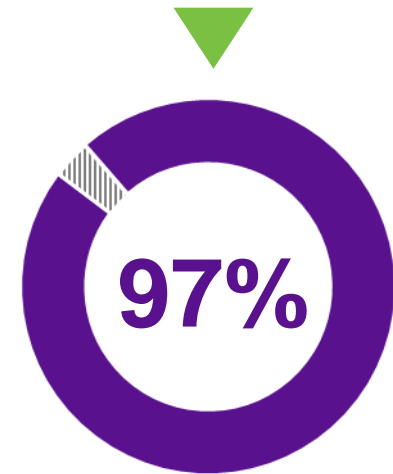
Σε μία μελέτη για τη χρήση της πένας σε ασθενείς που λάμβαναν για πρώτη φορά ενέσιμη θεραπεία, οι περισσότεροι ασθενείς μπόρεσαν να χρησιμοποιήσουν την πένα επιτυχώς και συμφώνησαν ή δήλωσαν ανεπιφύλακτα ότι η έτοιμη προς χρήση πένα Trulicity ήταν συνολικά εύχρηστη.



Τελικό ποσοστό
επιτυχίας ένεσης



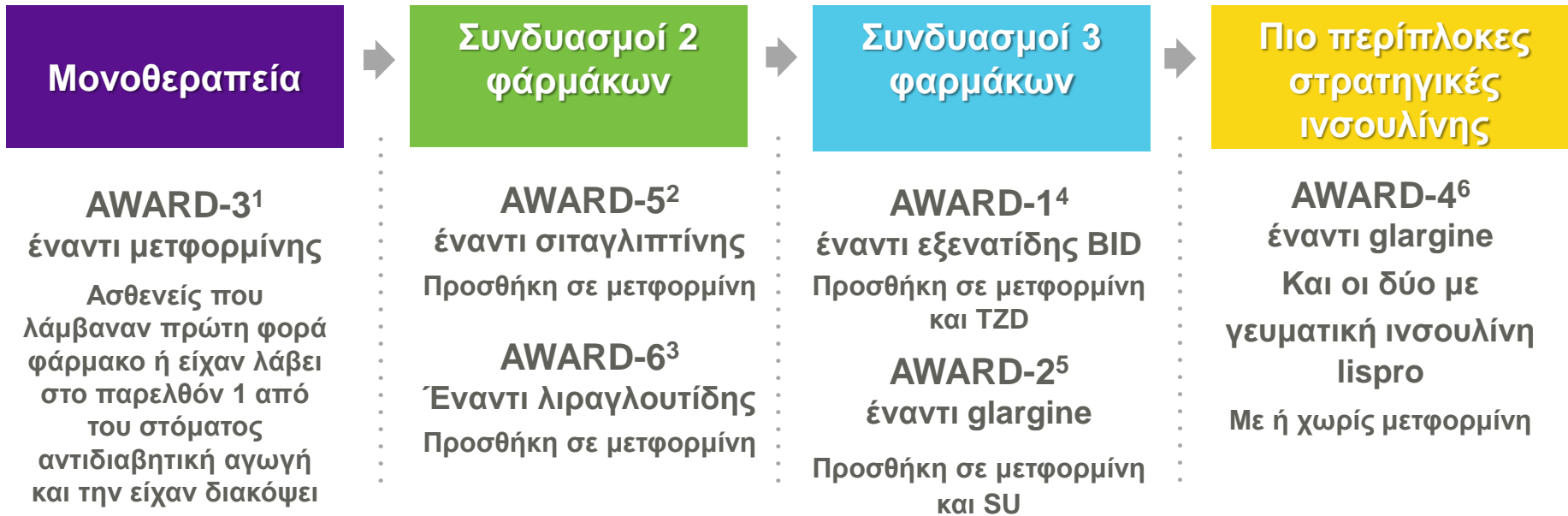
Έκριναν ότι
η πένα είναι
εύχρηστη



Δήλωσαν ότι
επιθυμούν να
συνεχίσουν

Πρόγραμμα κλινικών μελετών για το Trulicity: AWARD

Το πρόγραμμα AWARD καλύπτει όλο το φάσμα περίθαλψης των ασθενών



Πάνω από 5000 ασθενείς εντάχθηκαν σε κλινικές μελέτες φάσης 3⁷

AWARD = Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes.

1. Umpierrez G, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2168-2176. 2. Nauck M, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2149-2158. 3. Dungan KM, et al. *Lancet*. 2014;384(9951):1349-1357. 4. Wysham C, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159-2167. 5. Giorgino F, et al. *Diabetes*. 2014;63(Suppl 1):A87. 6. Jendle J, et al. *Diabetes*. 2014;63(Suppl 1):A246. 7. Trulicity (dulaglutide once weekly) [Summary of Product Characteristics]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company; 2014.

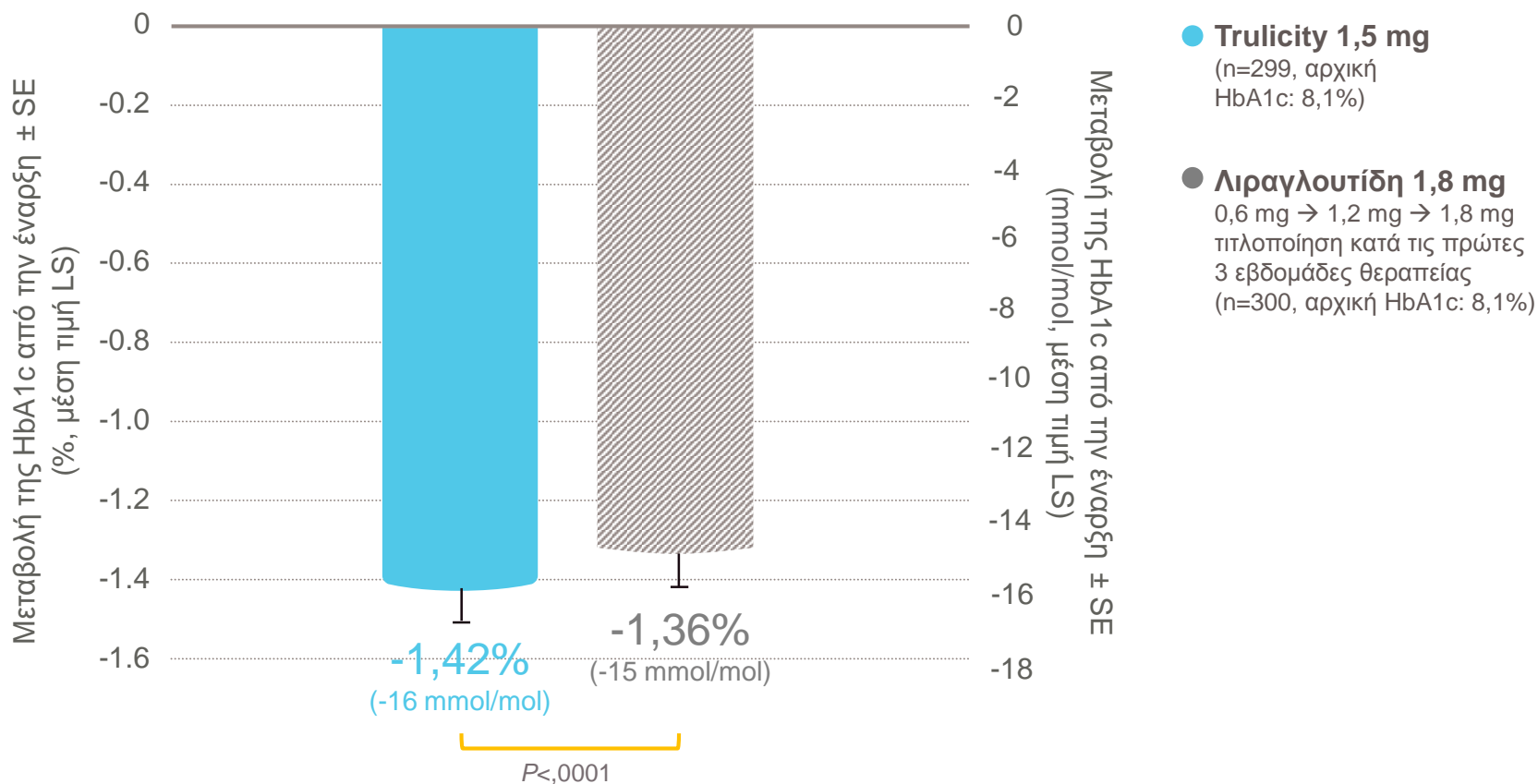
Σχεδιασμός προγράμματος μελετών AWARD



* Κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου, οι βασικές θεραπείες τιλοποιήθηκαν στις κατάλληλες προκαθορισμένες δοσολογίες και στη συνέχεια οι δόσεις διατηρήθηκαν για όσες εβδομάδες απαιτούνταν προκειμένου να σταθεροποιηθεί ο ασθενής στη χρησιμοποιούμενη βασική θεραπεία. Οι από του στόματος θεραπείες συνεχίστηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

1. Nauck M, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2149-2158. 2. Dungan KM, et al *Lancet*. 2014;384(9951):1349-1357. 3. Wysham C, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159-2167. 4. Giorgino F, et al. *Diabetes*. 2014;63(Suppl 1):A87.

Η μείωση της HbA1c με το Trulicity 1,5 mg ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε με τη λιραγλουτίδη 1,8 mg στην μελέτη AWARD-6

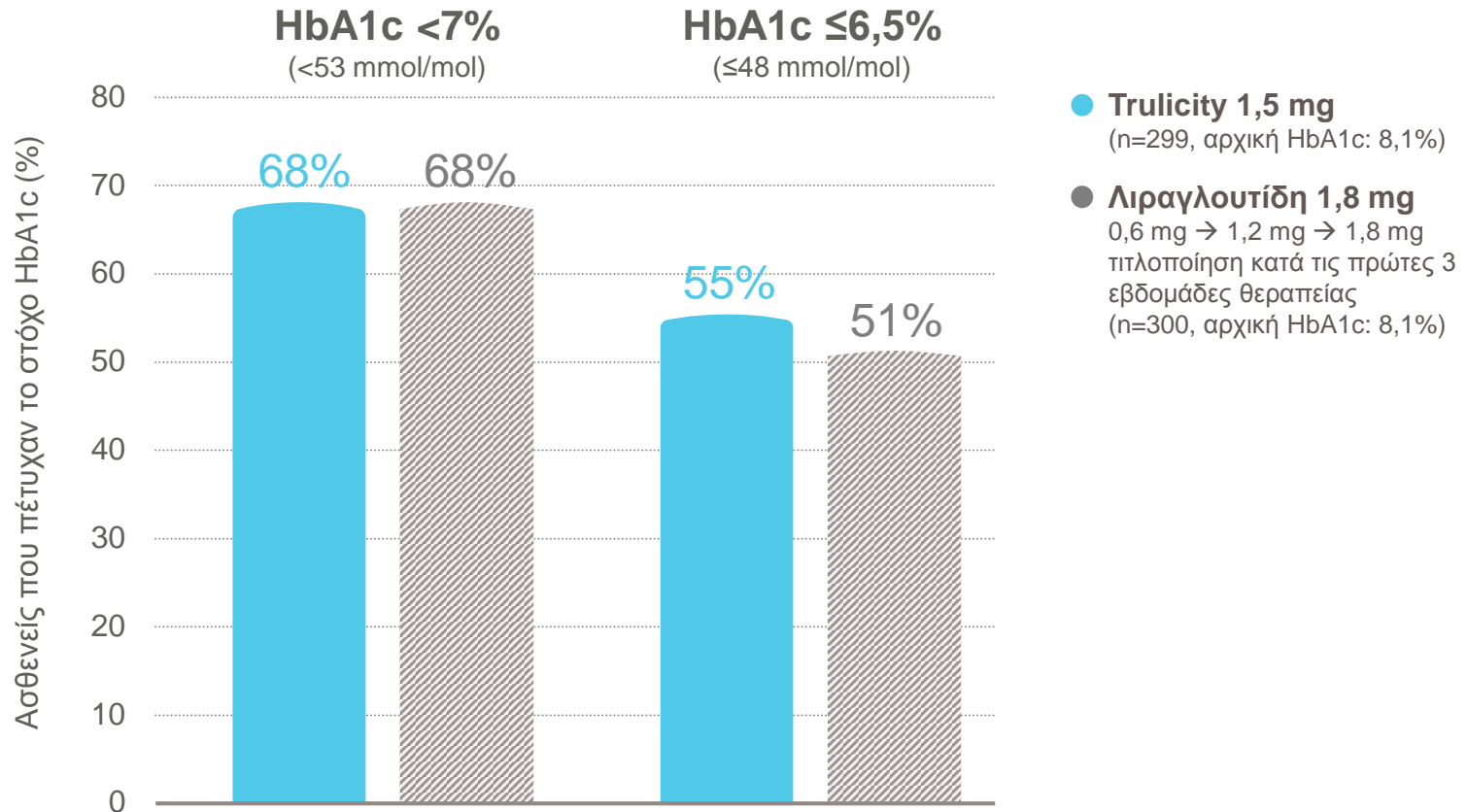


Μελέτη φάσης 3 με ομάδα ενεργού ελέγχου, διάρκειας 26 εβδομάδων. Η θεραπεία προστέθηκε σε βασική θεραπεία με μετφορμίνη. Όλες οι τιμές n αναφέρονται στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία.

LS = ελάχιστα τετράγωνα, SE = τυπικό σφάλμα.

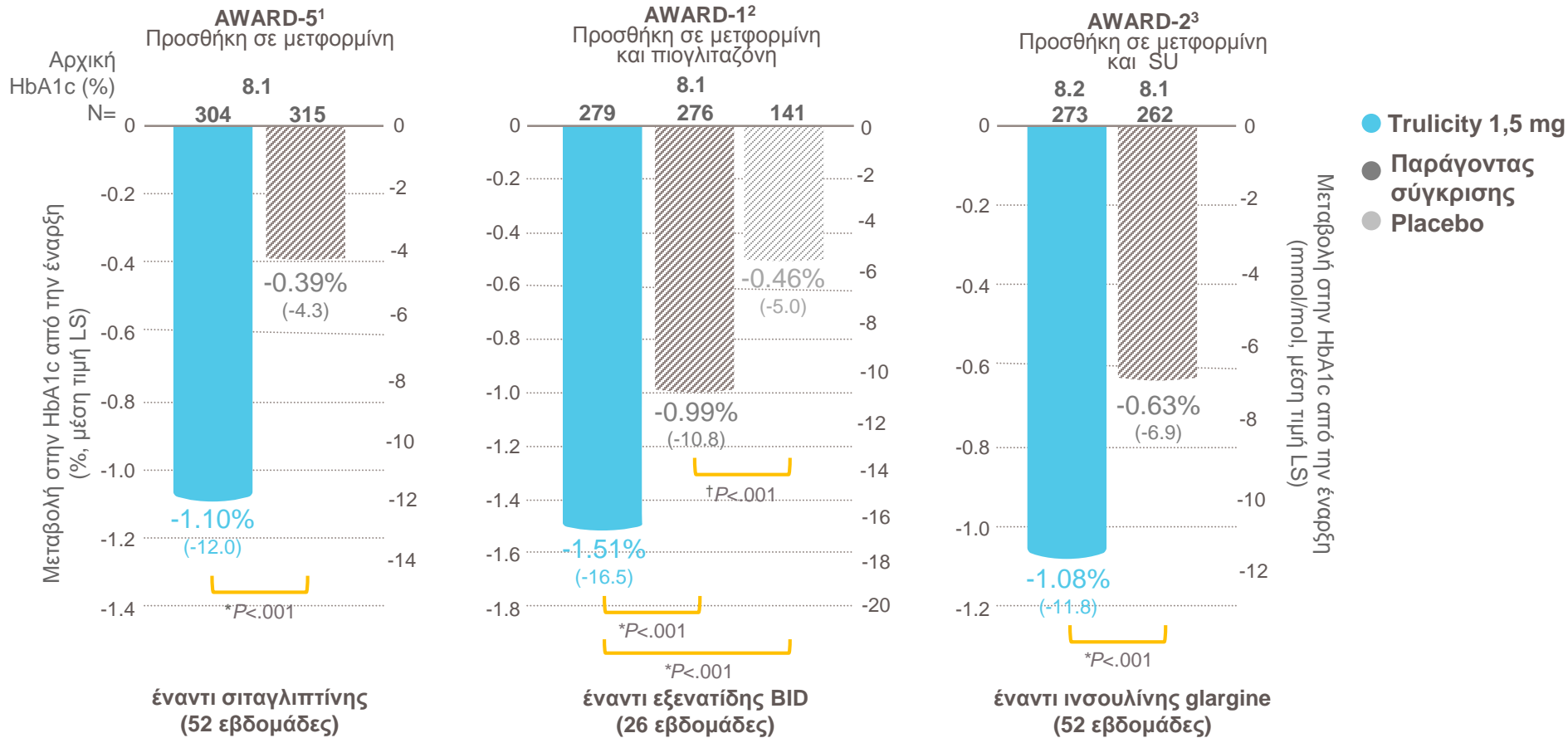
Dungan KM, et al. *Lancet*. 2014;384(9951):1349-1357.

Η χορήγηση Trulicity 1,5 mg ήταν συγκρίσιμη με τη λιραγλουτίδη 1,8 mg όσον αφορά το ποσοστό ασθενών που πέτυχαν τους στόχους HbA1c



Μελέτη φάσης 3 με ομάδα ενεργού ελέγχου, διάρκειας 26 εβδομάδων. Η θεραπεία προστέθηκε σε βασική θεραπεία με μετφορμίνη. Το κύριο τελικό σημείο επιτεύχθηκε: μη κατωτερότητα του Trulicity 1,5 mg έναντι της λιραγλουτίδης 1,8 mg στη μείωση της HbA1c από την έναρξη έως τις 26 εβδομάδες (-1,42% έναντι -1,36%, $P<,001$ για μη κατωτερότητα). Τα δεδομένα που παρουσιάζονται είναι για δευτερεύον τελικό σημείο. Όλες οι τιμές n αναφέρονται στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία.
Dungan KM, et al. *Lancet*. 2014;384(9951):1349-1357.

Η χορήγηση Trulicity 1,5 mg έδειξε σημαντική μείωση της HbA1c έναντι άλλων αντιδιαβητικών θεραπειών



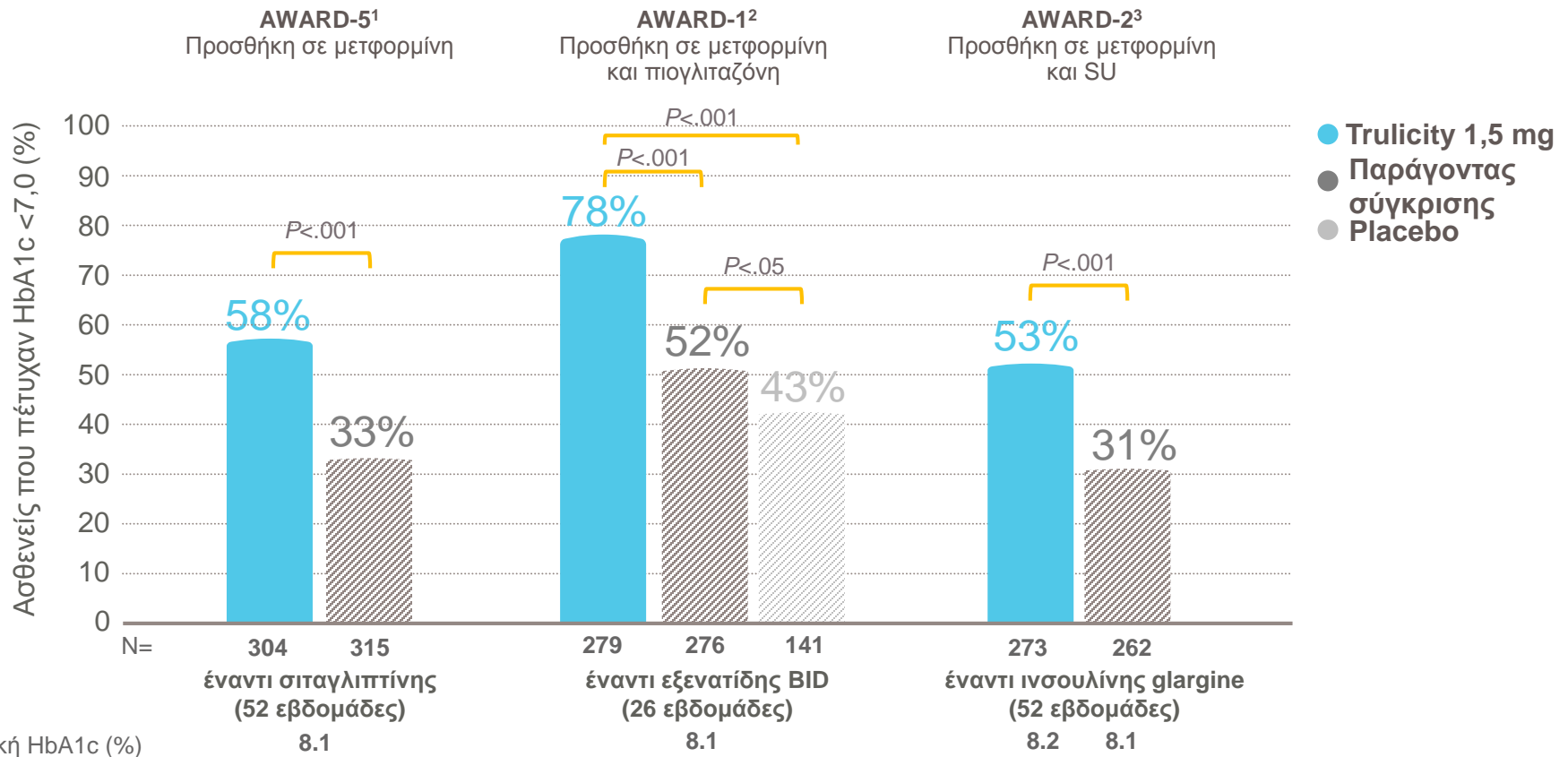
Τα δεδομένα που παρουσιάζονται είναι μέσες τιμές στα κύρια χρονικά σημεία. Οι τιμές στις παρενθέσεις είναι σε mmol/mol. Όλες οι τιμές η αναφέρονται στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία.

Στις μελέτες αυτές, κάποιες πρόσθετες ομάδες έλαβαν Trulicity 0,75 mg, η οποία είναι η συνιστώμενη δόση για μονοθεραπεία. Σε δυνητικά ευάλωτους πληθυσμούς όπως είναι οι ασθενείς ≥75 ετών, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο χορήγησης 0,75 mg μία φορά την εβδομάδα ως δόση έναρξης.

*Η τιμή P αντιπροσωπεύει ανωτερότητα, †P<.001 έναντι placebo.

1. Nauck M, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2149-2158. 2. Wysham C, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159-2167. 3. Giorgino F, et al. *Diabetes*. 2014;63(Suppl 1):A87.

Η χορήγηση Trulicity 1,5 mg βοήθησε την πλειονότητα των ασθενών να επιτύχουν το στόχο HbA1c <7%



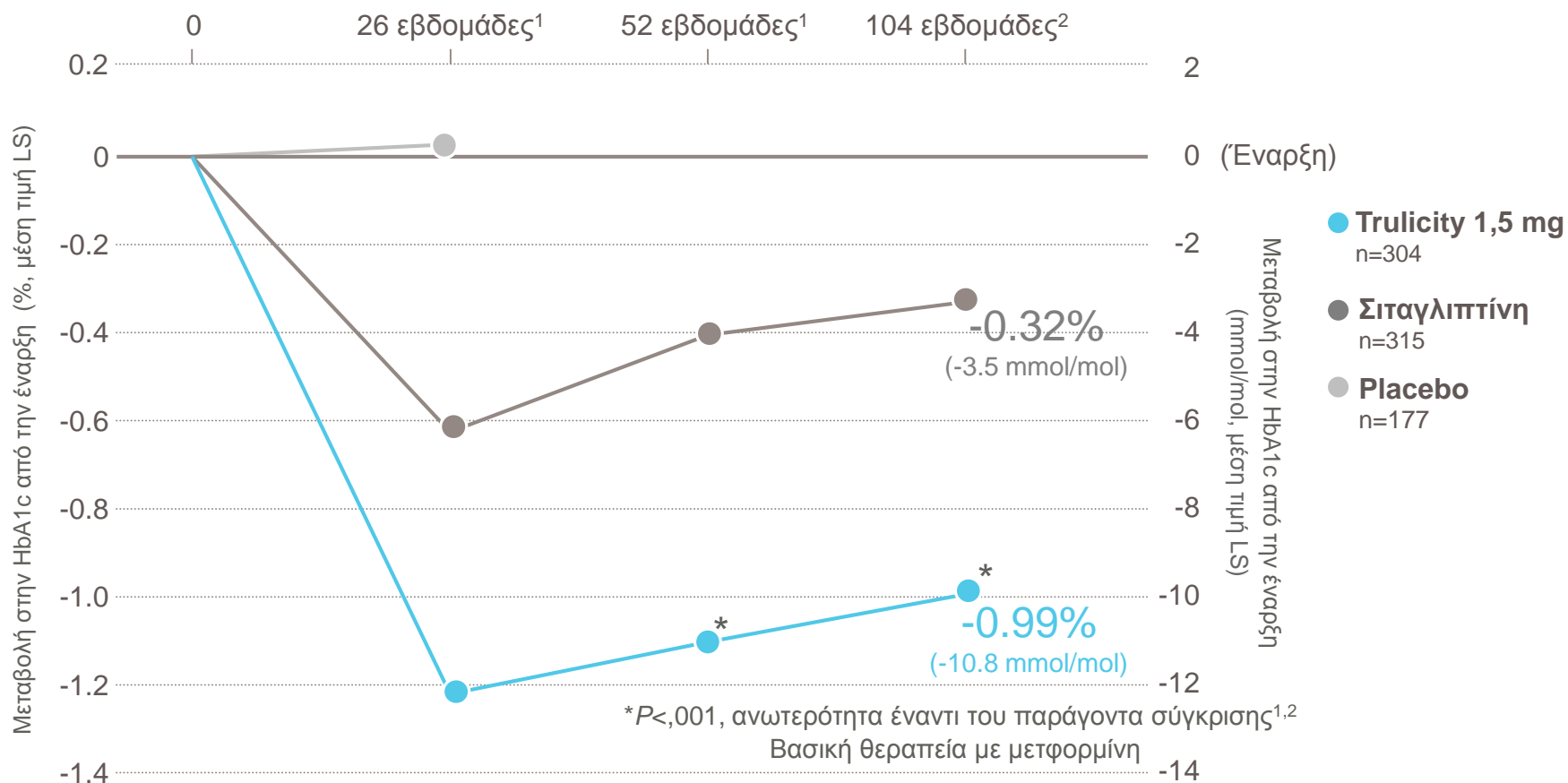
Αρχική HbA1c (%)

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται είναι μέσες τιμές στα κύρια χρονικά σημεία. Επιθυμητή HbA1c <7% στις 26 (AWARD-1) ή τις 52 εβδομάδες (AWARD-5,-2). Τα δεδομένα που παρουσιάζονται είναι για δευτερεύον τελικό σημείο. Όλες οι τιμές η αναφέρονται στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία.

Στις μελέτες αυτές, κάποιες πρόσθετες ομάδες έλαβαν Trulicity 0,75 mg, η οποία είναι η συνιστώμενη δόση για μονοθεραπεία. Σε δυνητικά ευάλωτους πληθυσμούς όπως είναι οι ασθενείς ≥75 ετών, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο χορήγησης 0,75 mg μία φορά την εβδομάδα ως δόση έναρξης.

1. Nauck M, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2149-2158. 2. Wysham C, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159-2167. 3. Giorgino F, et al. *Diabetes*. 2014;63(Suppl 1):A87.

Το Trulicity 1,5 mg παρείχε διατήρηση της ελάτωσης της **HbA1c** έως και για 104 εβδομάδες (AWARD-5)

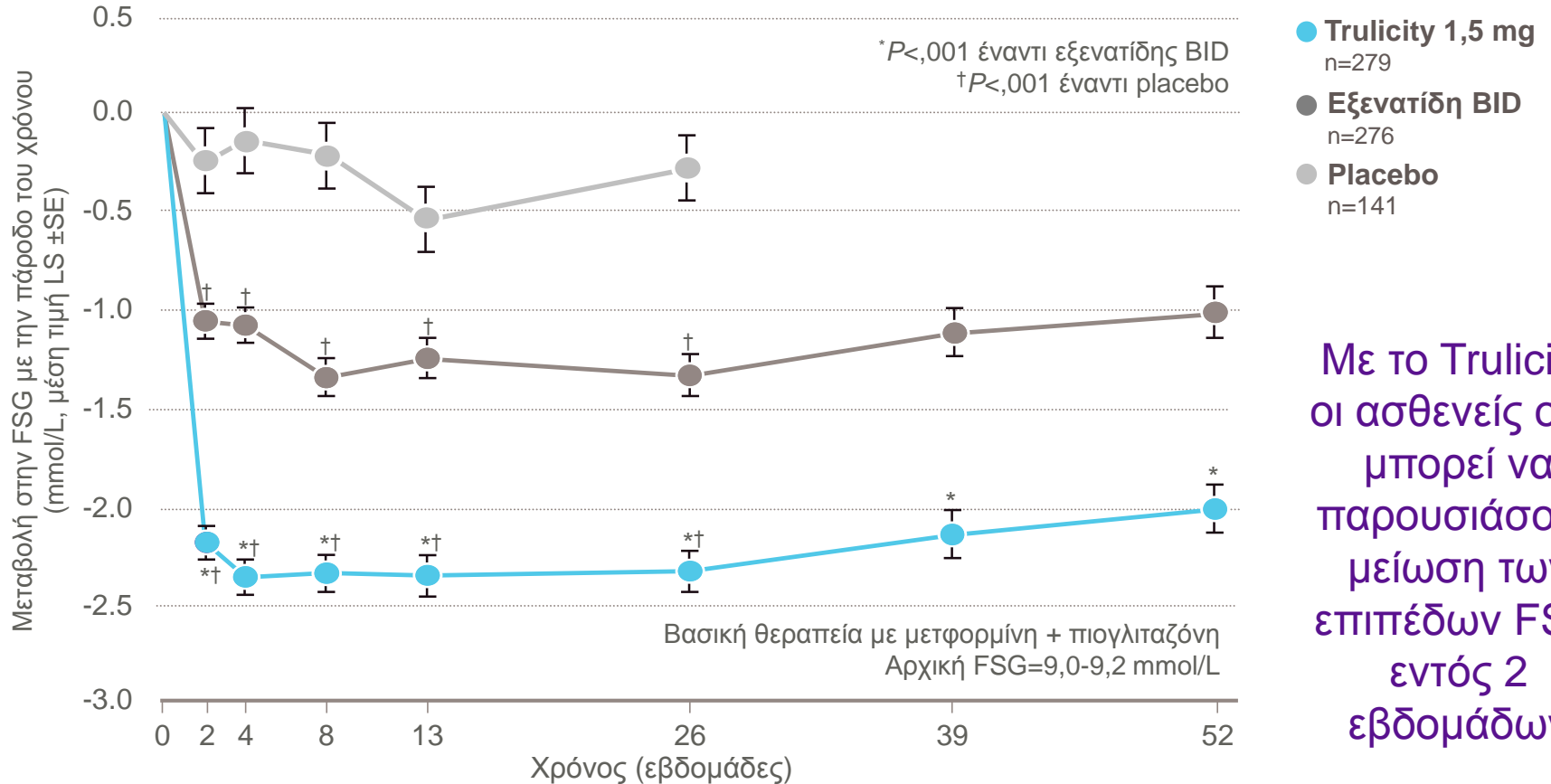


Όλες οι τιμές η αναφέρονται στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία.

Στις μελέτες αυτές, κάποιες πρόσθετες ομάδες έλαβαν Trulicity 0,75 mg, η οποία είναι η συνιστώμενη δόση για μονοθεραπεία. Σε δυνητικά ευάλωτους πληθυσμούς όπως είναι οι ασθενείς ≥ 75 ετών, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο χορήγησης 0,75 mg μία φορά την εβδομάδα ως δόση έναρξης.

1. Nauck M, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2149-2158. 2. Guerci B, et al. *Diabetologia*. 2013;56(Suppl 1):S367.

Το Trulicity 1,5 mg έχει ταχεία δράση όσον αφορά στη μείωση της γλυκόζης νηστείας έναντι της εξενατίδης BID (AWARD-1)¹



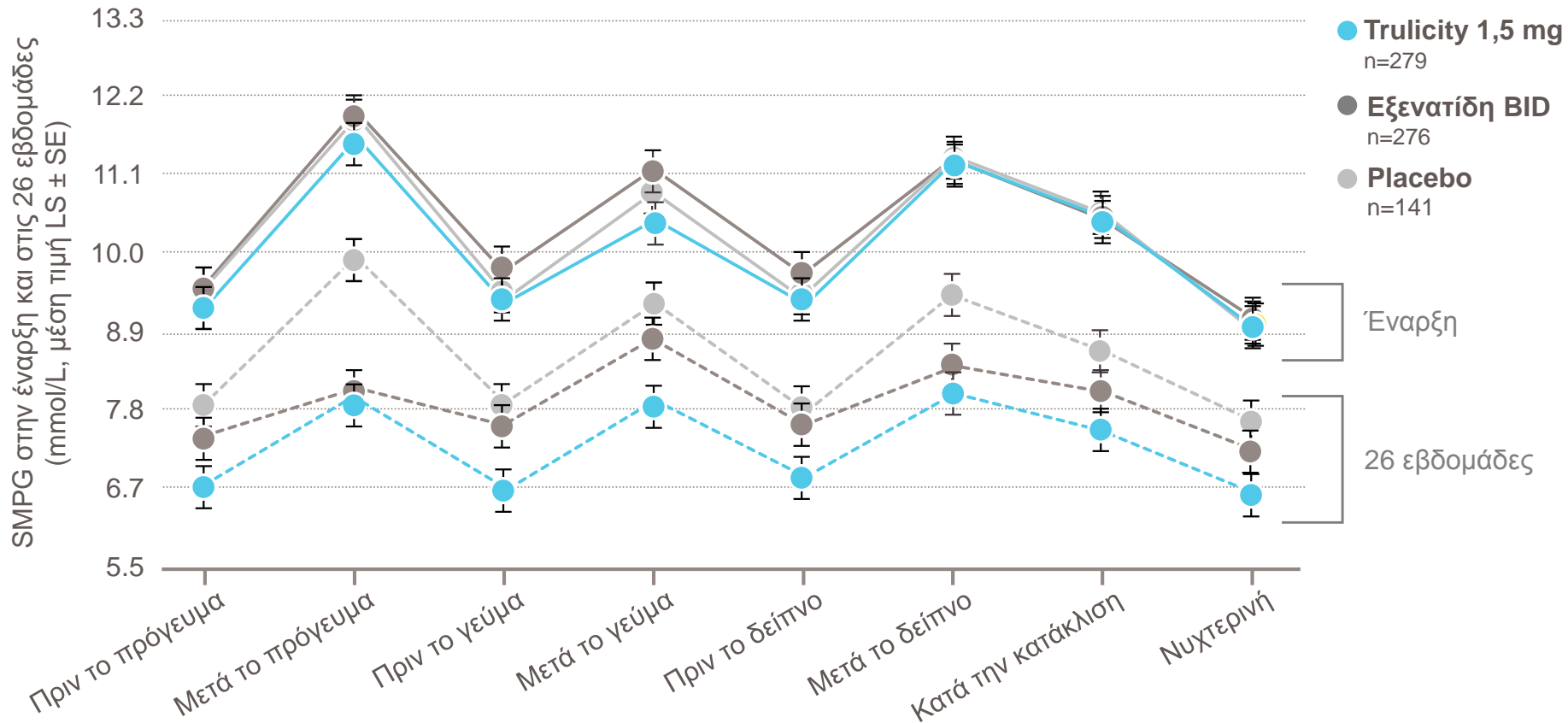
Η θεραπεία προστέθηκε σε βασική θεραπεία με μετφορμίνη και πιογλιταζόνη. Το κύριο τελικό σημείο επιτεύχθηκε: ανωτερότητα του Trulicity 1,5 mg έναντι του placebo για τη μεταβολή της HbA1c από την έναρξη έως τις 26 εβδομάδες (-1,51% έναντι -0,46%, $P<,001$). Τα δεδομένα που παρουσιάζονται είναι για δευτερεύον τελικό σημείο.

Όλες οι τιμές η αναφέρονται στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία. Στις μελέτες αυτές, κάποιες πρόσθετες ομάδες έλαβαν Trulicity 0,75 mg, η οποία είναι η συνιστώμενη δόση για μονοθεραπεία. Σε δυνητικά ευάλωτους πληθυσμούς όπως είναι οι ασθενείς ≥ 75 ετών, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο χορήγησης 0,75 mg μία φορά την εβδομάδα ως δόση έναρξης.

FSG = γλυκόζη ορού νηστείας.

1. Wysham C, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159-2167.

Η χορήγηση Trulicity 1,5 mg επέφερε σημαντική μείωση στα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης αίματος (AWARD-1)



Η θεραπεία προστέθηκε σε βασική θεραπεία με μετφορμίνη και πιογλιταζόνη. Το κύριο τελικό σημείο επιτεύχθηκε: ανωτερότητα του Trulicity 1,5 mg έναντι του placebo για τη μεταβολή της HbA1c από την έναρξη έως τις 26 εβδομάδες (-1,51% έναντι -0,46%, $P < .001$). Τα δεδομένα που παρουσιάζονται είναι για δευτερεύον τελικό σημείο. Όλες οι τιμές η αναφέρονται στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία.

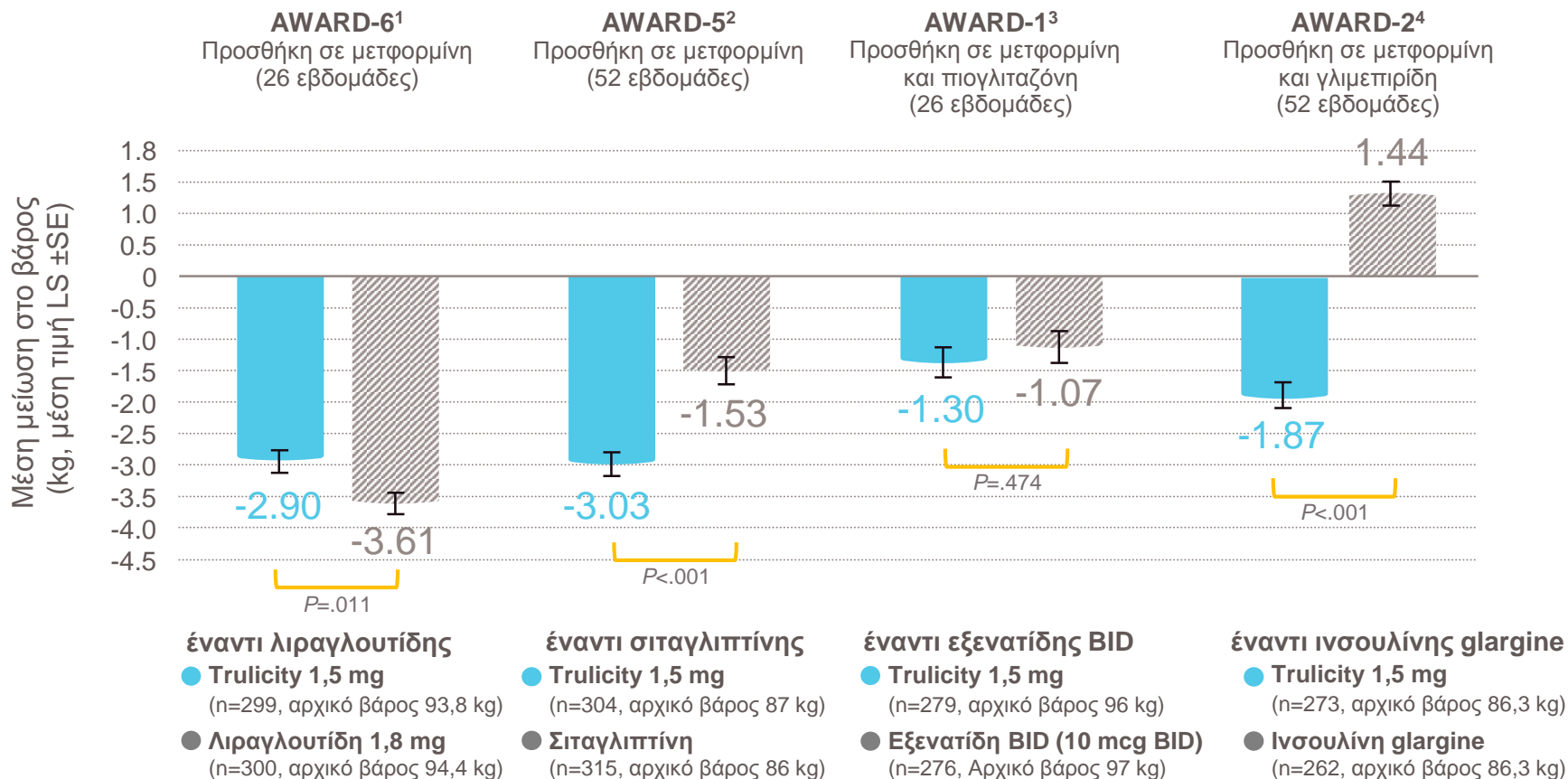
Στις μελέτες αυτές, κάποιες πρόσθετες ομάδες έλαβαν Trulicity 0,75 mg, η οποία είναι η συνιστώμενη δόση για μονοθεραπεία. Σε δυνητικά ευάλωτους πληθυσμούς όπως είναι οι ασθενείς ≥ 75 ετών, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο χορήγησης 0,75 mg μία φορά την εβδομάδα ως δόση έναρξης. Wysham C, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159-2167.

Ντουλαγλουτίδη

και

- Μεταβολή στο σωματικό βάρος,
- Υπογλυκαιμία,
- GI επεισόδια

Οι περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν Trulicity 1,5 mg παρουσίασαν σημαντική απώλεια βάρους, ανεξάρτητα από τη συγχορηγούμενη θεραπεία



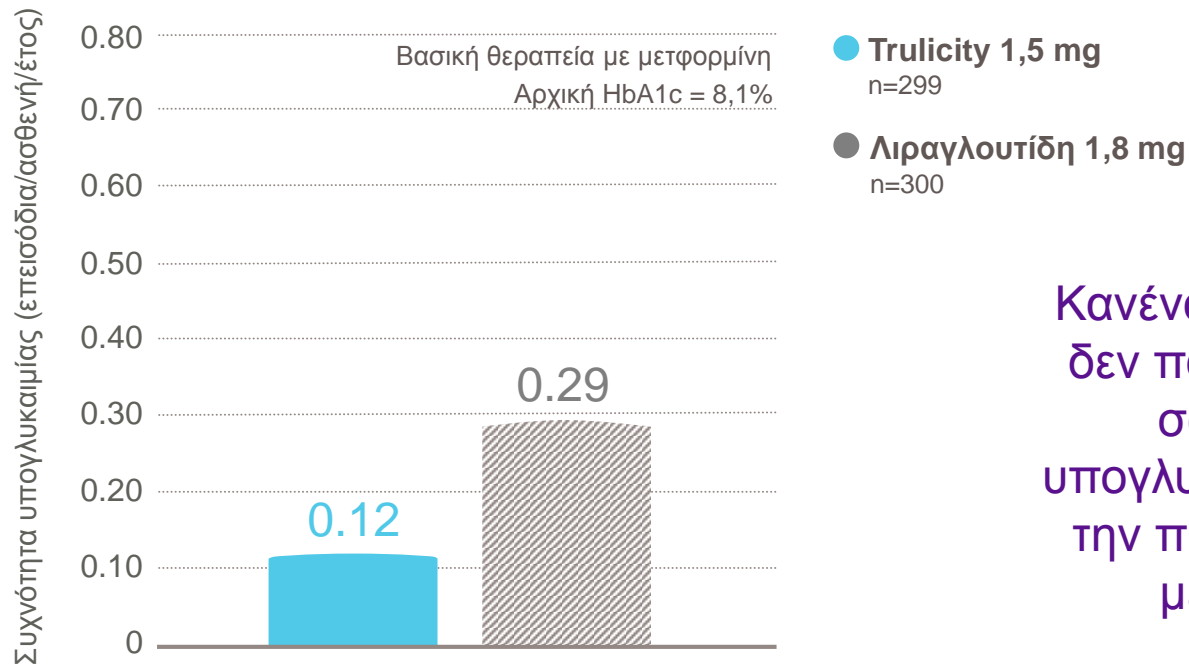
Το Trulicity δεν ενδείκνυται για απώλεια βάρους. Η μεταβολή στο βάρος ήταν δευτερεύον τελικό σημείο στις κλινικές μελέτες.

Όλες οι τιμές η αναφέρονται στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία.

Στις μελέτες αυτές, κάποιες πρόσθετες ομάδες έλαβαν Trulicity 0,75 mg, η οποία είναι η συνιστώμενη δόση για μονοθεραπεία. Σε δυνητικά ευάλωτους πληθυσμούς όπως είναι οι ασθενείς ≥75 ετών, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο χορήγησης 0,75 mg μία φορά την εβδομάδα ως δόση έναρξης.

1. Dungan KM, et al. *Lancet*. 2014;384(9951):1349-1357. 2. Nauck M, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2149-2158. 3. Wysham C, et al. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2159-2167. 4. Giorgino F, et al. *Diabetes*. 2014;63(Suppl 1):A87.

Συγκρίσιμη συχνότητα υπογλυκαιμίας με το Trulicity 1,5 mg και τη λιραγλουτίδη 1,8 mg (AWARD-6)^{1,2}



Κανένας ασθενής
δεν παρουσίασε
σοβαρή
υπογλυκαιμία κατά
την περίοδο της
μελέτης

Τα δεδομένα που παρουσιάζονται είναι μέσες τιμές στις 26 εβδομάδες. Τεκμηριωμένη συμπτωματική υπογλυκαιμία και γλυκόζη αίματος $\leq 3,9$ mmol/L.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Trulicity σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία ή γευματική ινσουλίνη ενδέχεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί με τη μείωση της δόσης της σουλφονουλουρίας ή της ινσουλίνης.

Όλες οι τιμές η αναφέρονται στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία.

1. Trulicity (dulaglutide once weekly) [Summary of Product Characteristics]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company; 2014.

2. Dungan KM, et al. *Lancet*. 2014;384(9951):1349-1357.

Άλλες καταγεγραμμένες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Trulicity 1,5 mg
Ναυτία	21,2%
Διάρροια	13,7%
Έμετος	11,5%
Αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης	1,9%*

Στις κλινικές μελέτες, η ναυτία, η διάρροια και ο έμετος ήταν συνήθως ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και παροδικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η επίπτωση οξείας παγκρεατίτιδας σε κλινικές μελέτες φάσης 2 και 3 ήταν 0,07% για το Trulicity σε σύγκριση με 0,14% για το placebo και 0,19% για ενεργούς παράγοντες σύγκρισης.

Σε συμφωνία με τα χαρακτηριστικά της κατηγορίας GLP-1 RA, το Trulicity συνδέεται με μικρές μέσες αυξήσεις στην καρδιακή συχνότητα, της τάξης των 2-4 bpm^{1,2}

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν η ναυτία (1,9%), η διάρροια (0,6%) και ο έμετος (0,6%).

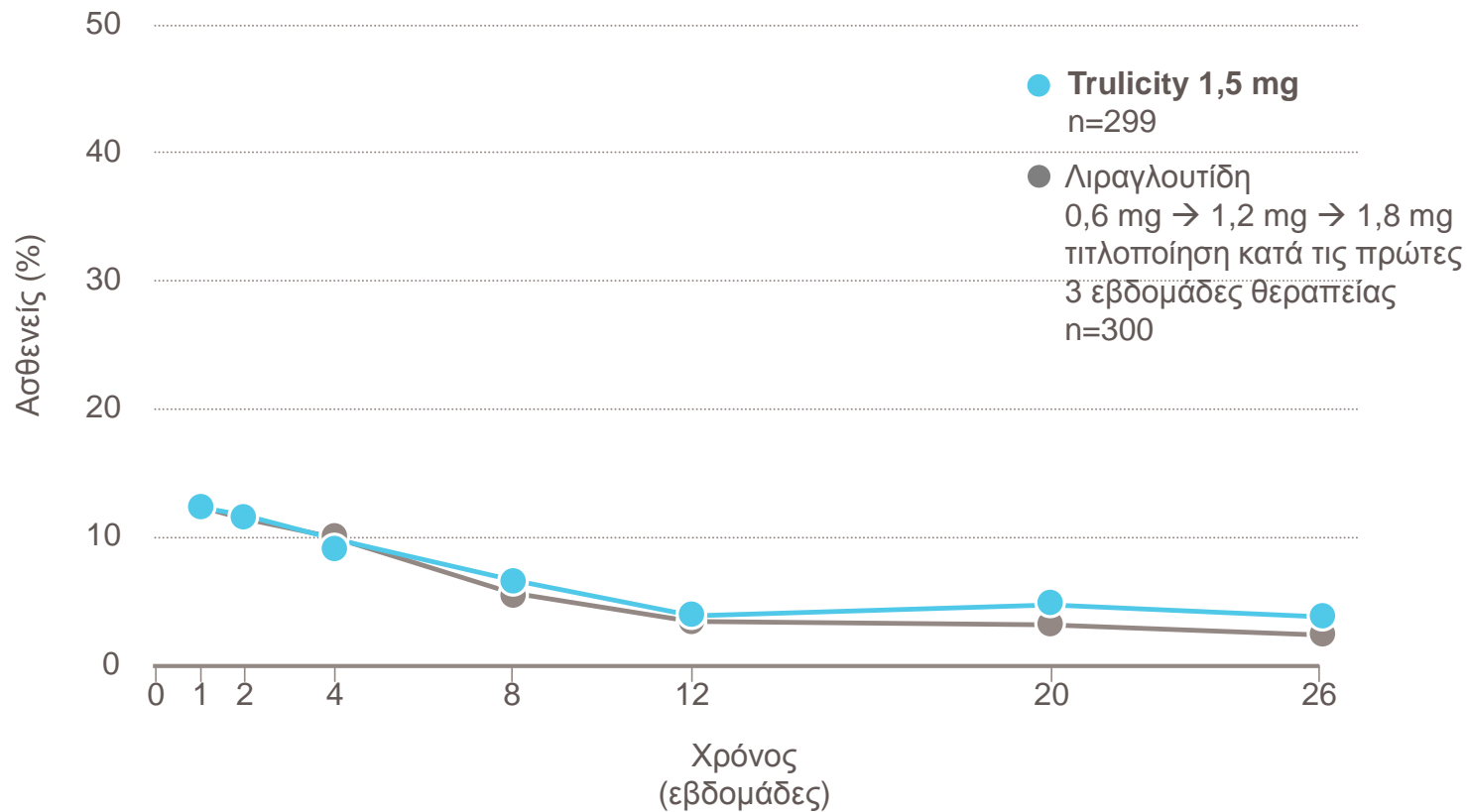
Οι αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης ήταν συνήθως ήπιες.

*Συγκεντρωτική ανάλυση και στις δύο δόσεις (0,75 mg και 1,5 mg).

Κάποιες πρόσθετες ομάδες έλαβαν Trulicity 0,75 mg, η οποία είναι η συνιστώμενη δόση για μονοθεραπεία. Σε δυνητικά ευάλωτους πληθυσμούς όπως είναι οι ασθενείς ≥ 75 ετών, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο χορήγησης 0,75 mg μία φορά την εβδομάδα ως δόση έναρξης.

Trulicity (dulaglutide once weekly) [Summary of Product Characteristics]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company; 2014.

Η επίπτωση της ναυτίας ήταν παρόμοια με το Trulicity 1,5 mg και τη λιραγλουτίδη 1,8 mg στη μελέτη (AWARD-6)¹



Όλες οι τιμές n αναφέρονται στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία.

1. Dungan KM, et al. *Lancet*. 2014;384(9951):1349-1357. 2. Trulicity (dulaglutide once weekly) [Summary of Product Characteristics]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company; 2014.

Συνοπτικά για την Ντουλαγλουτιδη

**Αποτελεσματικός
και μακροχρόνιος
γλυκαιμικός έλεγχος⁴**

Αποδεδειγμένη
μείωση της HbA1c
σε 6 απ'ευθείας
συγκριτικές μελέτες⁴



**Φιλική στον ασθενή
μέθοδος χορήγησης¹**

Το μόριο της
ντουλαγλουτιδης
έχει σχεδιασθεί με
βάση τις ανάγκες
των ασθενών²

Χορηγούμενος μία
φορά εβδομαδιαίως
GLP-1 RA σε έτοιμη
προς χρήση πένα^{3,4}

**Γνωστά
χαρακτηριστικά της
κατηγορίας GLP-1 RA^{4,5}**

Απώλεια βάρους^{4,5}

Χαμηλός κίνδυνος
υπογλυκαιμίας⁶

Οι πιο συνήθεις ΑΕ
είναι από το
γαστρεντερικό^{4,5}

1. Matfin G, et al. *Diabetes*. 2014;63(Suppl 1A):LB31. 2. Glaesner W, et al. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(4):287-296. 3. Trulicity (dulaglutide once weekly) [Instructions for Use]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company; 2014. 4. Trulicity (dulaglutide once weekly) [Summary of Product Characteristics]. Houten, The Netherlands: Eli Lilly and Company; 2014. 5. Balena R, et al. *Diabet Obes Metab*. 2013;15(6):485-502. 6. Kuritzky L, et al. *Postgraduate Medicine*. 2014;126(6):60-72.

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

