



Δορυφορικό Συμπόσιο με θέμα:
Ενέσιμες αγωγές στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2
Ημερίδες Μεταβολισμού, 13-16 Μαΐου 2015, Αιγλη Ζαππειού

Εντατικοποίηση ινσουλινοθεραπείας
με γευματικό αγωνιστή των υποδοχέων GLP-1

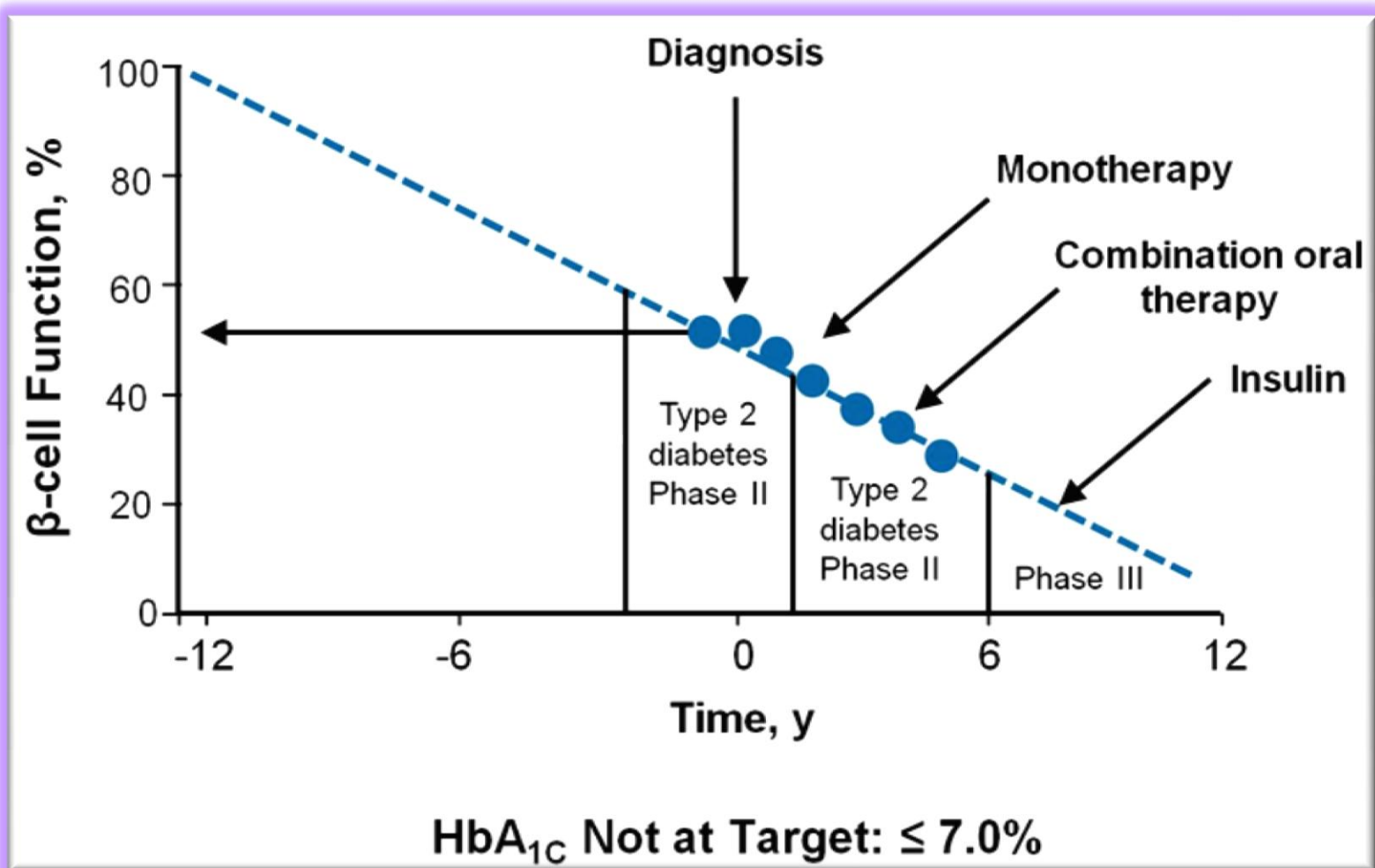
Ευθ. Καπάντας



Διευθυντής
 Τμήμα: Διαβήτη-Παχυσαρκίας-Μεταβολισμού
 Νοσοκομείο Metropolitan



Σχηματικά η έκπτωση της δραστηριότητας του β-κυττάρου, της εξέλιξης του διαβήτη τύπου 2 & της αντιμετώπισής του - Υποθετικό μοντέλο



ADA / EASD Position Statement



Healthy eating, weight control, increased physical activity

Metformin

- high
- low risk
- neutral/loss
- GI / lactic acidosis
- low

If needed to reach individualized HbA1c target after ~3 months, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference):

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea[†]	Thiazolidine-dione	DPP-4 Inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (usually basal)
high	high	intermediate	high	highest
moderate risk	low risk	low risk	low risk	high risk
gain	gain	neutral	loss	gain
hypoglycemia [‡]	edema, HF, fx's [‡]	rare [‡]	GI [‡]	hypoglycemia [‡]
low	high	high	high	variable

If needed to reach individualized HbA1c target after ~3 months, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference):

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea[†]	Thiazolidine-dione	DPP-4 Inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (usually basal)
+ TZD	+ SU[†]	+ SU[†]	+ SU[†]	+ TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin[§]	or Insulin[§]	or GLP-1-RA
or Insulin[§]	or Insulin[§]			

If combination therapy that includes basal insulin has failed to achieve HbA1c target after 3-6 months, proceed to a more complex insulin strategy, usually in combination with 1-2 non-insulin agents:

Insulin[#]
(multiple daily doses)

ADA / EASD Position Statement

Healthy eating, weight control, increased physical activity

Metformin

high
low risk
neutral/loss
GI / lactic acidosis
low

If needed to reach individualized HbA1c target after ~3 months, proceed to 2-drug combination (order not meant to denote any specific preference):

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea[†]	Thiazolidinedione	DPP-4 Inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (usually basal)
high moderate risk gain hypoglycemia [‡] low	high low risk gain edema, HF, fx's [‡] high	intermediate low risk neutral rare [‡] high	high low risk loss GI [‡] high	highest high risk gain hypoglycemia [‡] variable

If needed to reach individualized HbA1c target after ~3 months, proceed to 3-drug combination (order not meant to denote any specific preference):

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea[†]	Thiazolidinedione	DPP-4 Inhibitor	GLP-1 receptor agonist	Insulin (usually basal)
+ TZD	+ SU[†]	+ SU[†]	+ SU[†]	+ TZD
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin[§]	or Insulin[§]	or GLP-1-RA
or Insulin[§]	or Insulin[§]			

If combination therapy that includes basal insulin has failed to achieve HbA1c target after 3-6 months, proceed to a more complex insulin strategy, usually in combination with 1-2 non-insulin agents:

Insulin[#]
(multiple daily doses)

Healthy eating, weight control, increased physical activity and diabetes education

Metformin

high
low risk
neutral / loss
GI / lactic acidosis
low

If HbA1c target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to two-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist
high moderate risk gain hypoglycaemia low	high low risk gain oedema, HF, Fx's low	intermediate low risk neutral rare high	intermediate low risk loss GU, dehydration high	high low risk loss GI high
				Insulin (basal)
				highest high risk gain hypoglycaemia- variable

If HbA1c target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to three-drug combination (order not meant to denote any specific preference—choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors):

Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +	Metformin +
Sulfonylurea	Thiazolidinedione	DPP-4 inhibitor	SGLT2 inhibitor	GLP-1 receptor agonist
+ TZD	+ SU	+ SU	+ SU	+ SU
or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD
or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or Insulin[‡]
or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin[‡]	or Insulin[‡]	or Insulin[‡]
or Insulin[‡]	or Insulin[‡]			or GLP-1-RA

If HbA1c target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient is not on injectables, (1) move to injectables; (2) on GLP-1-RA, add basal insulin; or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtime insulin. In refractory patients consider adding TZD or SGLT2-i.

Basal insulin + Mealtime insulin or **GLP-1-RA**

Ορισμός και ονομασία "Ινκρετίνες"

Incretins

Creutzfeldt: "Gut-derived factors that increase glucose-stimulated insulin secretion"

In cret **in**
In testine Se **cret** ion **In** sulin

Η δομή των μορίων GLP-1/GIP & το σημείο αποδόμησής τους από το ένζυμο Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP-4)

GIP (1-42 amide)

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln -NH₂



Θέση πρωτεολυτικής αδρανοποίησης από το DPP-4

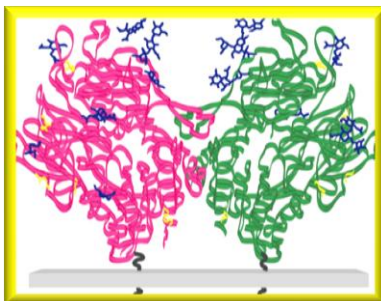
GLP-1 (7-36 amide)

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg -NH₂



Θέση πρωτεολυτικής αδρανοποίησης από το DPP-4

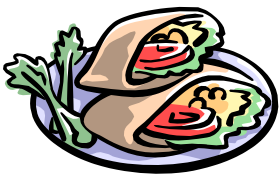
DPP-4
(Dipeptidyl Peptidase 4)



$T_{1/2} = 1-2 \text{ min}$

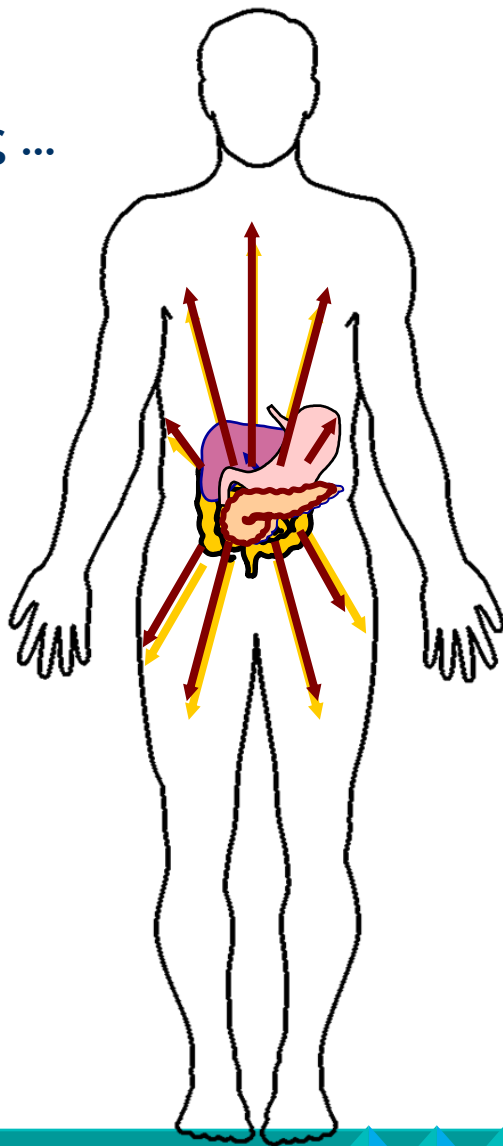
Οι δράσεις του GLP-1 στον άνθρωπο

Μετά τη λήψη τροφής ...



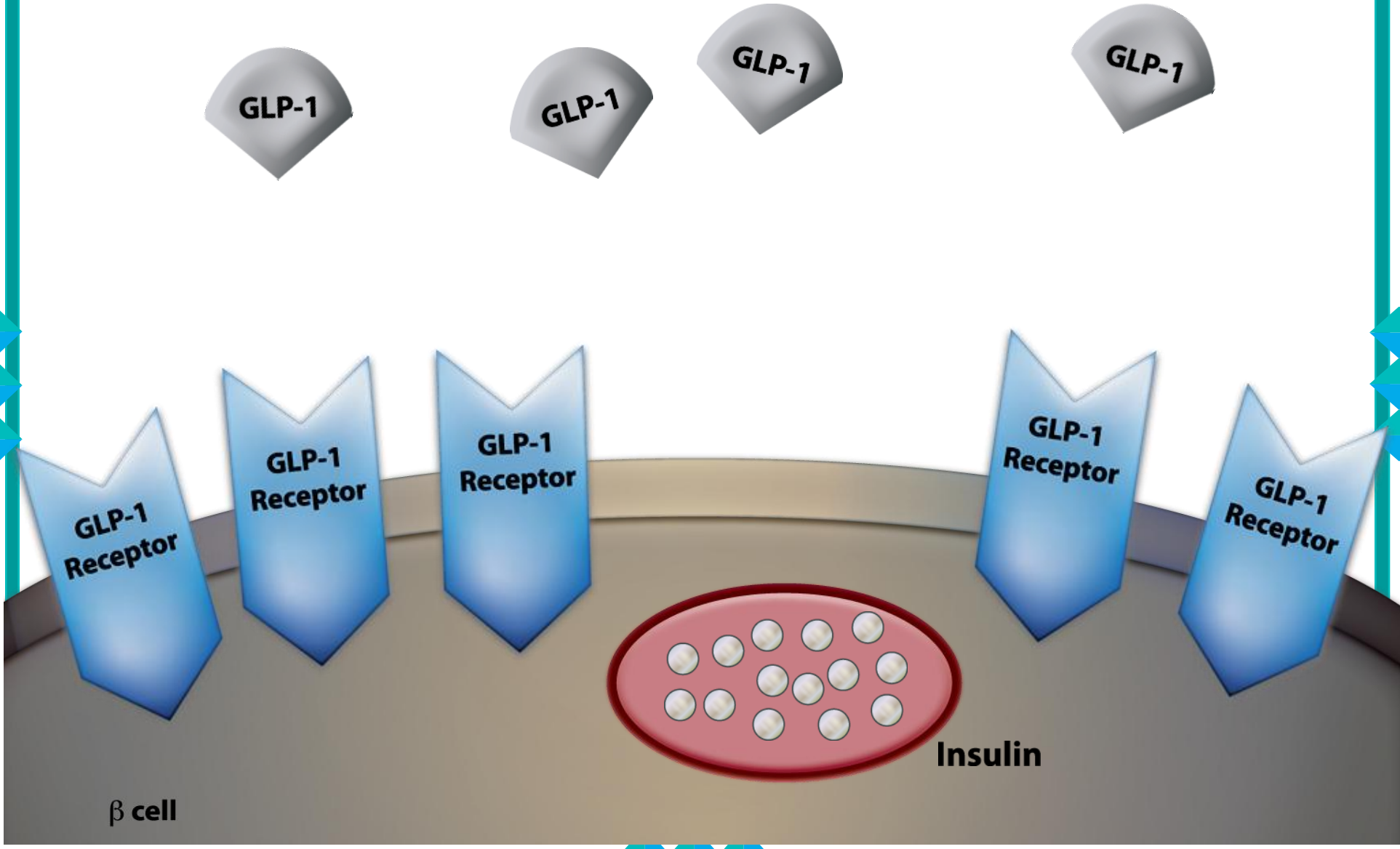
Εκκρίνεται
το GLP-1
από τα L-κύτταρα
του εντέρου

Τότε ακολουθεί ...

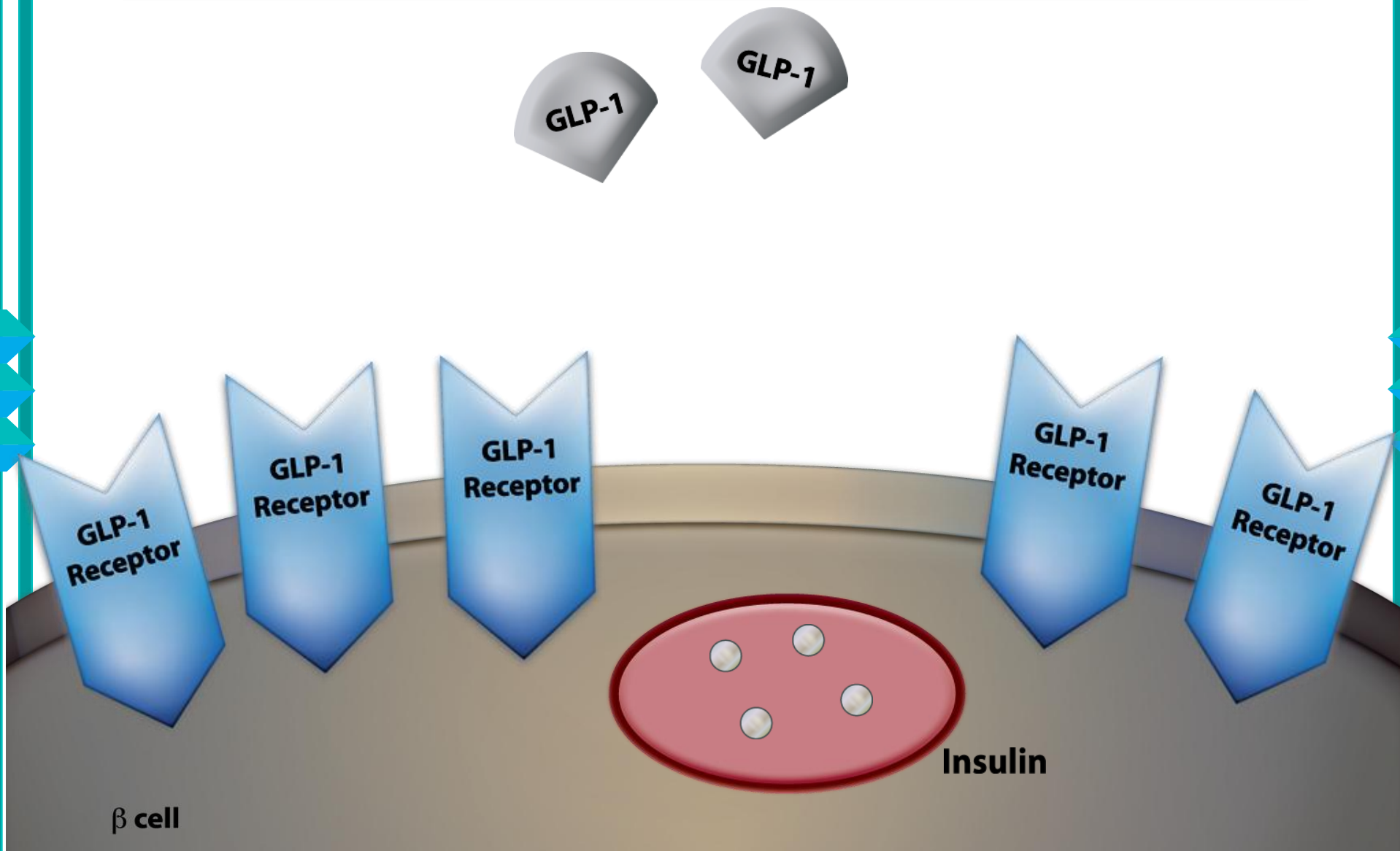


- Διέγερση της γλυκοζοεξαρτώμενης έκκρισης της ινσουλίνης
- Μείωση της έκκρισης γλυκαγόνης
- Επιβράδυνση της κένωσης του στομάχου
- Μείωση της πρόσληψης τροφής
- Βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας

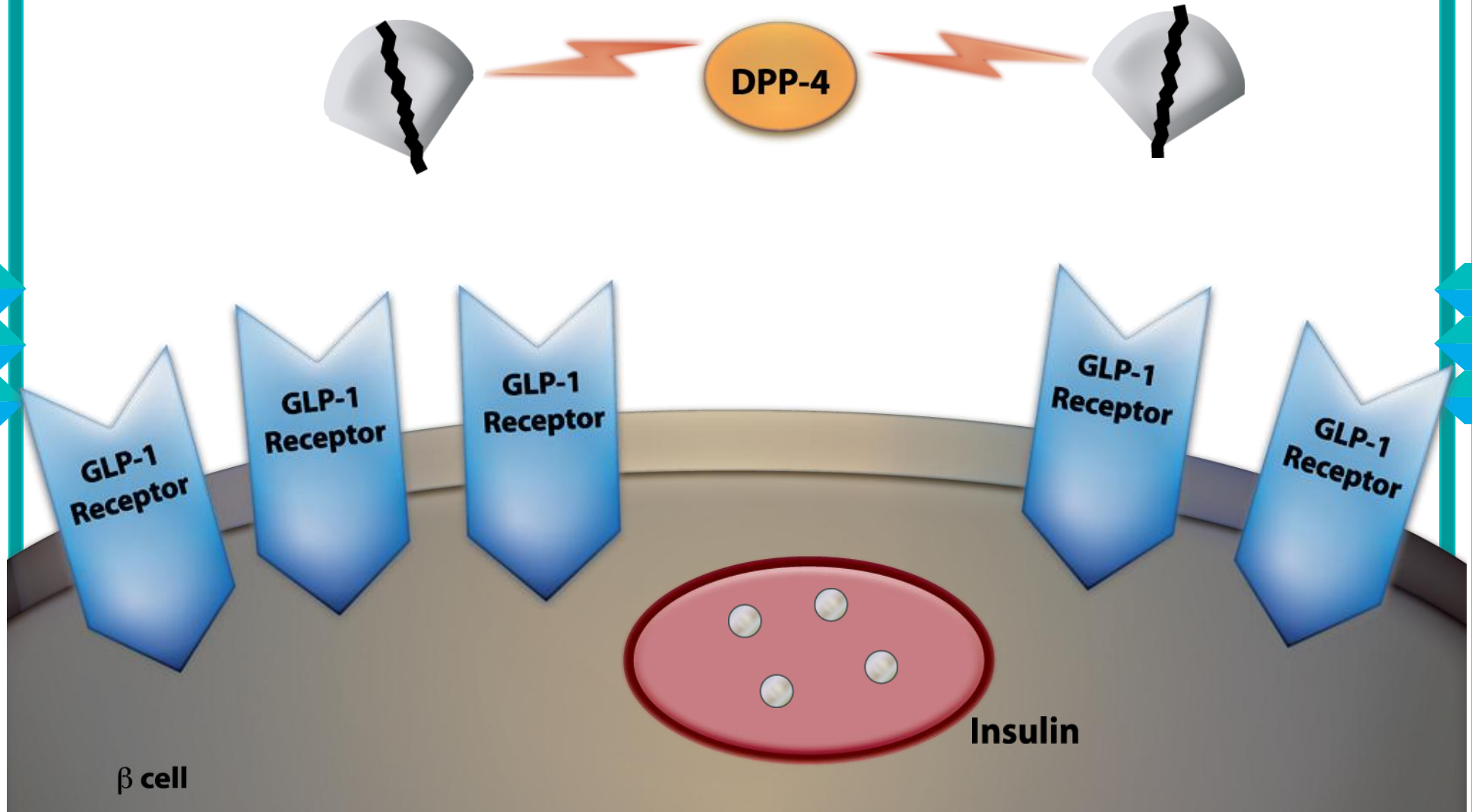
Η δράση του ενδογενούς GLP-1 στα β-κύτταρα υγιών ατόμων



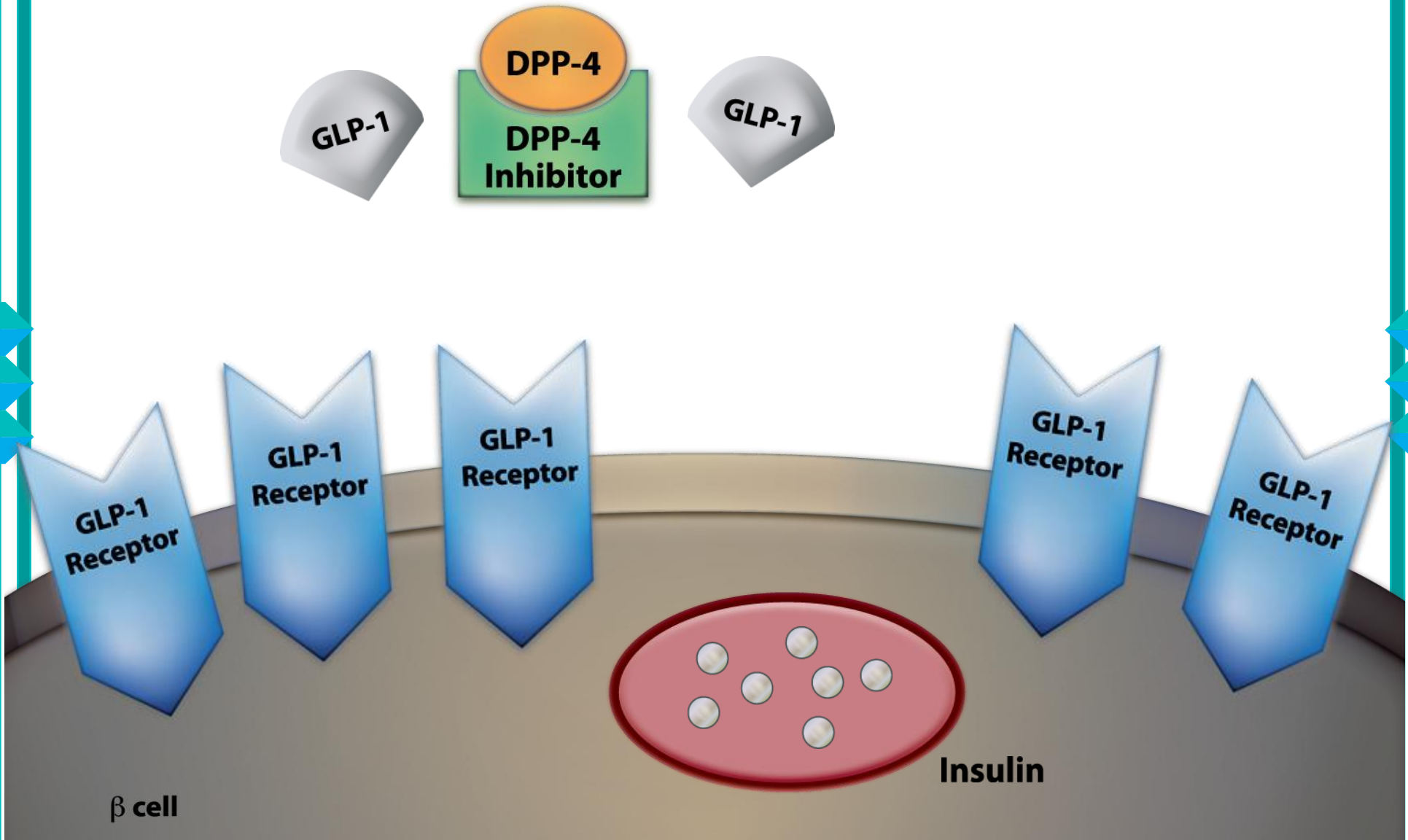
Η δράση του GLP-1 στα β-κύτταρα τύπου 2 διαβητικών



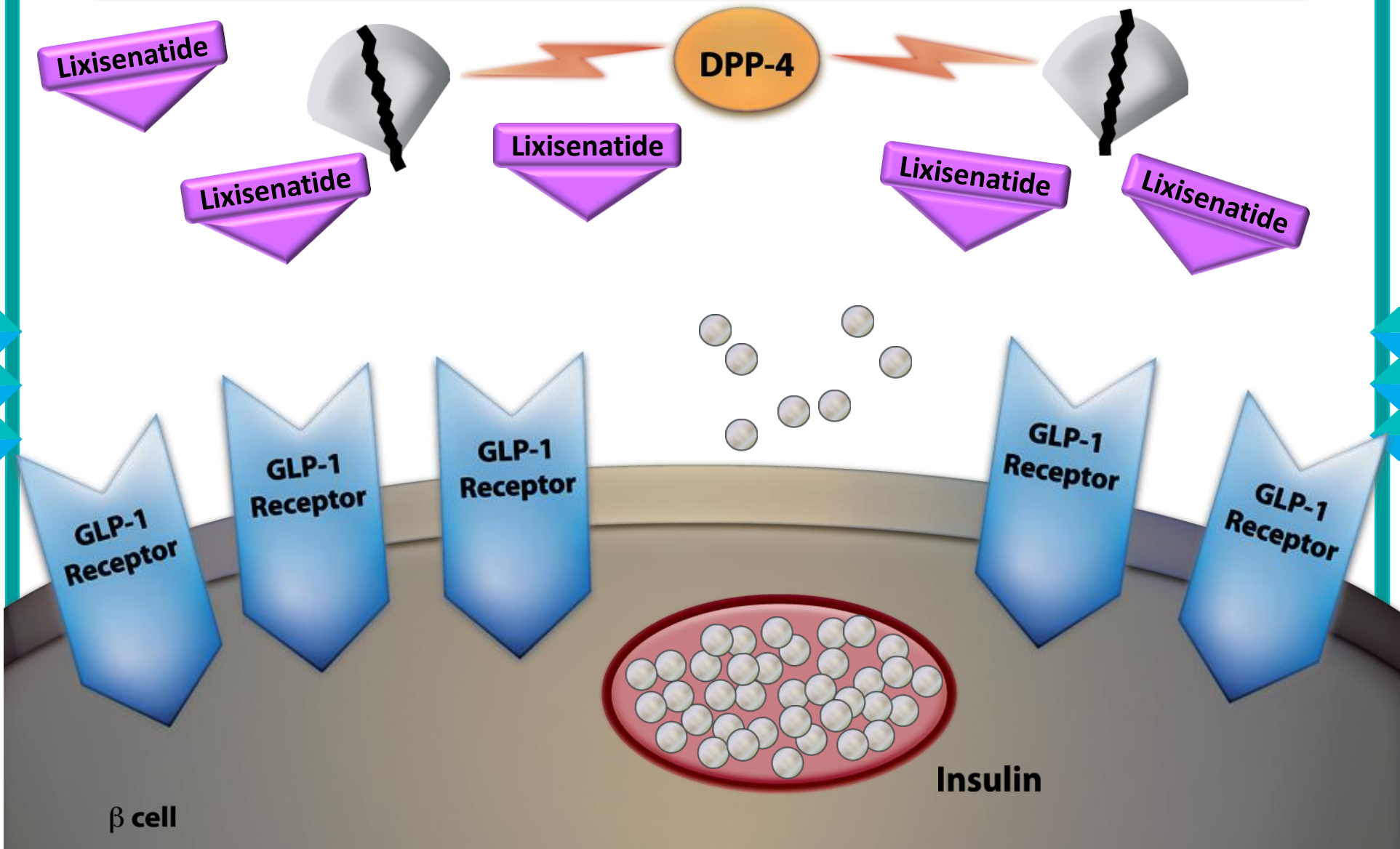
Το GLP-1 διασπάται & αδρανοποιείται από το ένζυμο DPP-4



Οι αναστολεις DPP-4 εμποδιζουν την αδρανοποιηση του GLP-1

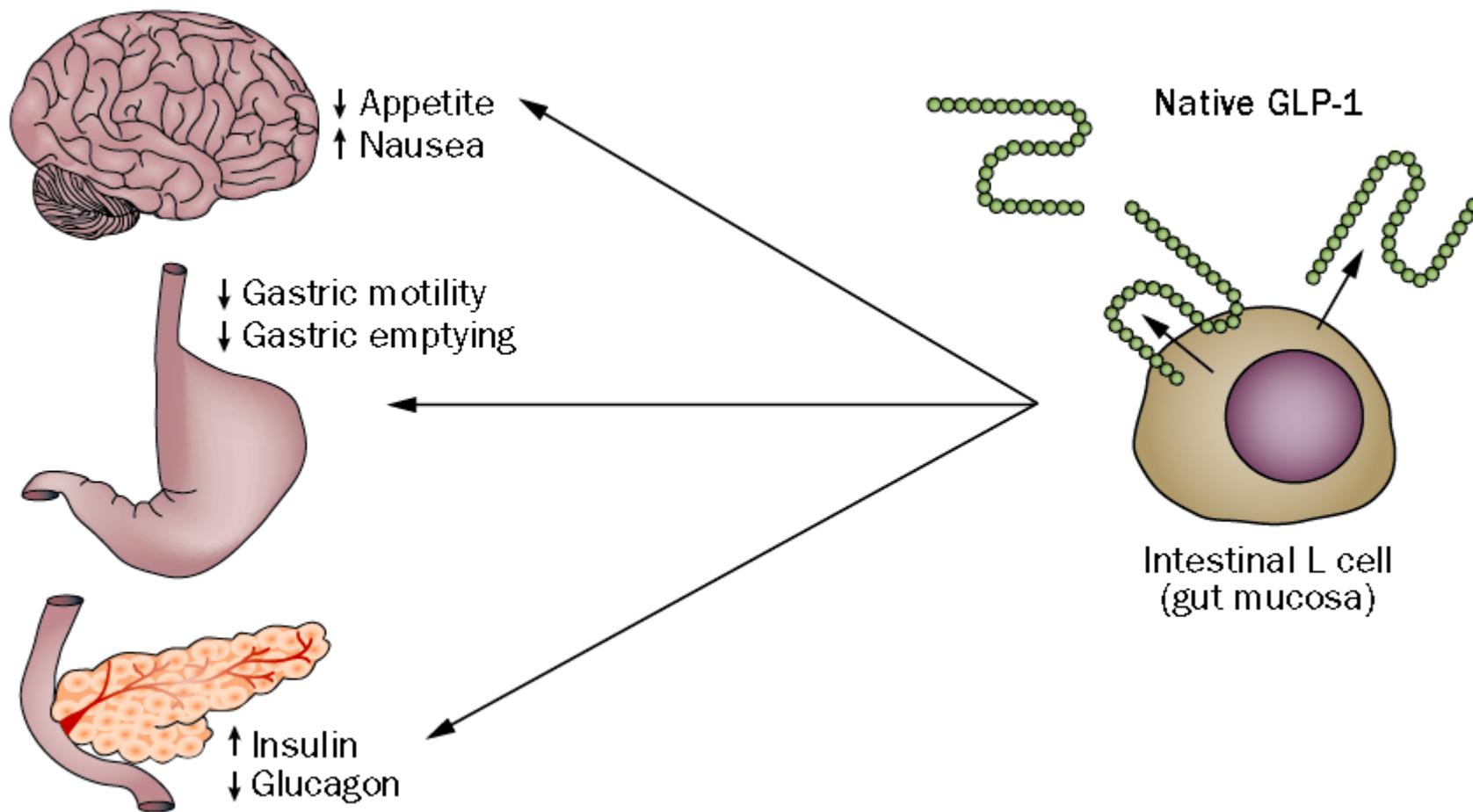


Η Λιξισενατιδη δεν αδρανοποιείται από το ένζυμο DPP-4

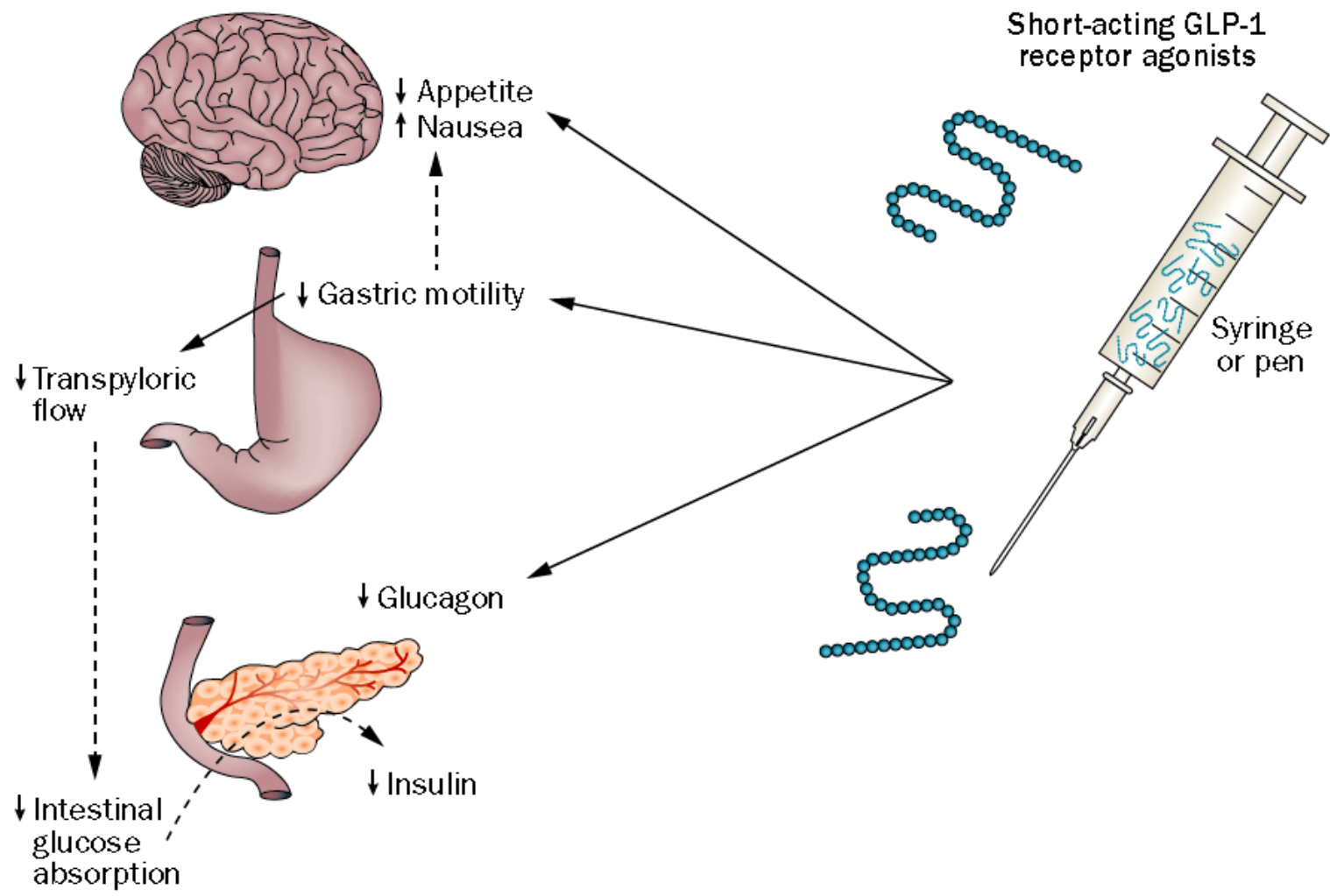


Κατηγοριοποίηση	Βραχείας δράσης Αγωνιστής GLP-1	Μακράς δράσης Αγωνιστής GLP-1
Ουσίες	Exenatide Lixisenatide	Exenatide LAR Liraglutide
Ημιπερίοδος ζωής	2-5 h	12 h – μερικές μέρες
Γλυκόζη νηστείας	Ήπια μείωση	Σημαντική μείωση
Μεταγευματική γλυκόζη	Σημαντική μείωση	Ήπια μείωση
Ινσουλίνη νηστείας	Ήπια διέγερση	Σημαντική διέγερση
Μεταγευματική ινσουλίνη	Μείωση	Ήπια διέγερση
Έκκριση γλυκαγόνης	Μείωση	Μείωση
Ρυθμός γαστρικής κένωσης	Επιβράδυνση	---
Αρτηριακή πίεση	Μείωση	Μείωση
Καρδιακοί παλμοί	---/μικρή αύξηση (0-2)	Μέτρια αύξηση (2-5)
Σωματικό βάρος	Μείωση 1-5 kg	Μείωση 2-5 kg
Πρόκληση ναυτίας	20-50%, εξασθενεί αργά	20-40%, εξασθενεί γοργά

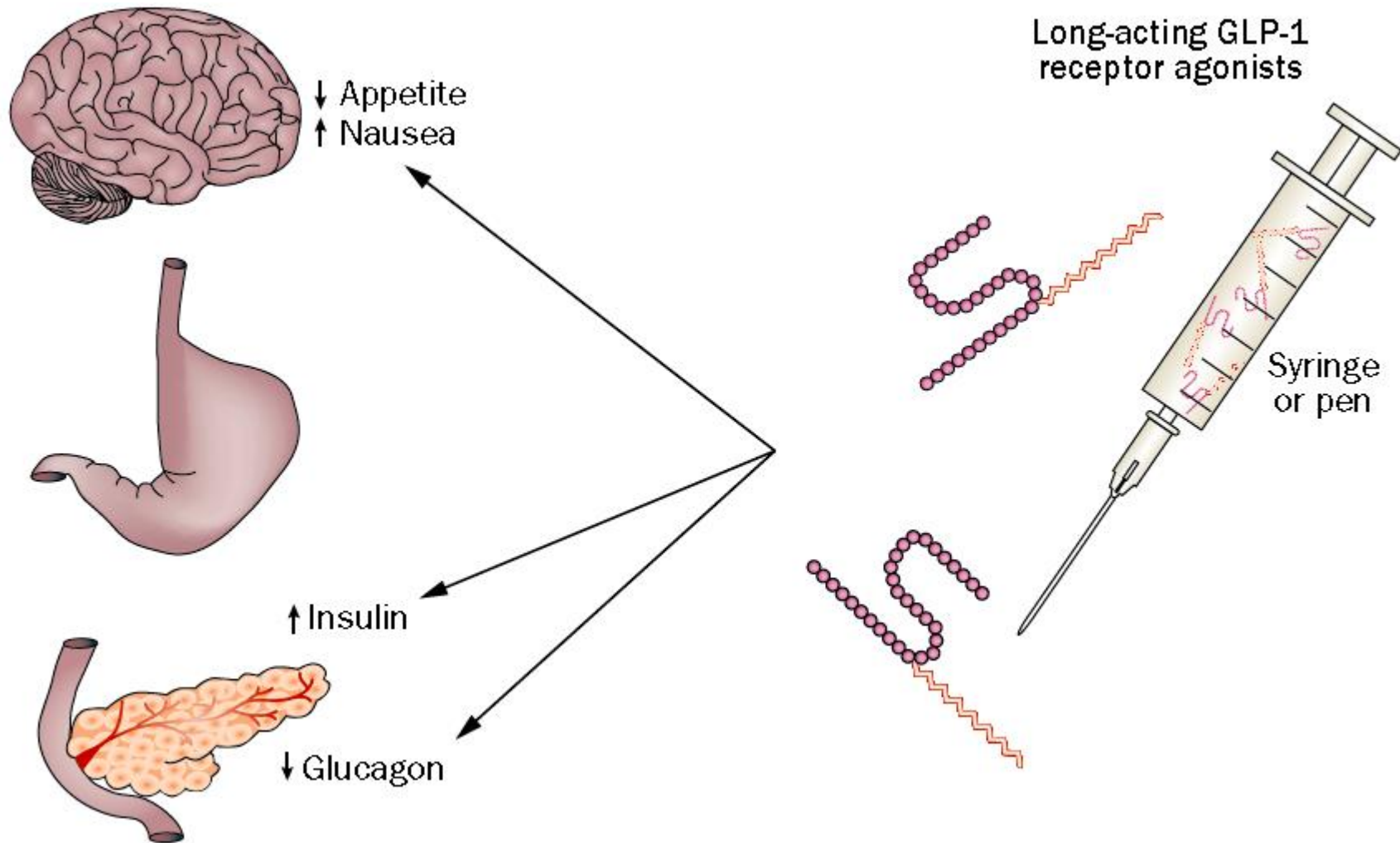
Οι βασικές δράσεις του ενδογενούς GLP-1



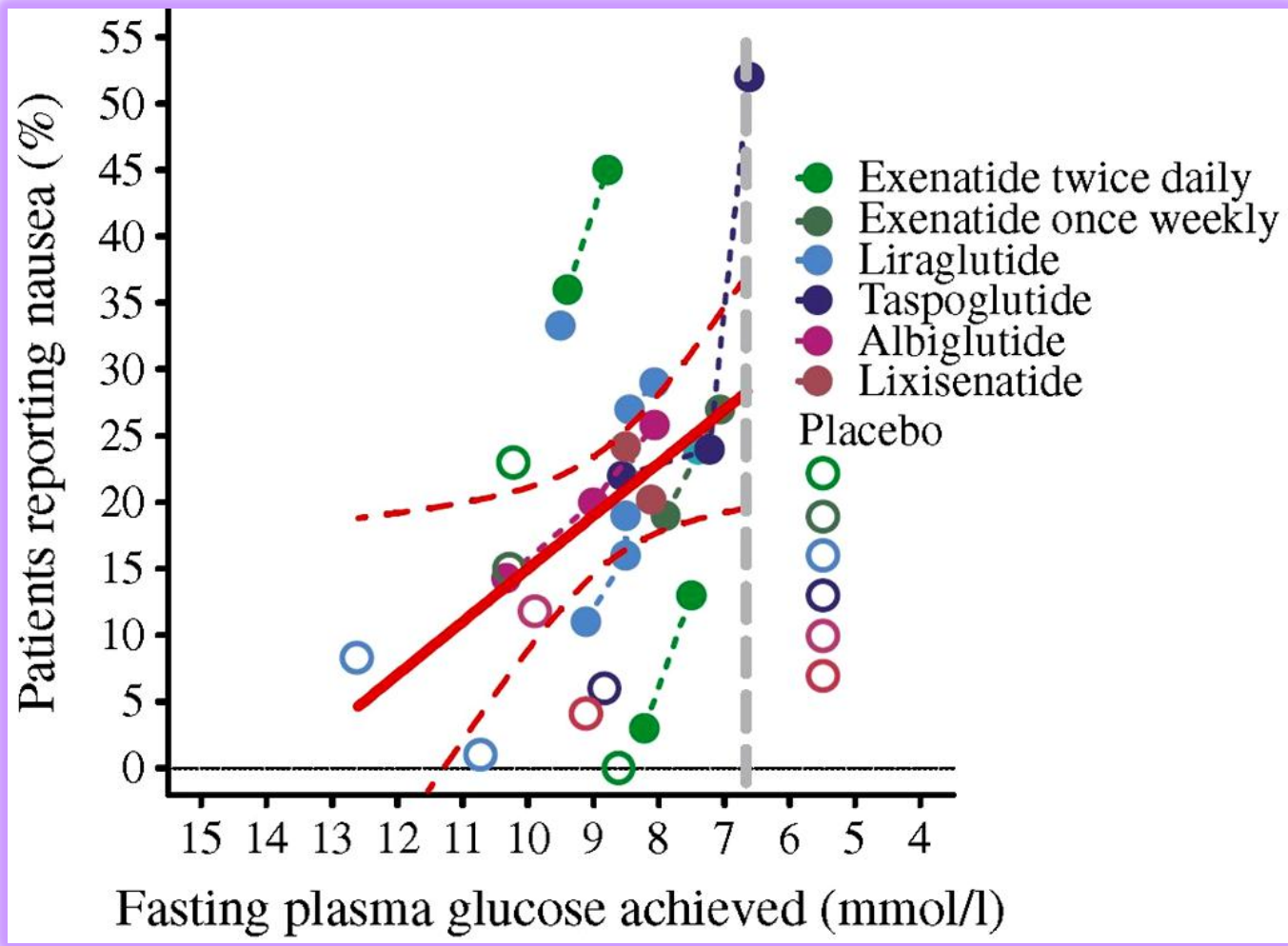
Οι επιδράσεις των βραχύχρονης δράσης αγωνιστών των GLP-1 υποδοχέων



Οι διαφοροποιημένες επιδράσεις των μακράς δράσης αγωνιστών των GLP-1 υποδοχέων

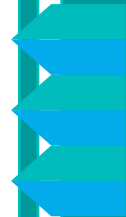
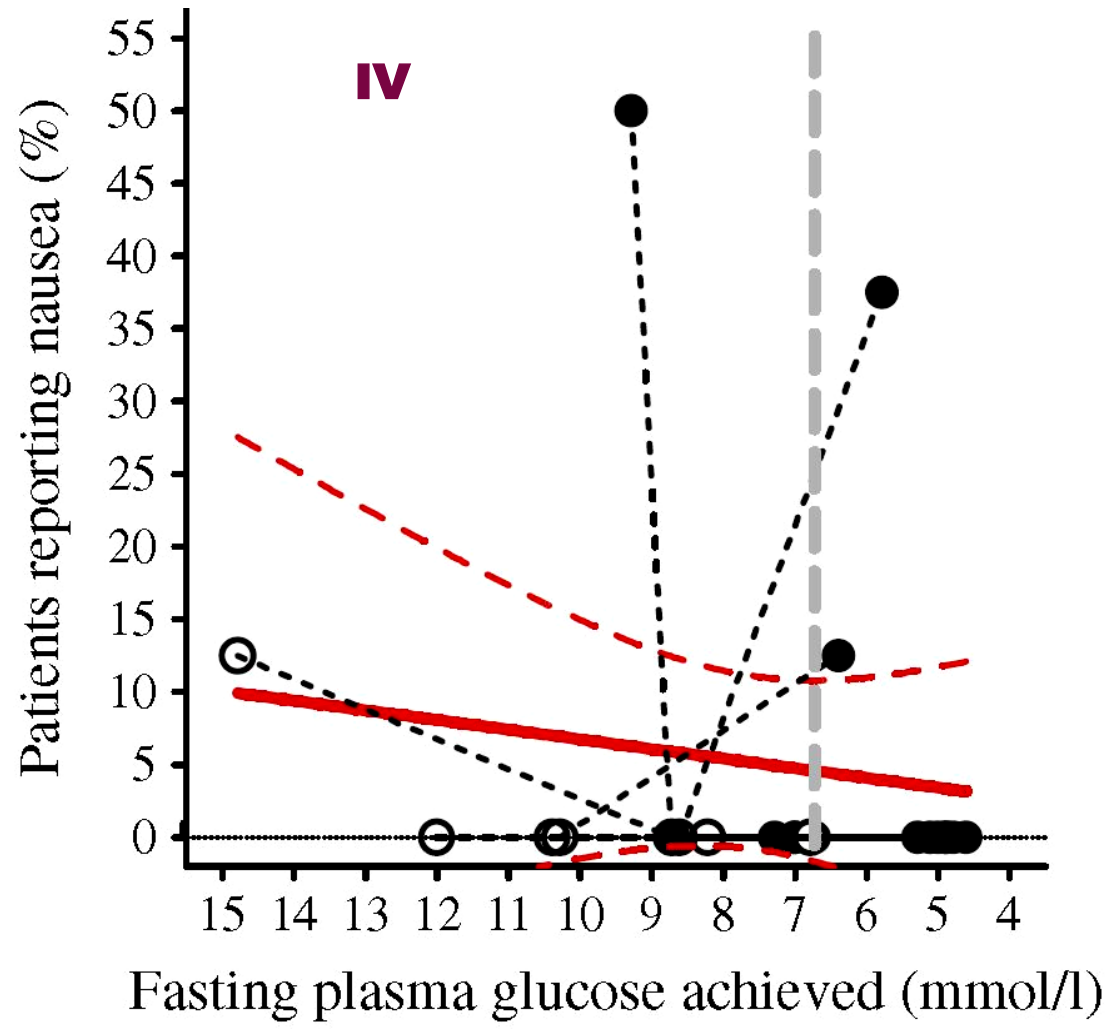


Η ναυτία σε υποδόρια χορήγηση αγωνιστή GLP-1 υποδοχέων, είναι συχνότερη όσο μεγαλύτερη η μείωση της γλυκαιμίας

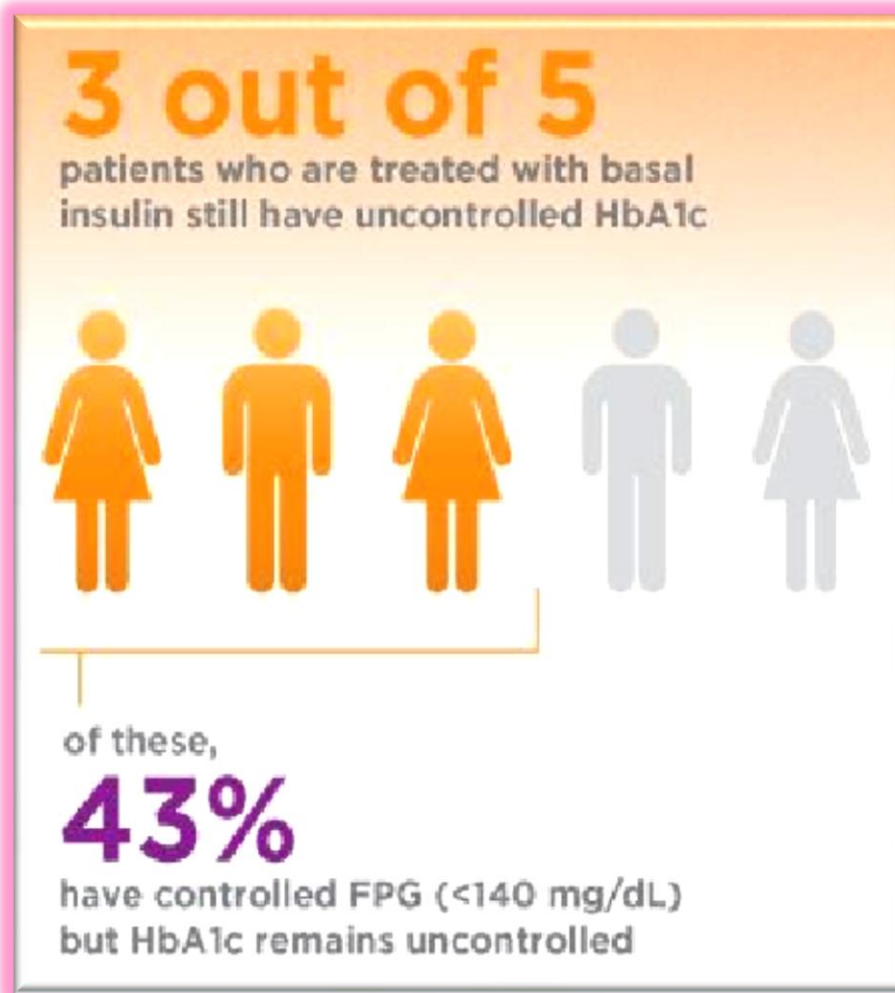




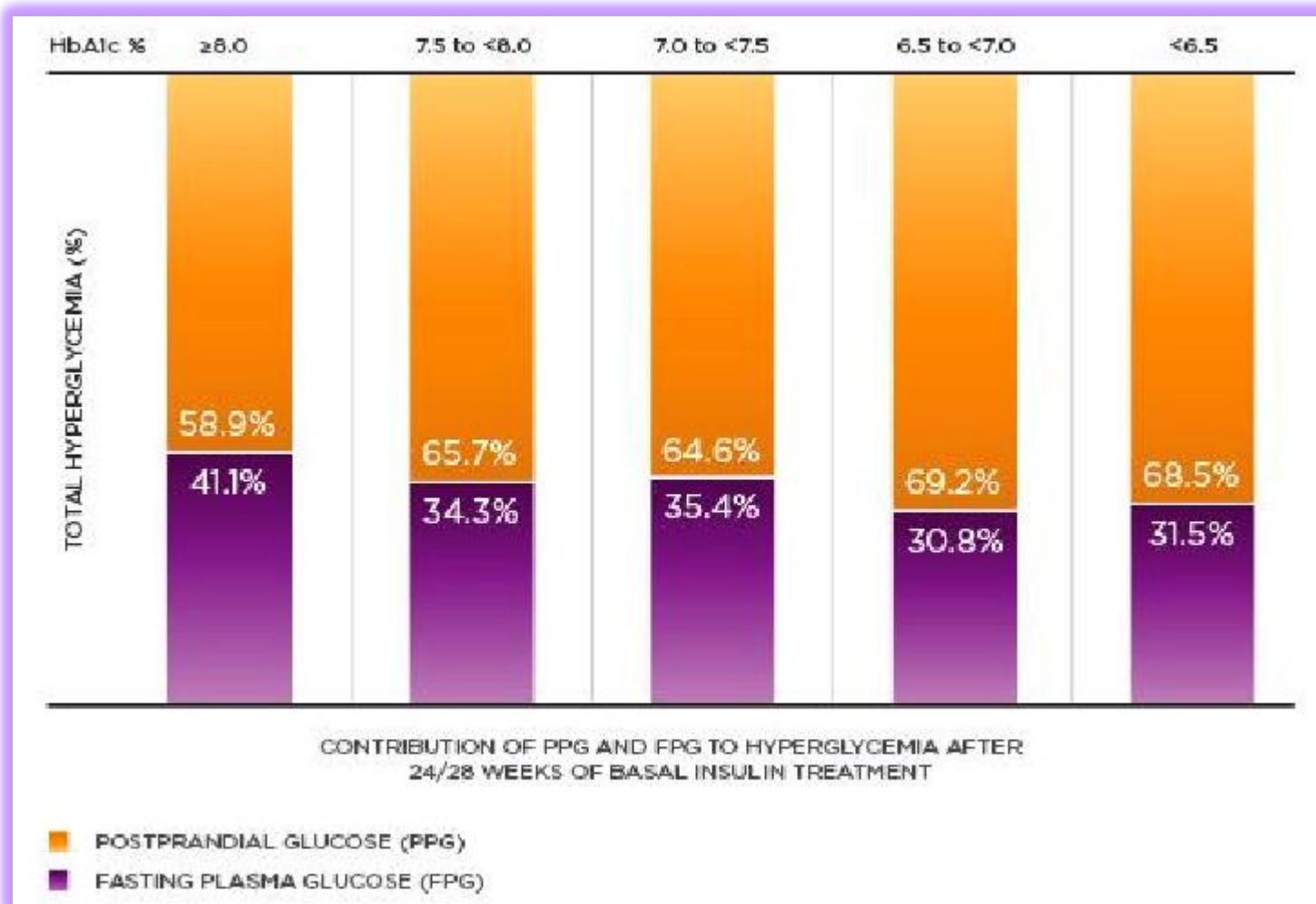
Η ναυτία σε ενδοφλέβια χορήγηση αγωνιστή GLP-1 υποδοχέων, δεν σχετίζεται με τη μείωση της γλυκαιμίας



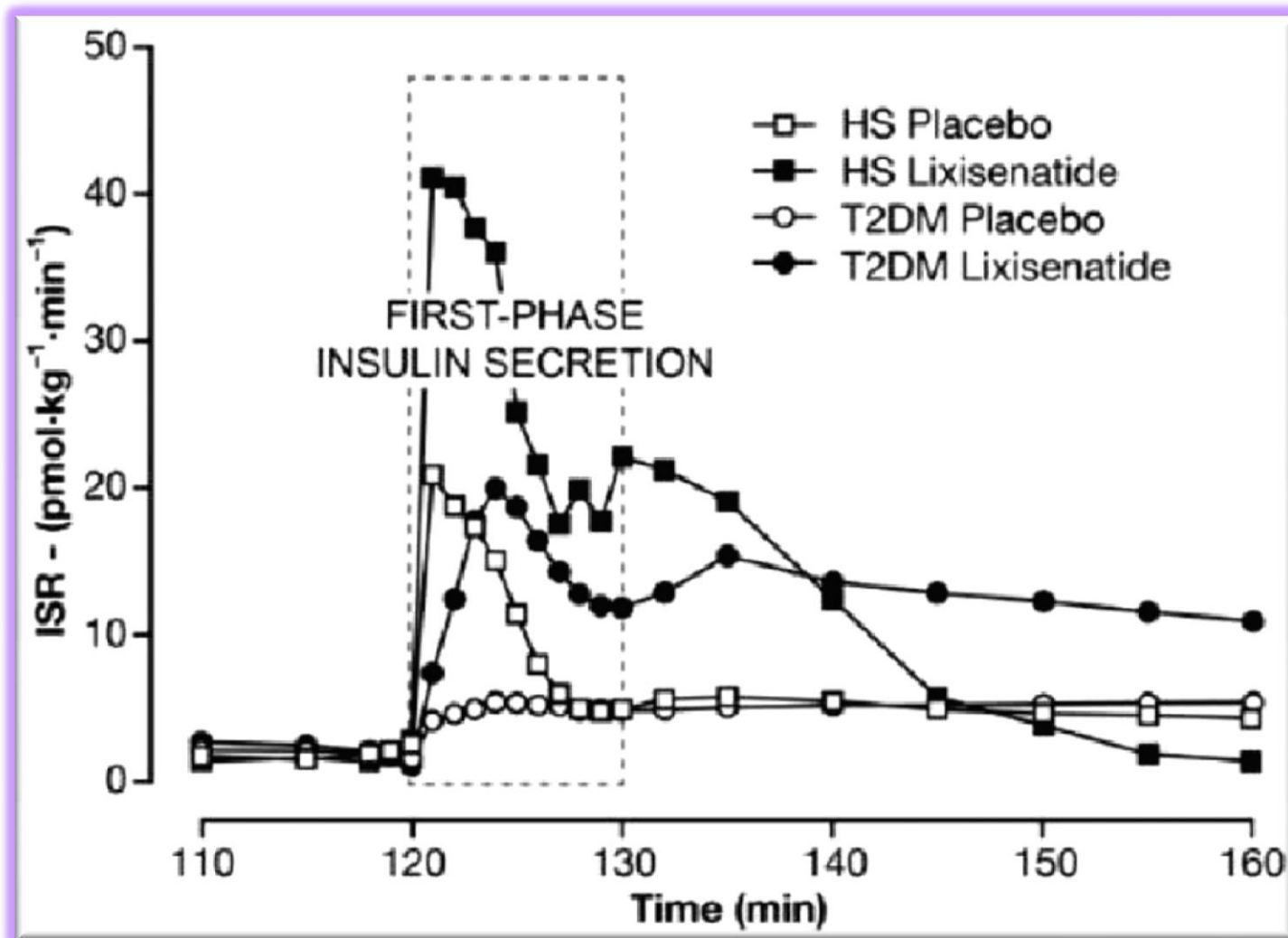
Παρά την ένταξη σε βασική ινσουλίνη, ο στόχος της HbA1c δεν επιτυγχάνεται



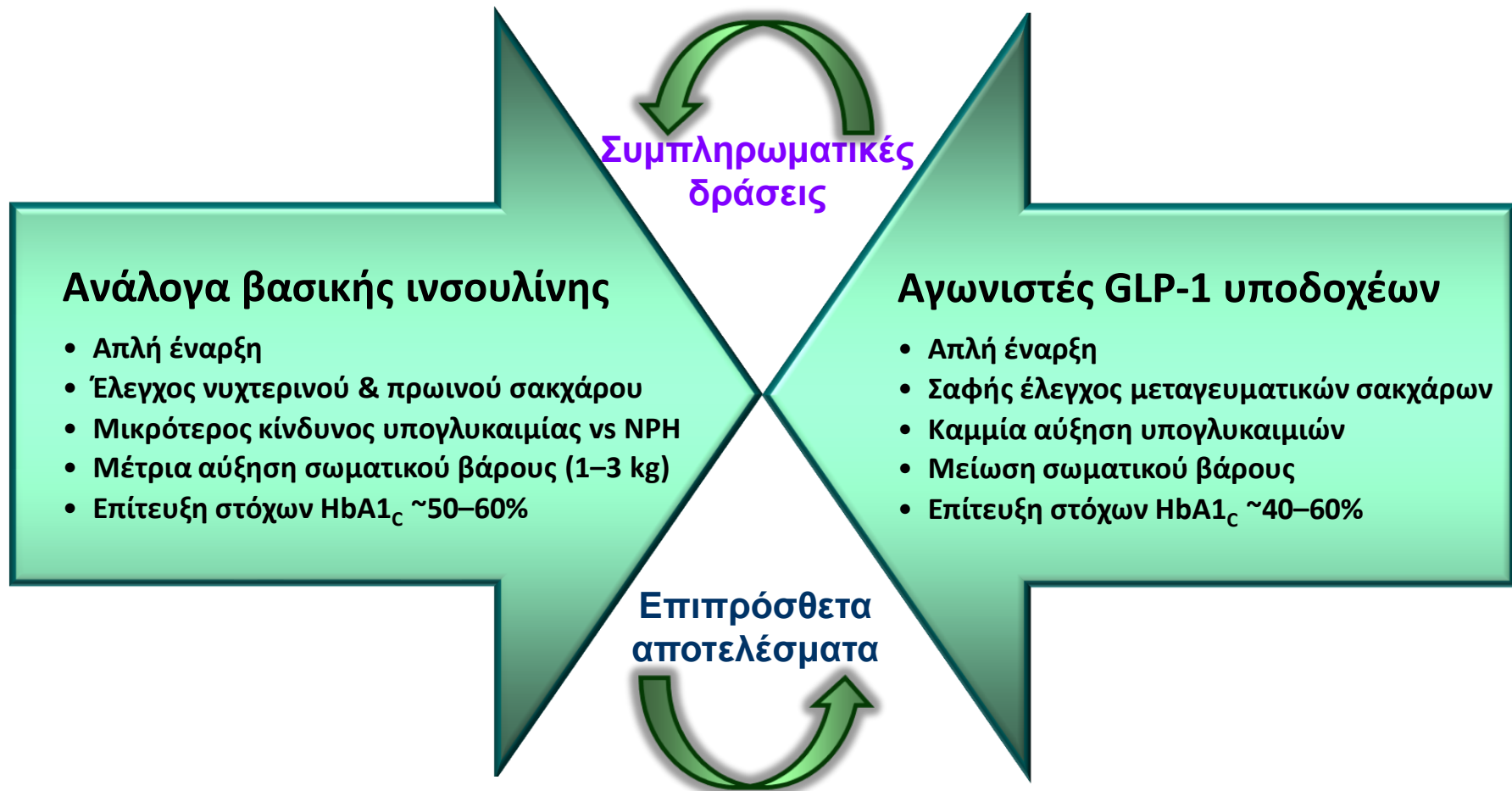
Όταν η HbA1c βελτιωθεί μετά την έναρξη βασικής ινσουλίνης, η μεταγευματική γλυκαιμία αποκτά αυξημένη σημαντικότητα



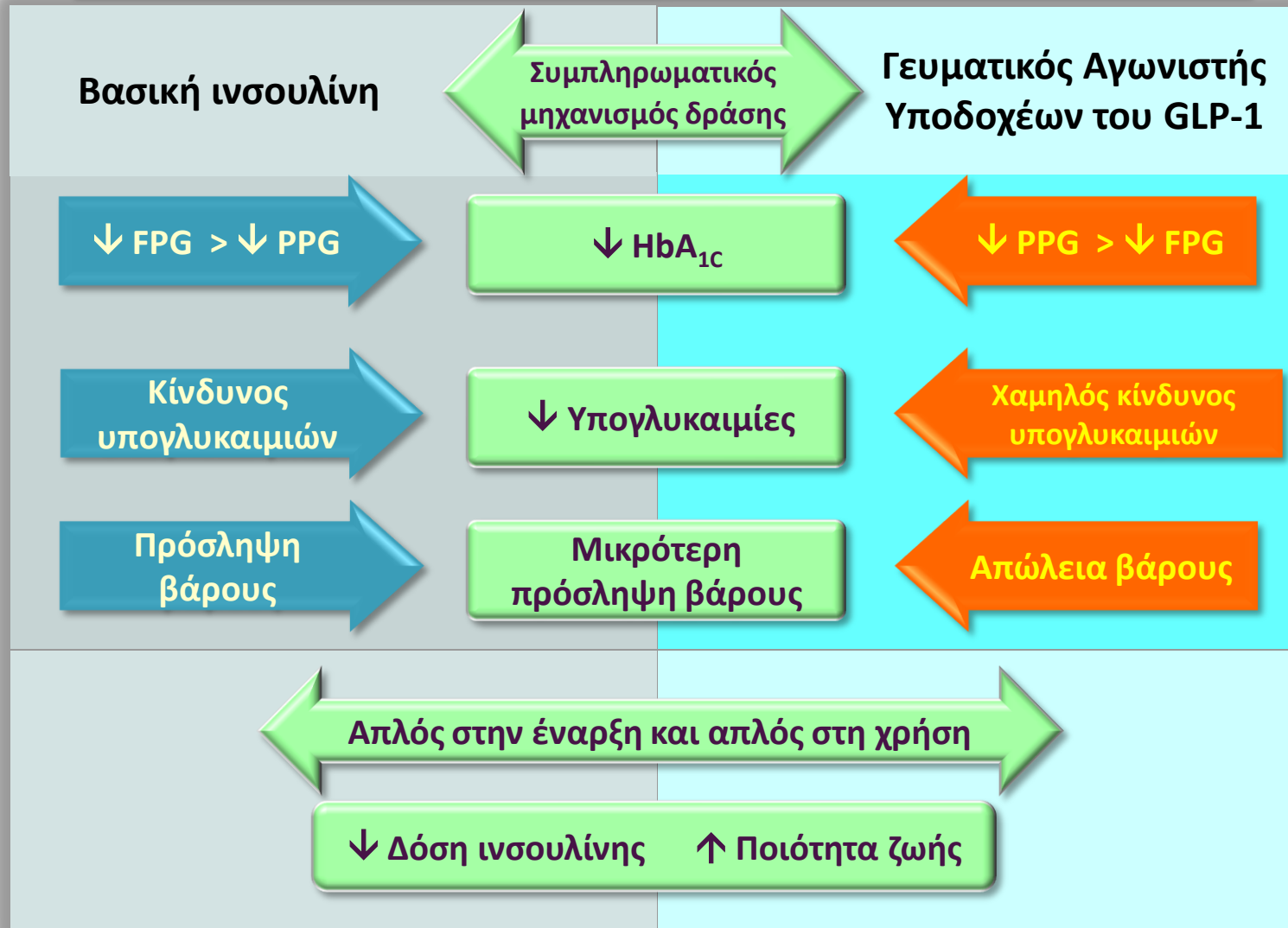
Η λιξισενατίδη βελτιώνει την πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης σε άτομα με διαβήτη τύπου 2



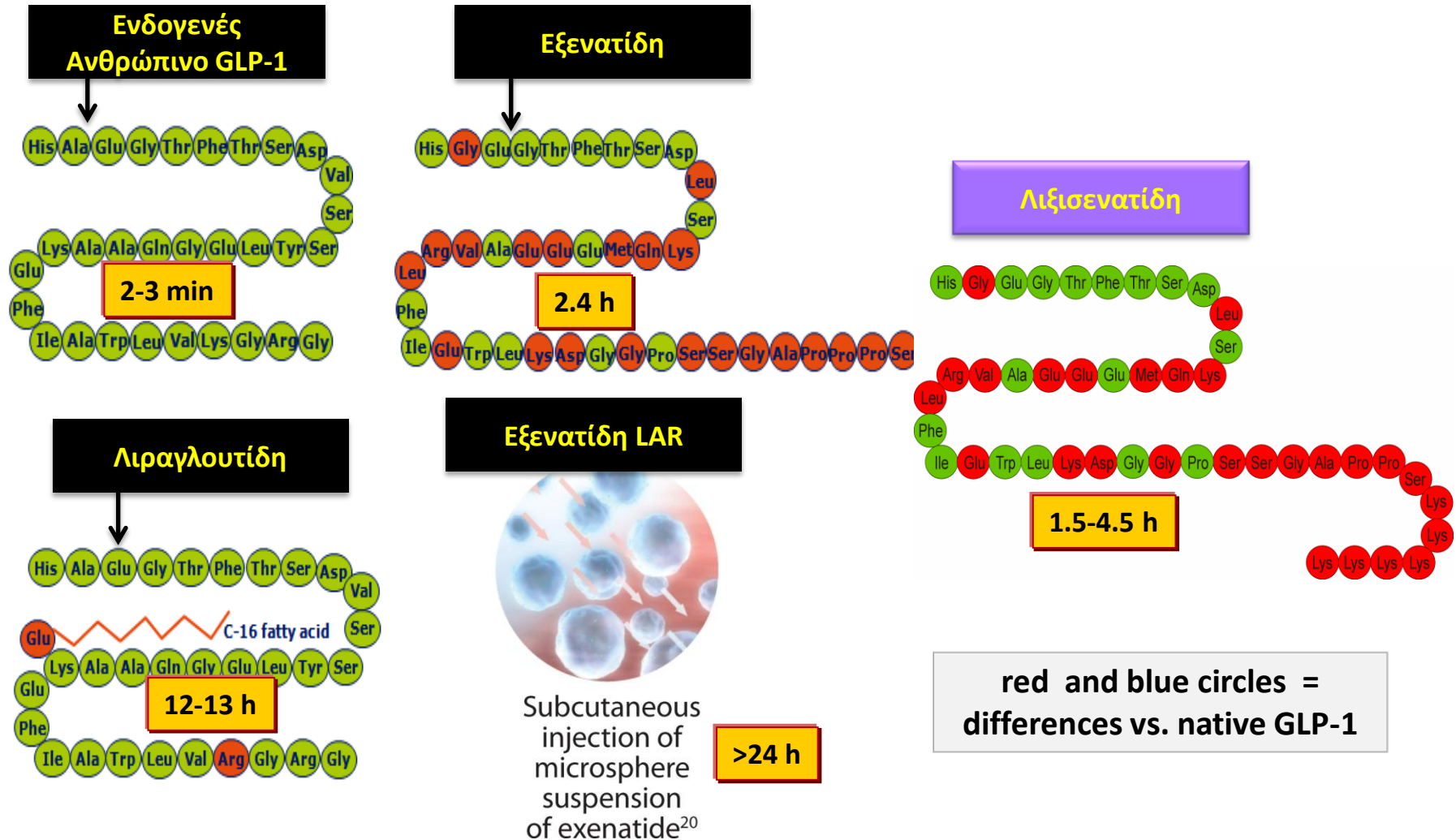
Ο συνδυασμός βασικής ινσουλίνης με ένα γευματικό αγωνιστή υποδοχέων GLP-1, έχει επιστημονική λογική βάση



Όφελος από το συνδυασμό βασικής ινσουλίνης με γευματικό αγωνιστή των υποδοχέων GLP-1



Αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1, με έγκριση κυκλοφορίας την άνοιξη του 2015 στην Ελλάδα

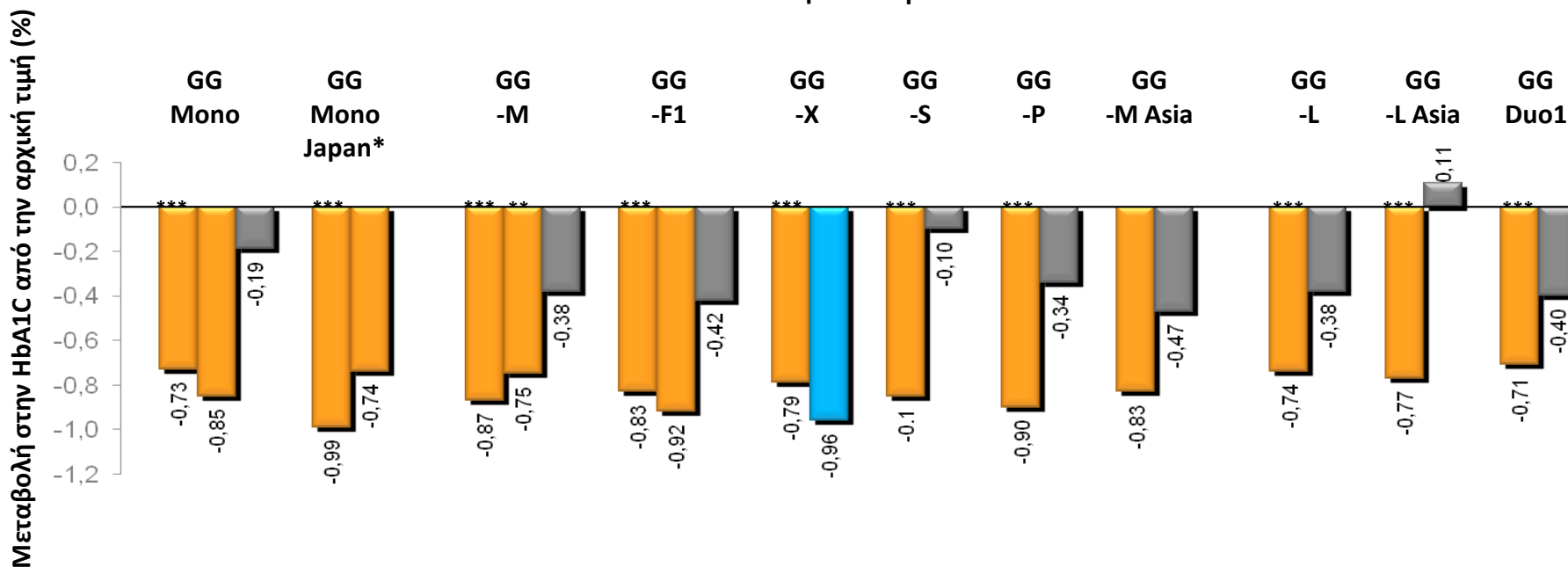


Η λιξισενατίδη σε όλες τις κλινικές μελέτες προκάλεσε σημαντική μείωση της HbA1c

BI = Βασική ινσουλίνη
 IG = Ινσουλίνη Glargine

M = Μετφορμίνη
 P = Πιογλιταζόνη
 SU = Σουλφονουλουρία

■ Λιξισενατίδη
 ■ Εξενατίδη 2 φορές την ημέρα
 ■ Placebo

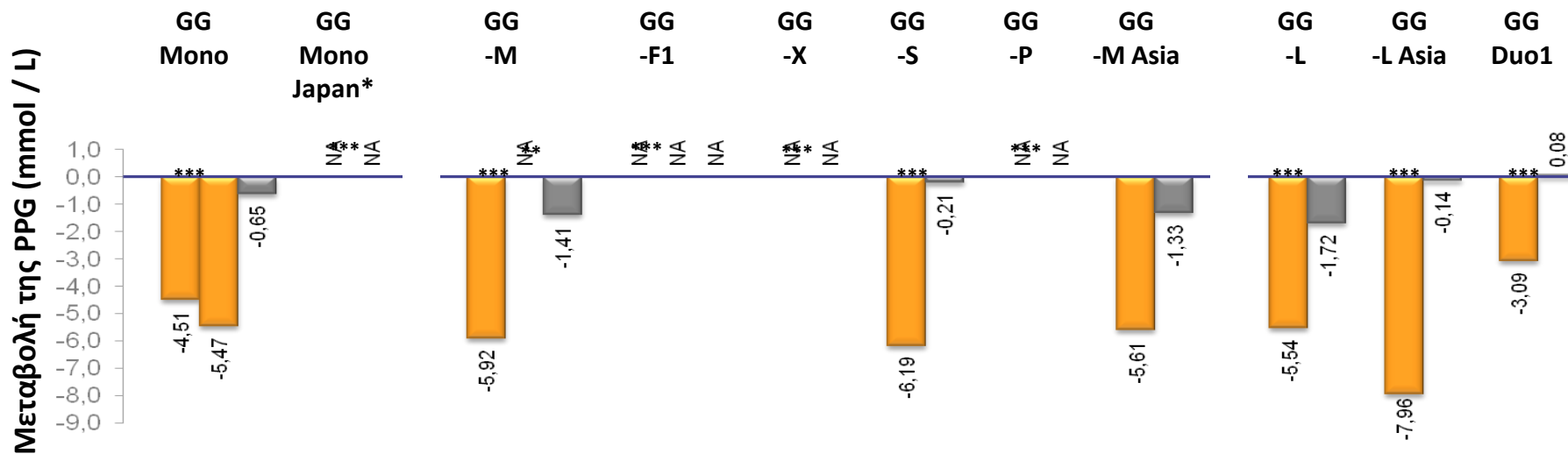


Η λιξισενατίδη σε όλες τις κλινικές μελέτες προκάλεσε σημαντική μείωση της μεταγευματικής γλυκαιμίας στις 2 ώρες

BI = Βασική ινσουλίνη
IG = Ινσουλίνη Glargine

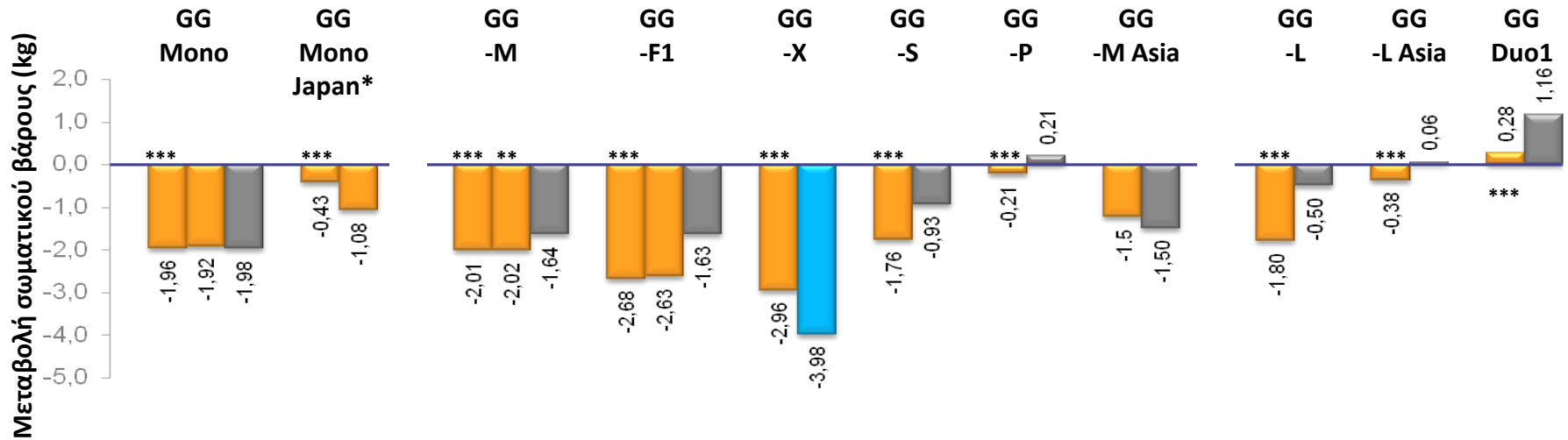
M = Μετφορμίνη
P = Πιογλιταζόνη
SU = Σουλφονουλουρία

■ Λιξισενατίδη
■ Εξενατίδη 2 φορές την ημέρα
■ Placebo

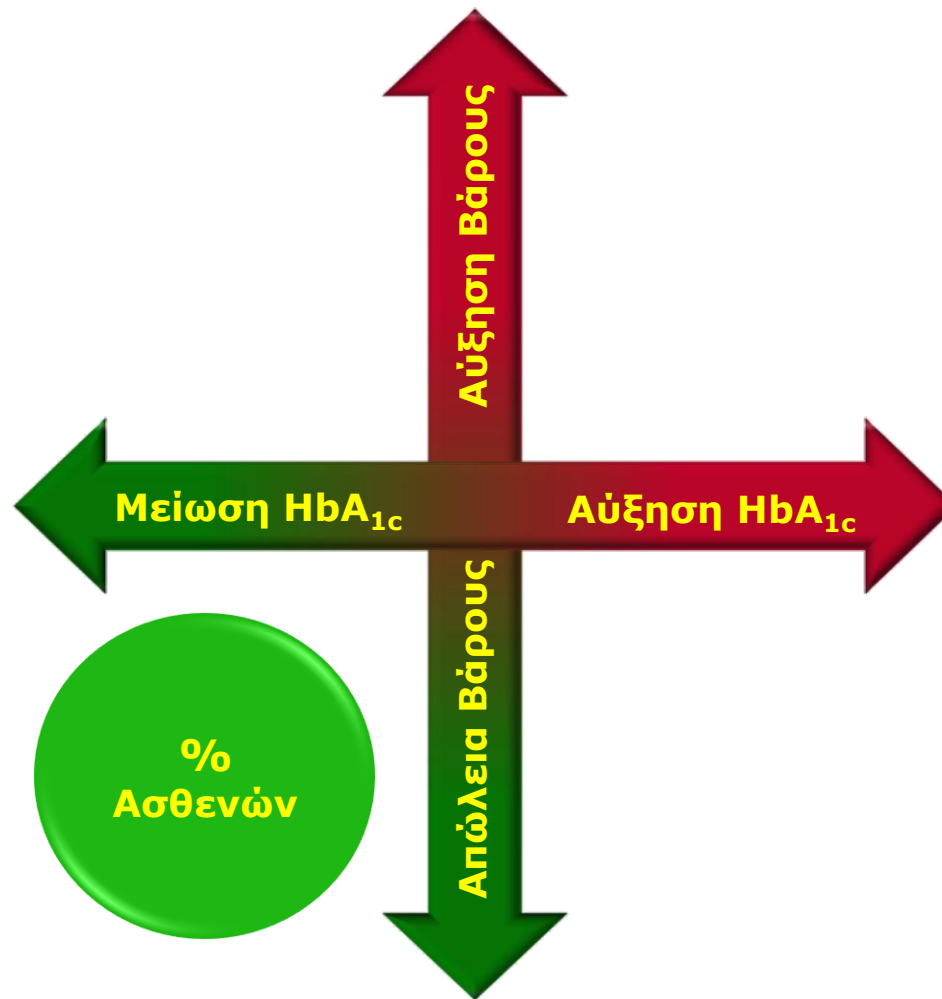


Η λιξισενατίδη σε όλες τις κλινικές μελέτες προκάλεσε μείωση του σωματικού βάρους

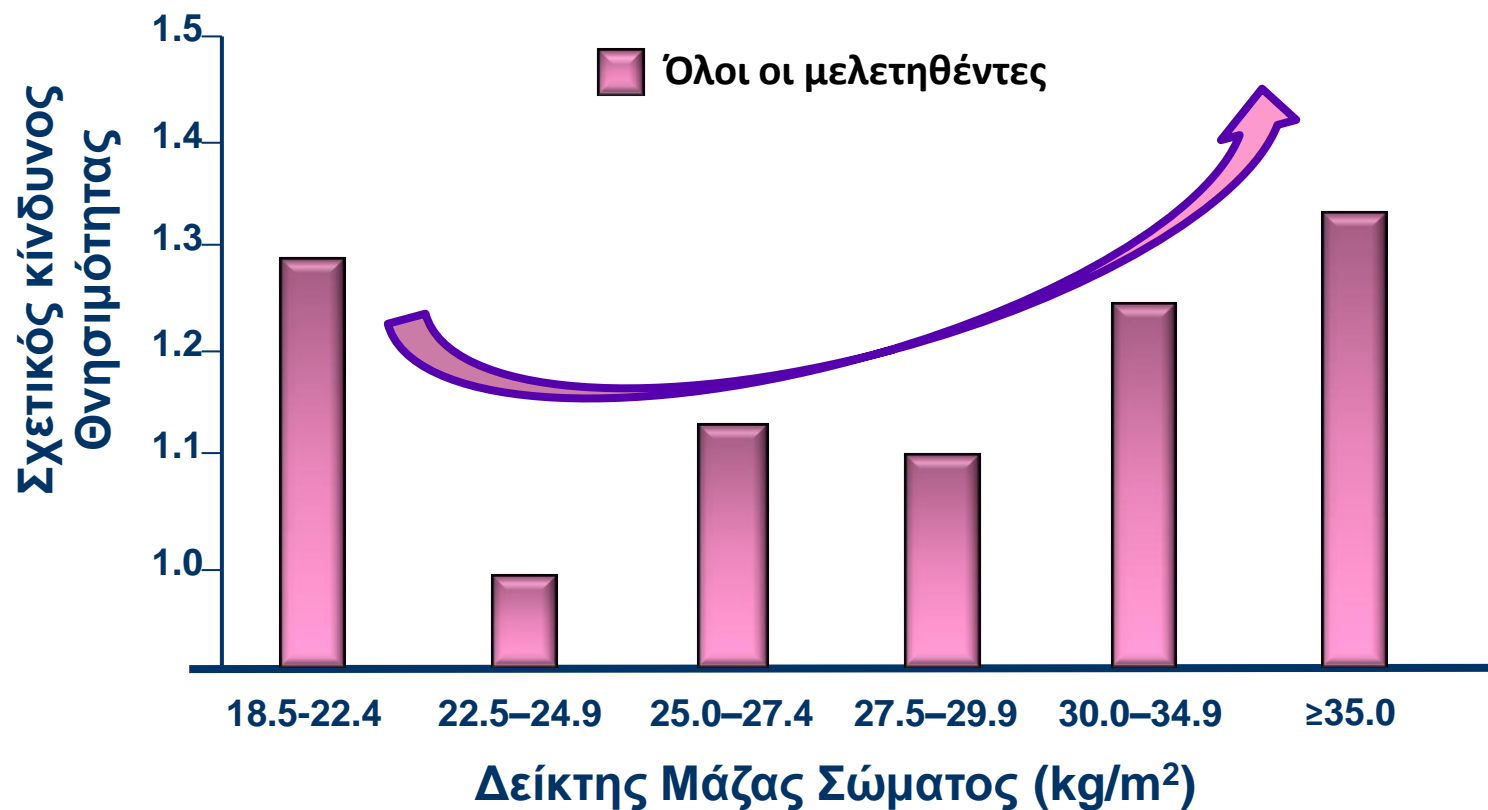
BI = Βασική ινσουλίνη M = Μετφορμίνη ■ Λιξισενατίδη
 IG = Ινσουλίνη Glargine P = Πιογλιταζόνη ■ Εξενατίδη 2 φορές την ημέρα
 SU = Σουλφονουλουρία ■ Placebo



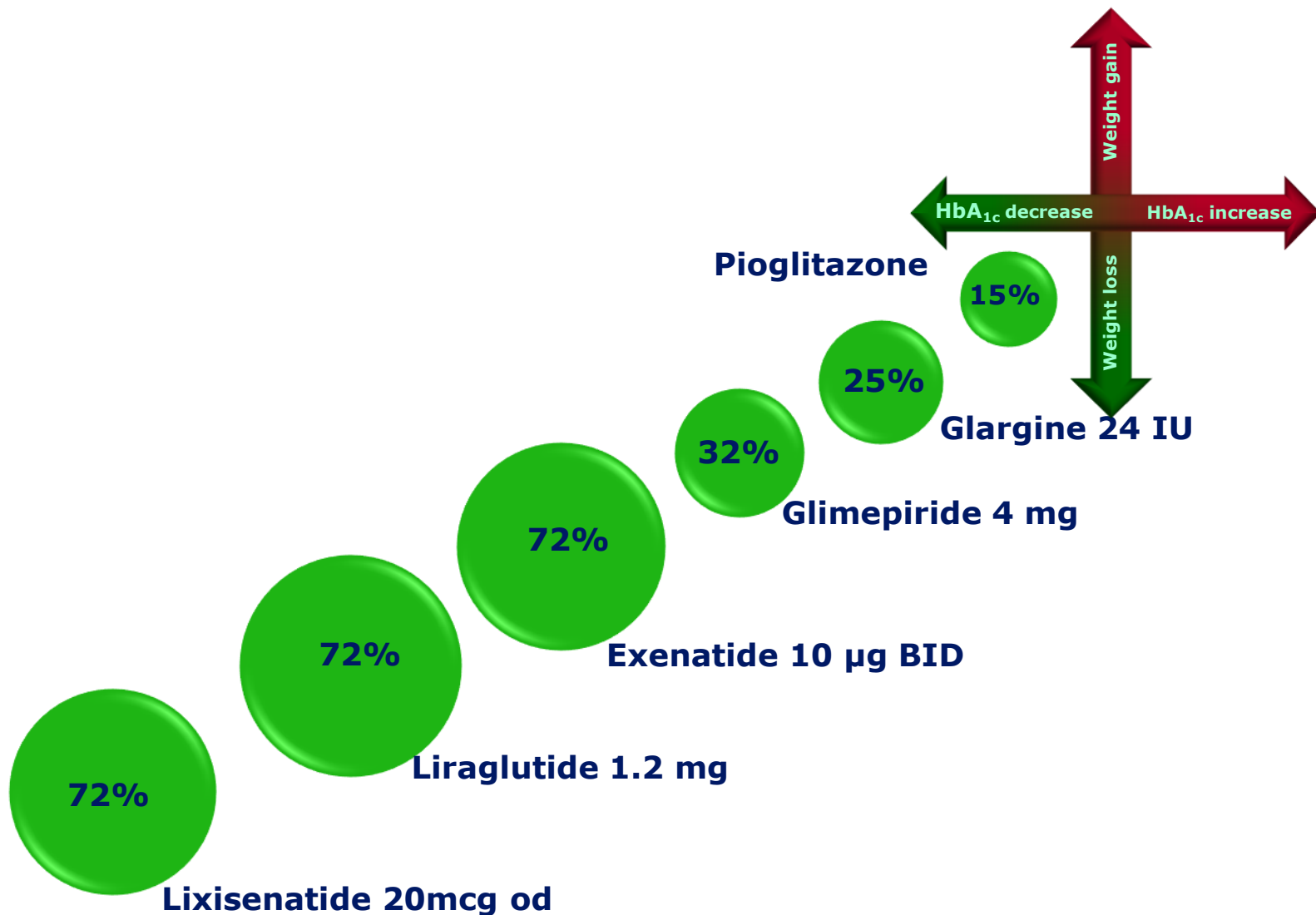
Επίτευξη μείωσης της HbA_{1c} και απώλειας βάρους



Αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας ανάλογα το σωματικό βάρος σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σε 15.8 έτη
(Nurses' Health Study - Health Professionals Follow-up Study, N=11,427, 35-91 ετών)

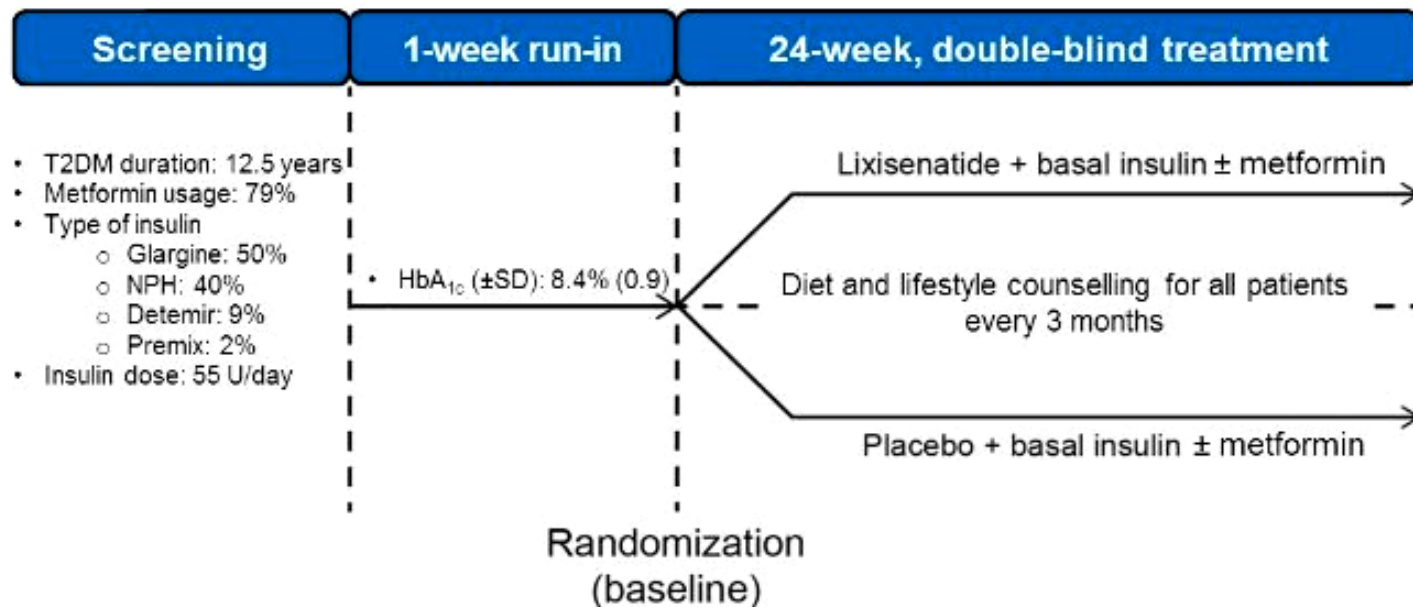


Συγκριτική επίτευξη μείωσης της HbA_{1c} και απώλειας βάρους



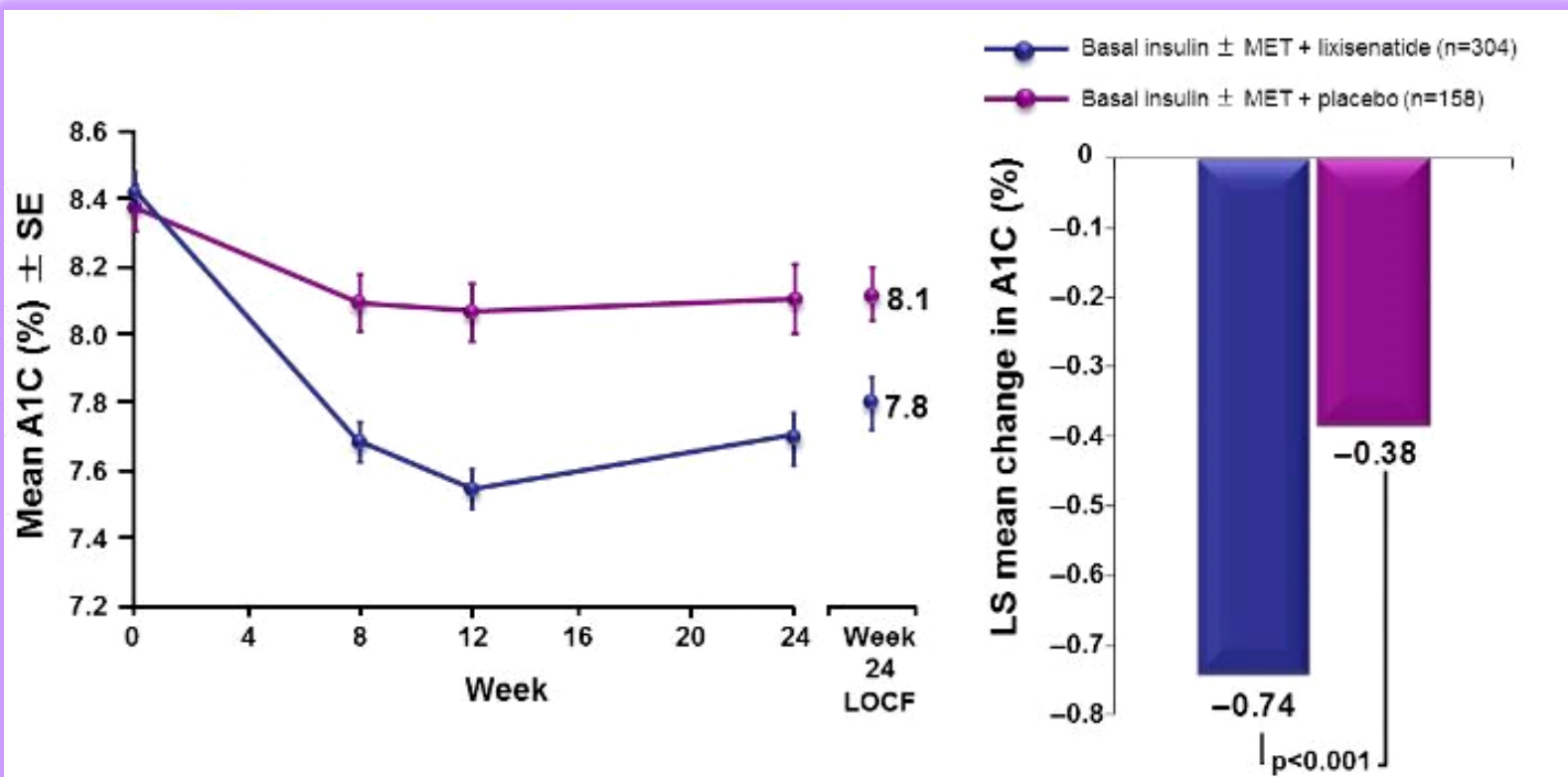
Αποτελεσματικότητα & ασφάλεια της λιξισενατίδης σε άτομα με ΣΔΤ2, με αστοχία ρύθμισης με βασική ινσουλίνη ± μετφορμίνη (GetGoal-L study)

- A randomized, double-blind study:
 - A total of 496 patients with T2DM and inadequate glucose control on a stable dose of basal insulin ± metformin were randomized to lixisenatide 20 µg once daily or placebo¹



Study continued in a double-blind, placebo-controlled extension up to at least 52 weeks

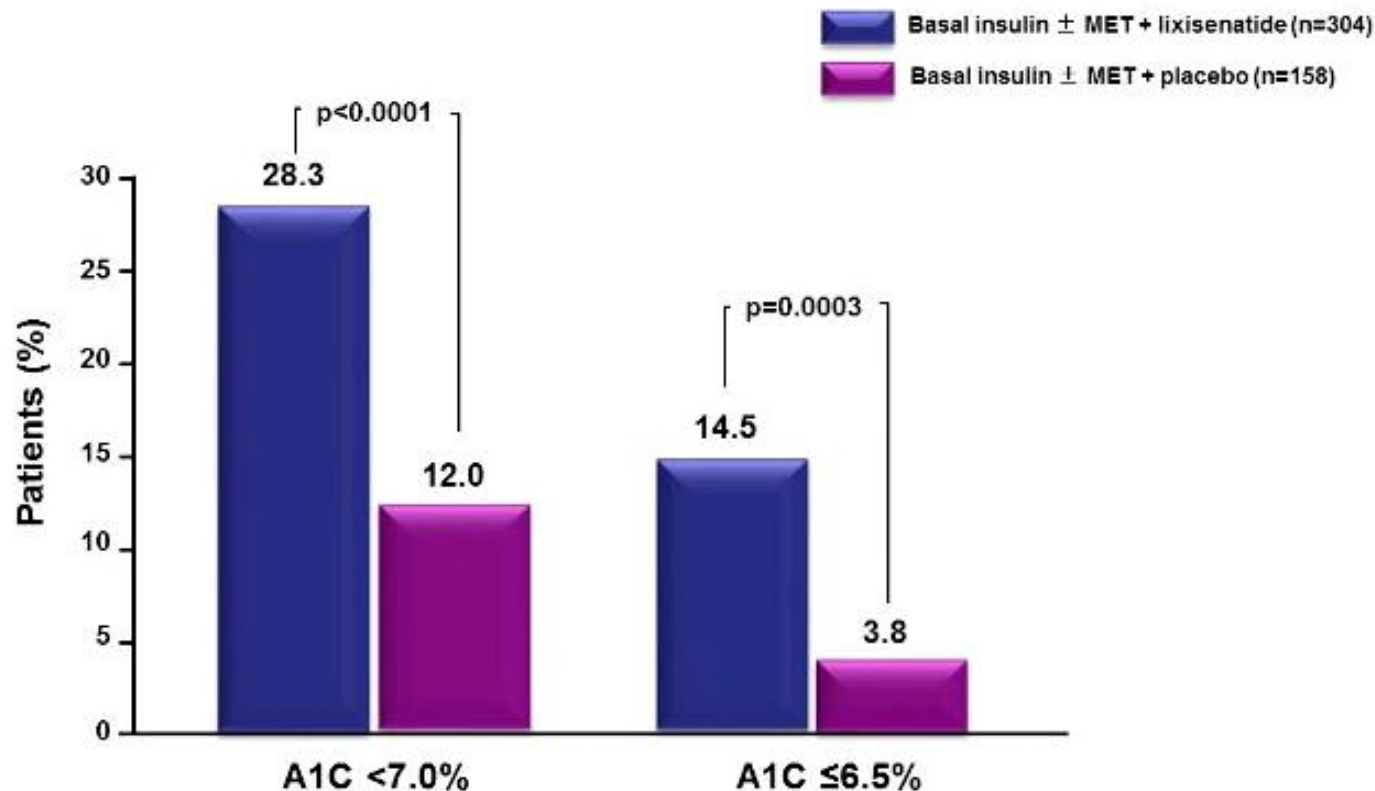
Μεταβολή της HbA1c σε 24 εβδομάδες μετά λιξισενατιδη ή placebo σε άτομα με ΣΔΤ2, με αστοχία ρύθμισης με βασική ινσουλίνη ± μετφορμίνη (GetGoal-L study)



ITT population, as observed
 LOCF (on treatment value available) analysis for mean change at Week 24 or least squared mean



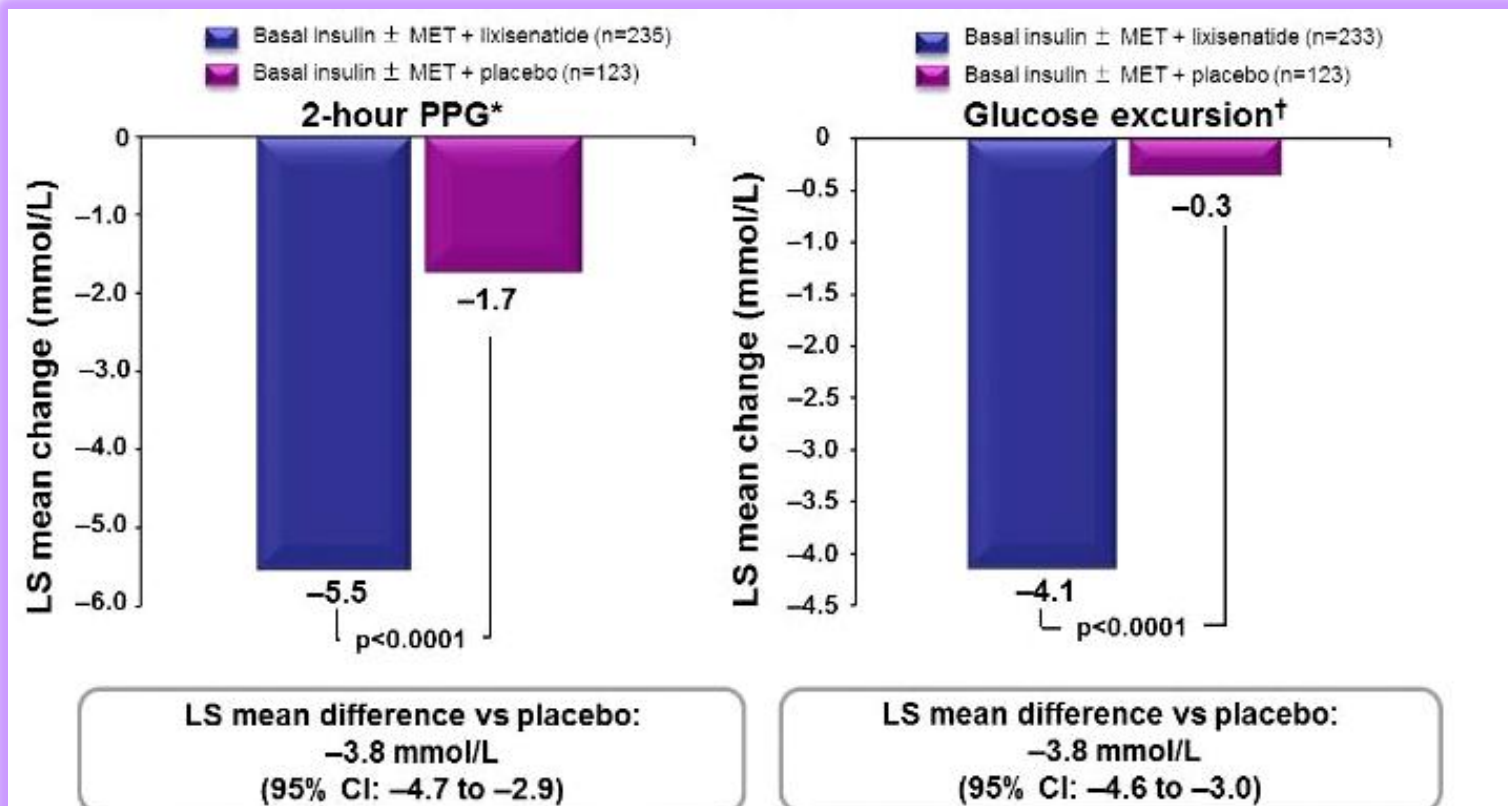
Ποσοστό ατόμων που πέτυχαν το στόχο της HbA1c σε 24 εβδομάδες μετά λιξισενατιδη ή placebo σε άτομα με ΣΔΤ2, με αστοχία ρύθμισης με βασική ινσουλίνη ± μετφορμίνη (GetGoal-L study)



mITT population (LOCF)

GETGOAL

Μεταβολή της μεταγευματικής γλυκόζης 2ώρου και της αύξησης της γλυκόζης, σε 24 εβδομάδες μετά λιξισενατίδη ή placebo σε άτομα με ΣΔΤ2, με αστοχία ρύθμισης με βασική ινσουλίνη ± μετφορμίνη (GetGoal-L study)



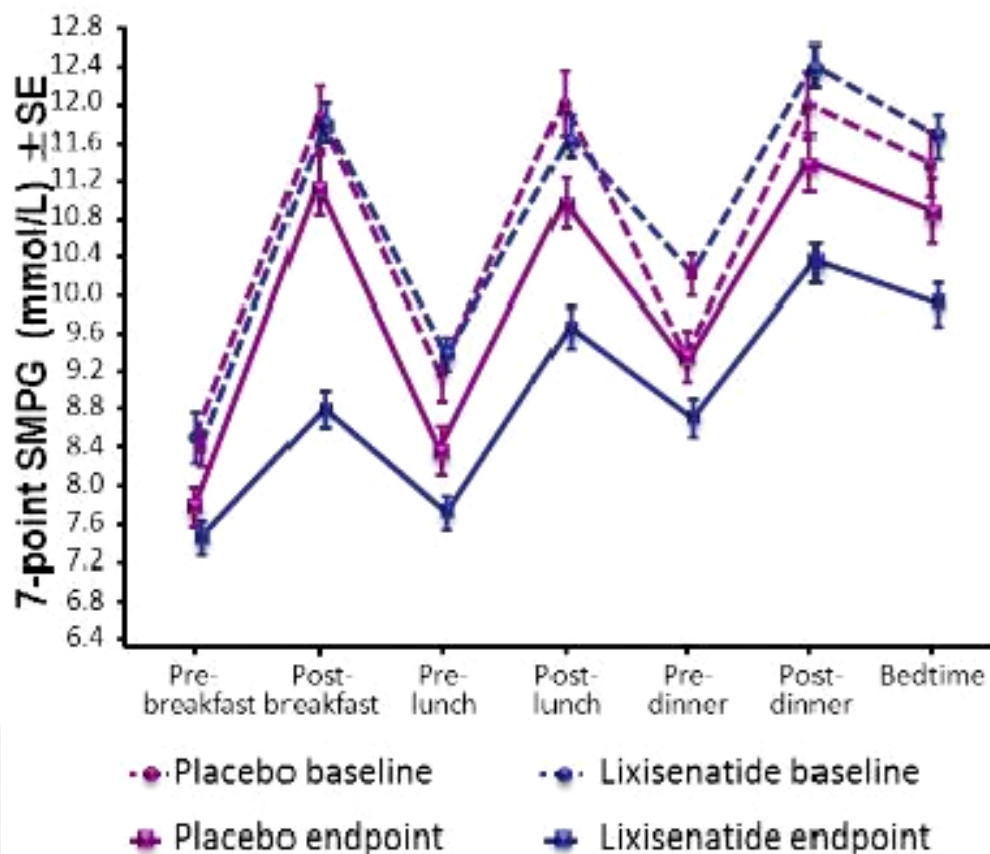
mITT population. LS Mean Change from baseline to Week 24 (LOCF)

*After a standardized breakfast meal test: Ensure Plus® Drink (Abbot; 600 kcal; 54% carbohydrate; 17% protein; 29% fat)

†2-hour PPG – plasma glucose 30 minutes prior to meal test (before study drug administration)

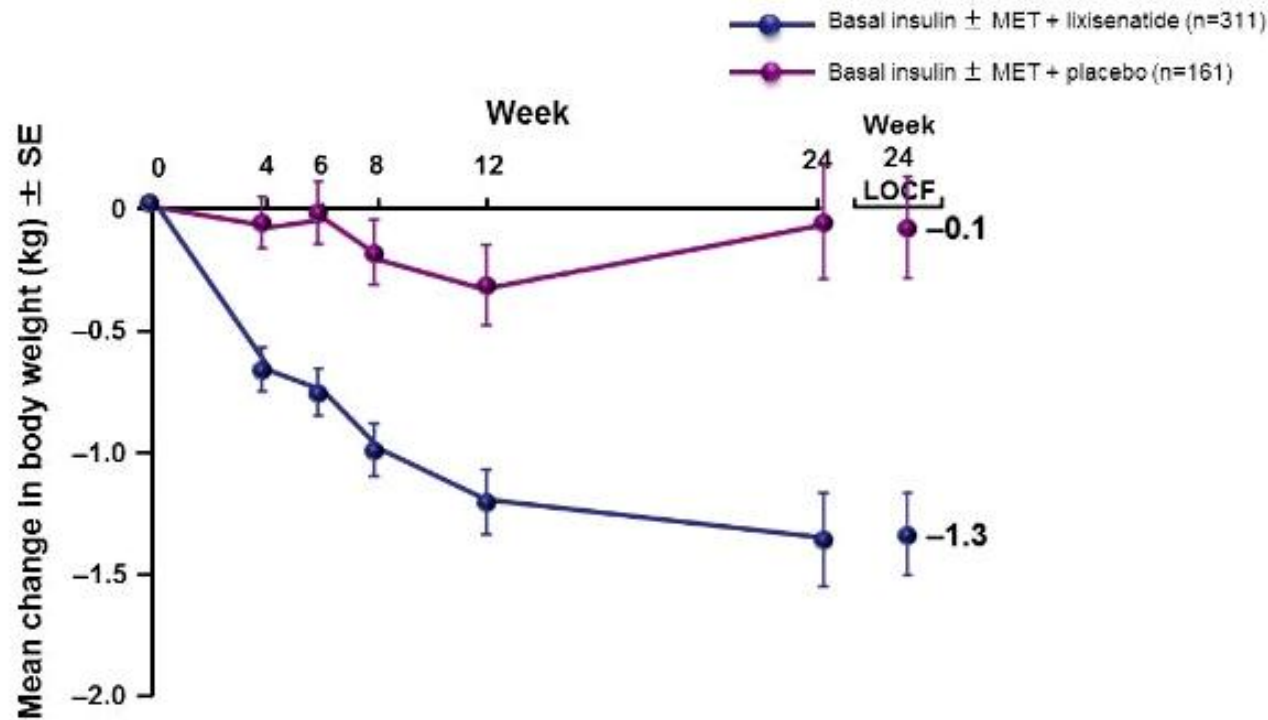
GETGOAL

Μεταβολή της ημερήσιας γλυκόζης & και μετά 24 εβδομάδες, μετά λιξισενατίδη ή placebo σε άτομα με ΣΔΤ2, με αστοχία ρύθμισης με βασική ινσουλίνη ± μετφορμίνη (GetGoal-L study)



GETGOAL

Μεταβολή του σωματικού βάρους, σε 24 εβδομάδες μετά λιξιενатиδη ή placebo σε άτομα με ΣΔΤ2, με αστοχία ρύθμισης με βασική ινσουλίνη ± μετφορμίνη (GetGoal-L study)



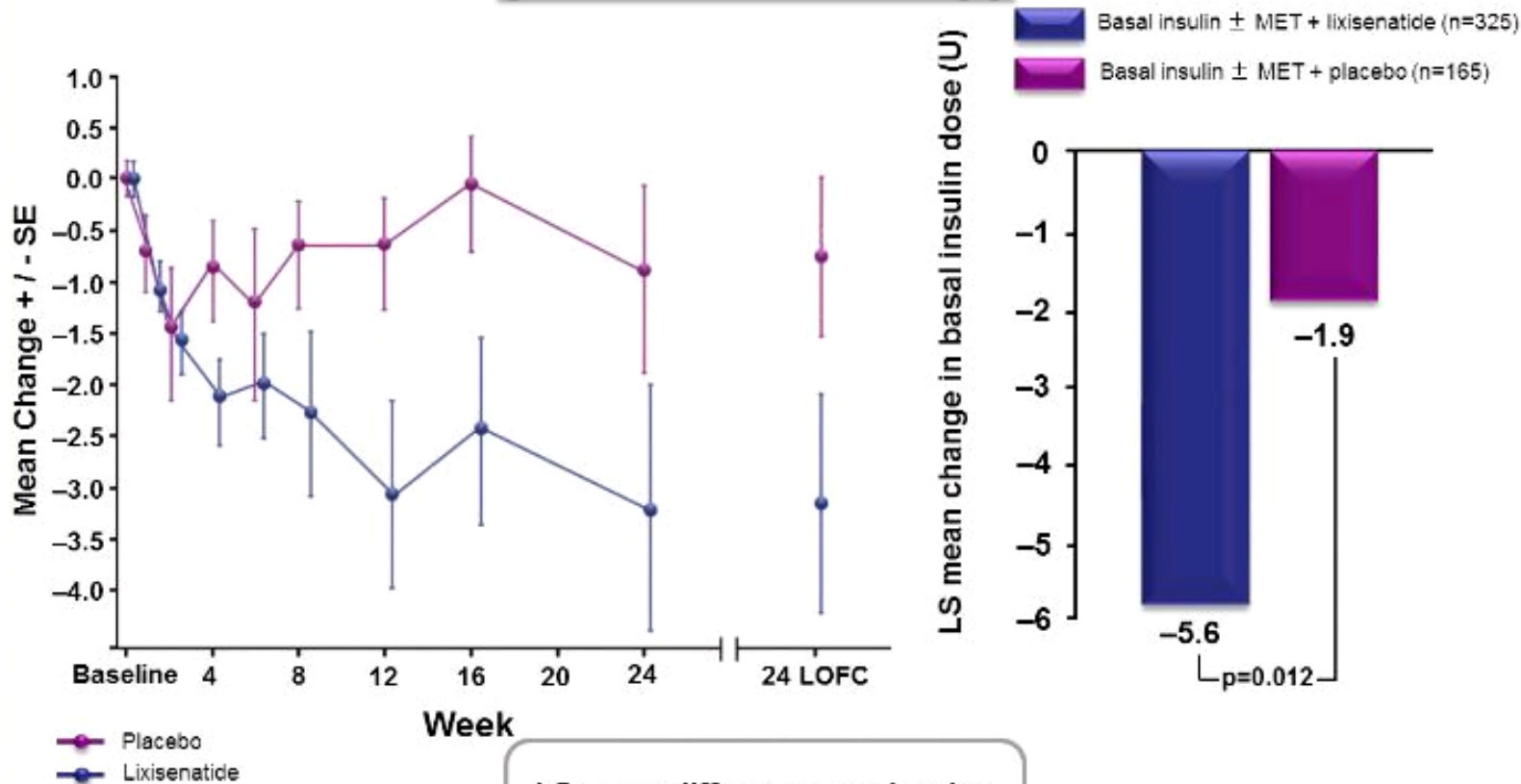
LS mean difference vs placebo:
-1.3 kg (95% CI: -1.8 to -0.7)

mITT population, as observed

*LOCF (on treatment value available) analysis for mean change at Week 24 or least squared mean



Μεταβολή των μονάδων της βασικής ινσουλίνης, σε 24 εβδομάδες μετά λιξισενατιδη ή placebo σε άτομα με ΣΔΤ2, με αστοχία ρύθμισης με βασική ινσουλίνη ± μετφορμίνη (GetGoal-L study)



LS mean difference vs placebo:
 -3.7 U (95% CI: -6.6 to -0.8)

mITT population, LS Mean Change from baseline to Week 24 (LOCF)



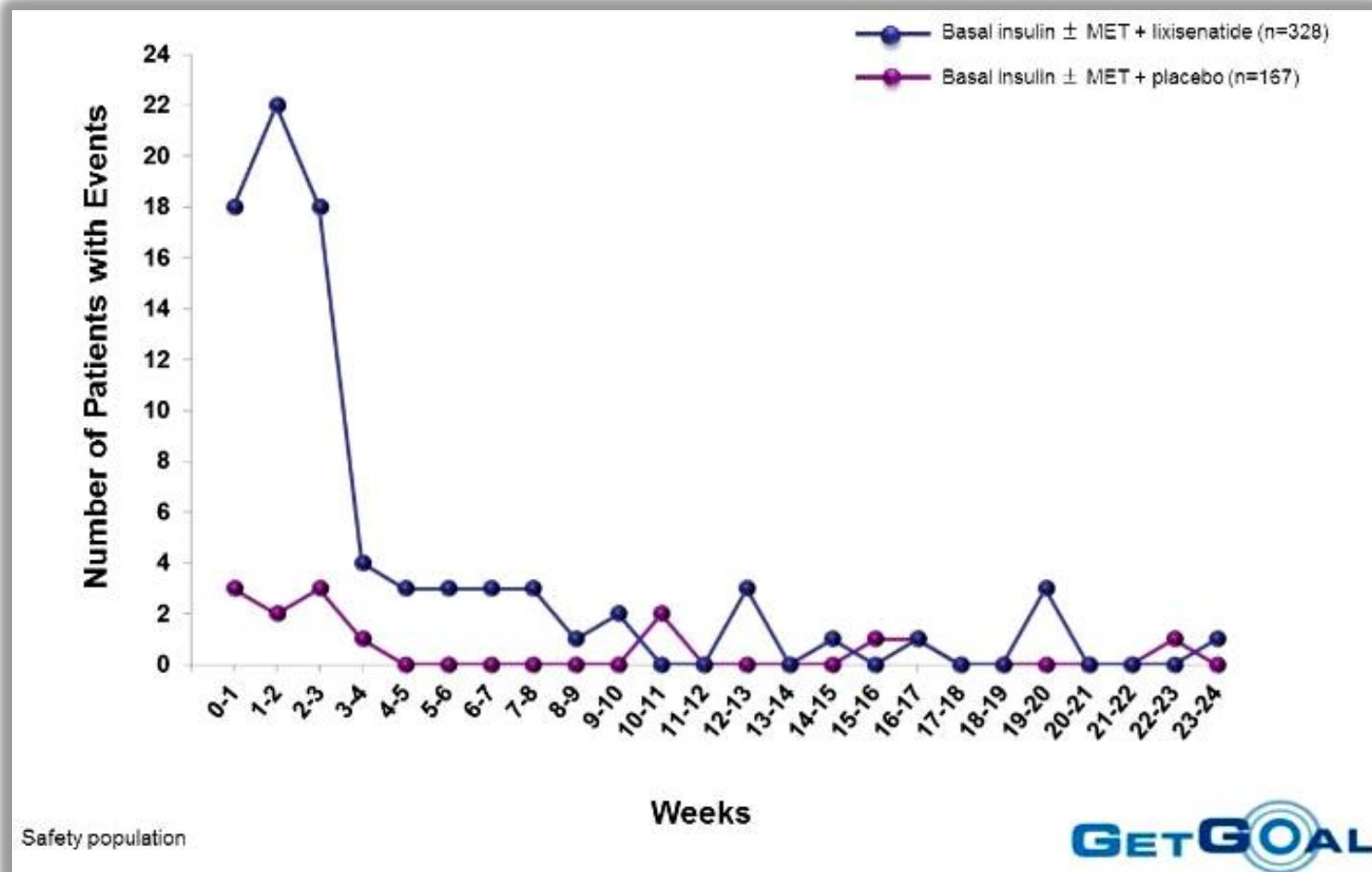
Profile ασφάλειας, σε 24 εβδομάδες μετά λιξισενατιδη ή placebo σε άτομα με ΣΔΤ2, με αστοχία ρύθμισης με βασική ινσουλίνη ± μετφορμίνη (GetGoal-L study)

Type of adverse event, n (%)	Basal insulin ± MET + lixisenatide (n=328)	Basal insulin ± MET + placebo (n=167)
Any TEAE	241 (73.5)	114 (68.3)
Any serious TEAE	12 (3.7)	7 (4.2)
Death	1 (0.3)*	0
Discontinuation due to TEAE	25 (7.6)	8 (4.8)
Gastrointestinal disorders	14 (4.3)	2 (1.2)
Any Gastrointestinal disorders	132 (40.2)	34 (20.4)
Most common TEAEs (and ≥5% more frequent with lixisenatide), excluding hypoglycaemia		
Nausea	86 (26.2)	14 (8.4)
Vomiting	27 (8.2)	1 (0.6)
Diarrhoea	24 (7.3)	9 (5.4)
Dizziness	17 (5.2)	7 (4.2)

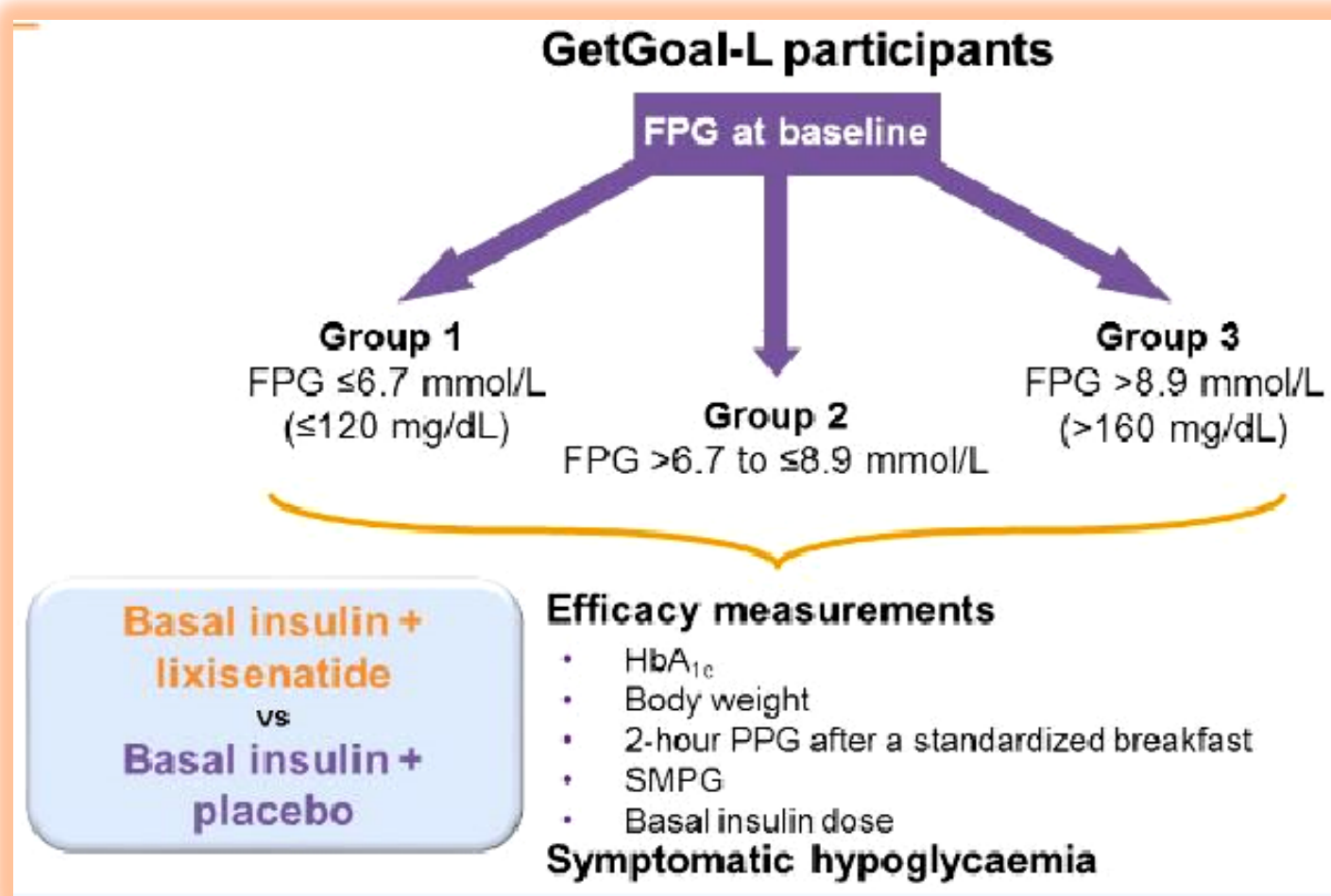
*Sudden cardiac death
Safety population; TEAE=treatment emergent adverse event



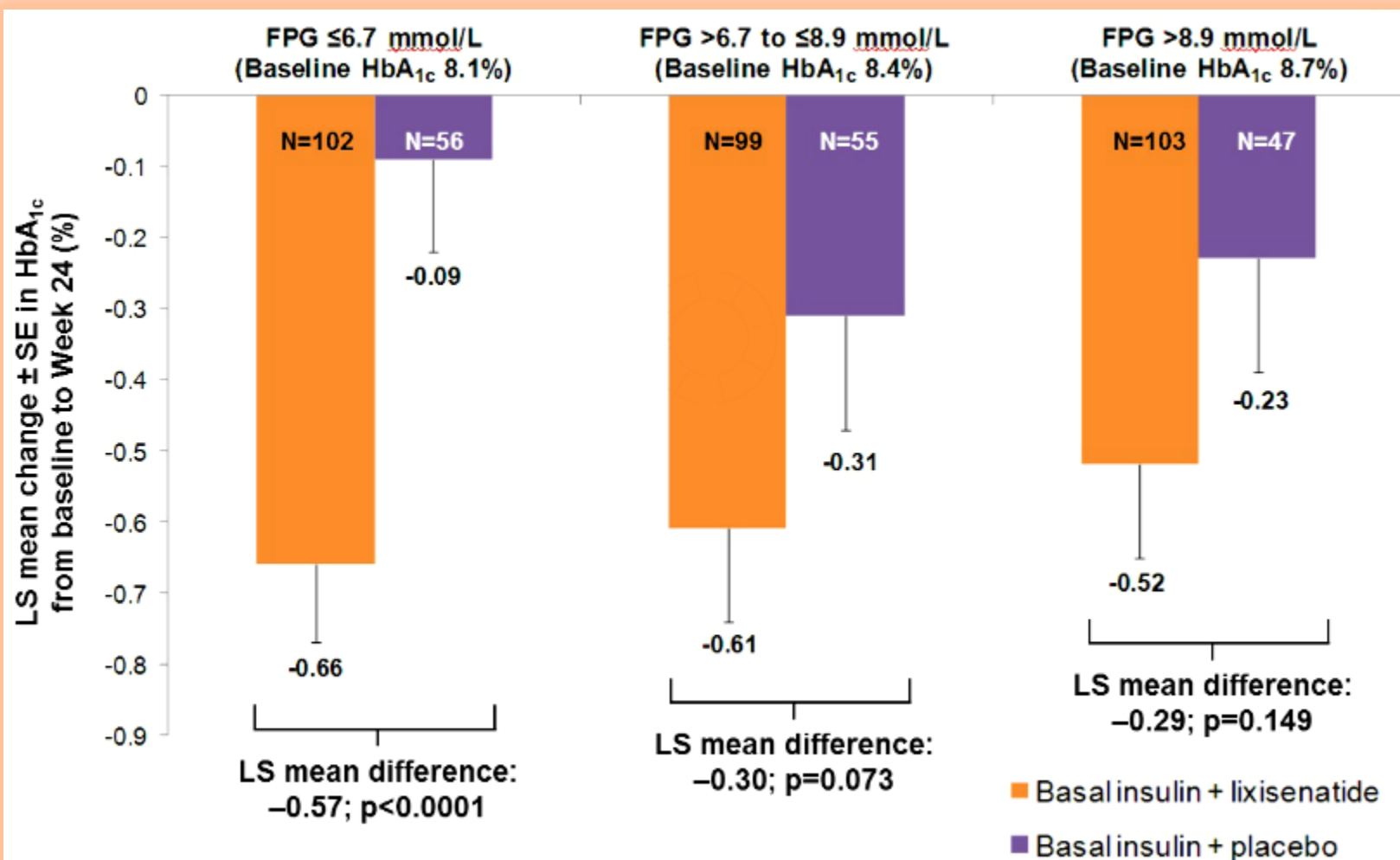
Αριθμός ασθενών με ναυτία στη διάρκεια των 24 εβδομάδων μετά λιξινατιδίνη ή placebo σε άτομα με ΣΔΤ2, με αστοχία ρύθμισης με βασική ινσουλίνη ± μετφορμίνη (GetGoal-L study)



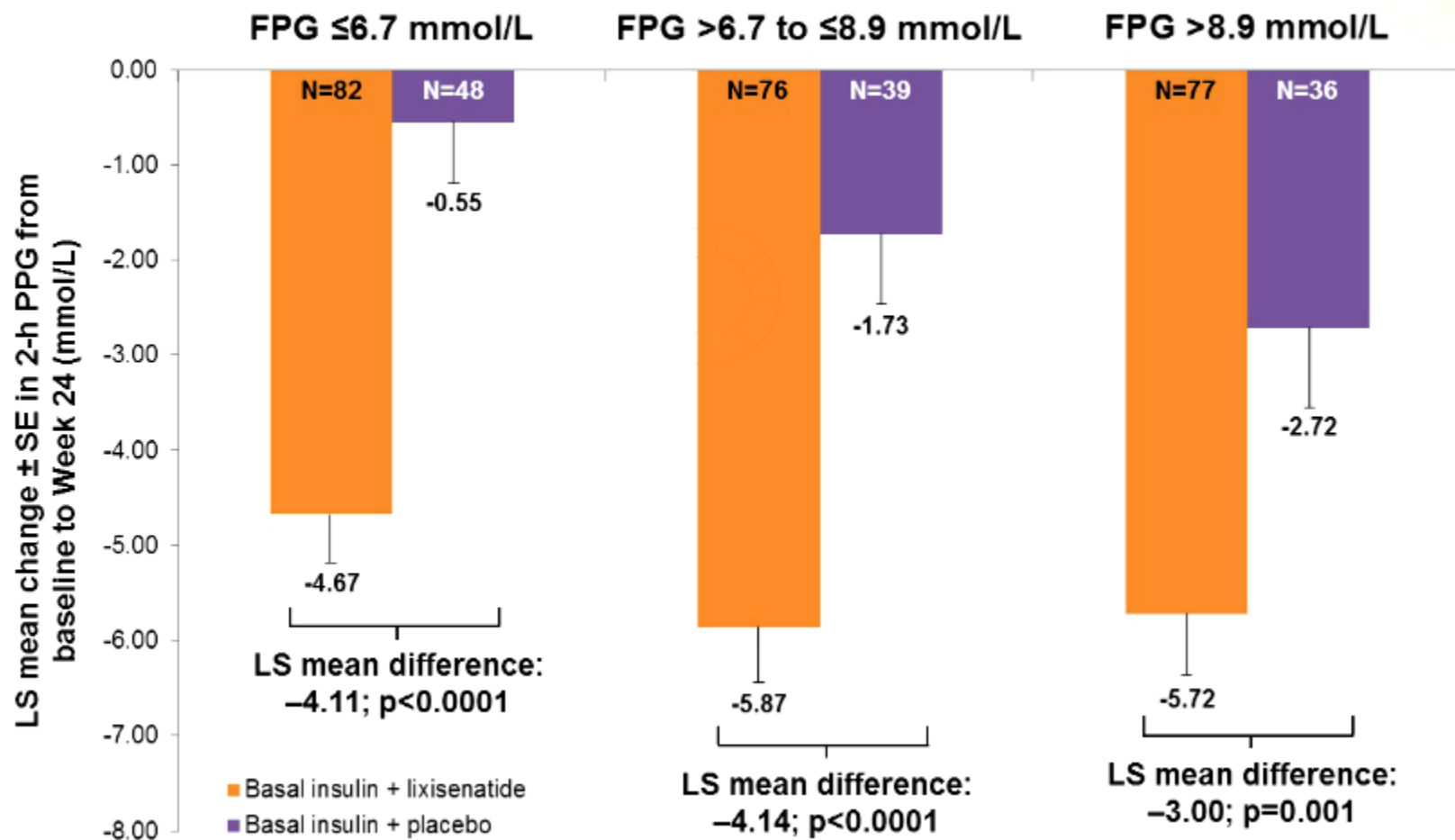
Η θεραπευτική επίδραση της λιξισενατίδης, όταν προστίθεται σε βασική ινσουλίνη, είναι μεγαλύτερη όταν η γλυκόζη νηστείας είναι καλά ελεγχόμενη (Post-hoc analysis of GetGoal-L)



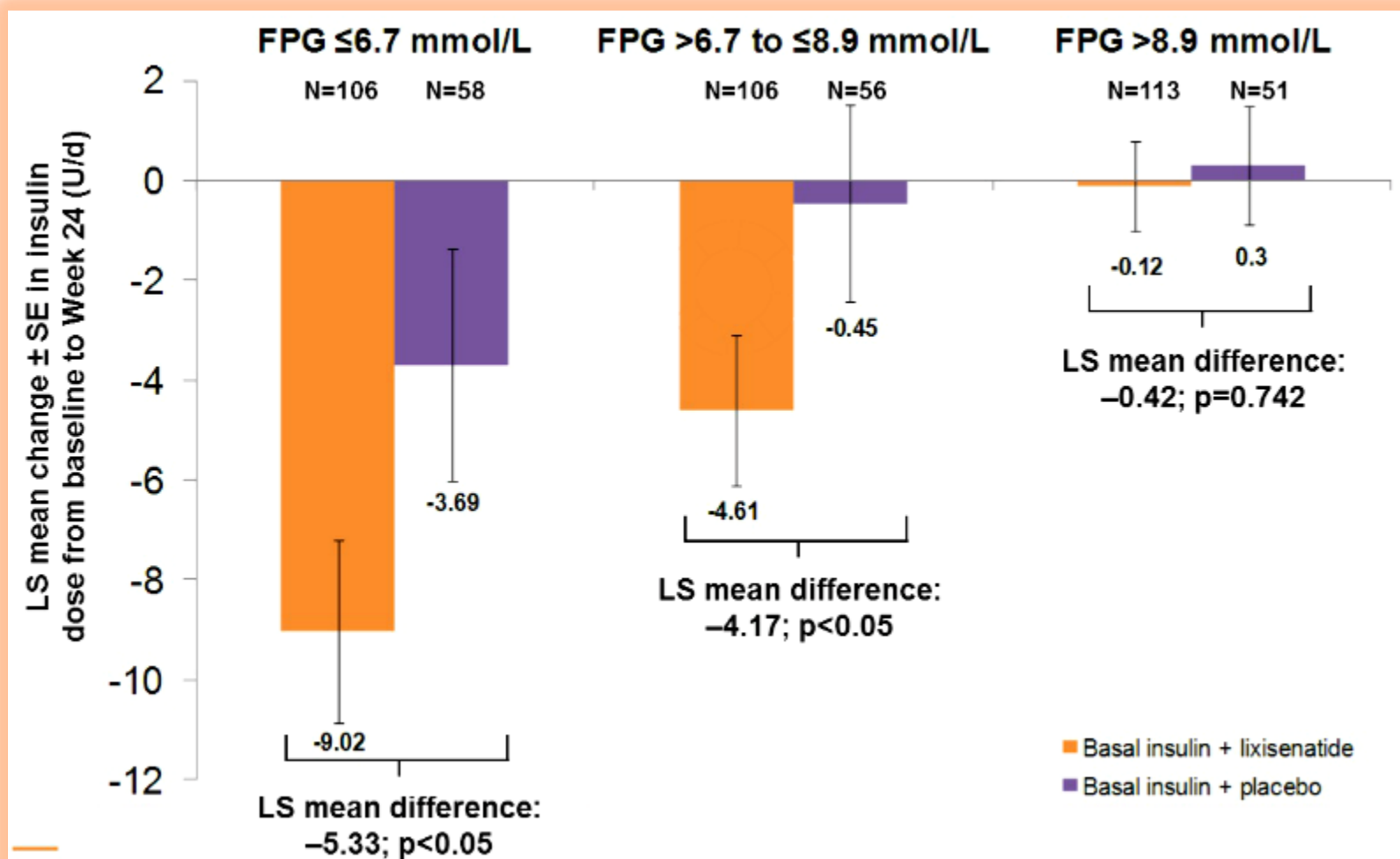
Η μείωση της HbA_{1c} την 24η εβδομάδα είναι ανάλογη της αρχικής γλυκόζης νηστείας, όταν η λιξιसेνατιδη προστίθεται σε βασική ινσουλίνη (Post-hoc analysis of GetGoal-L)



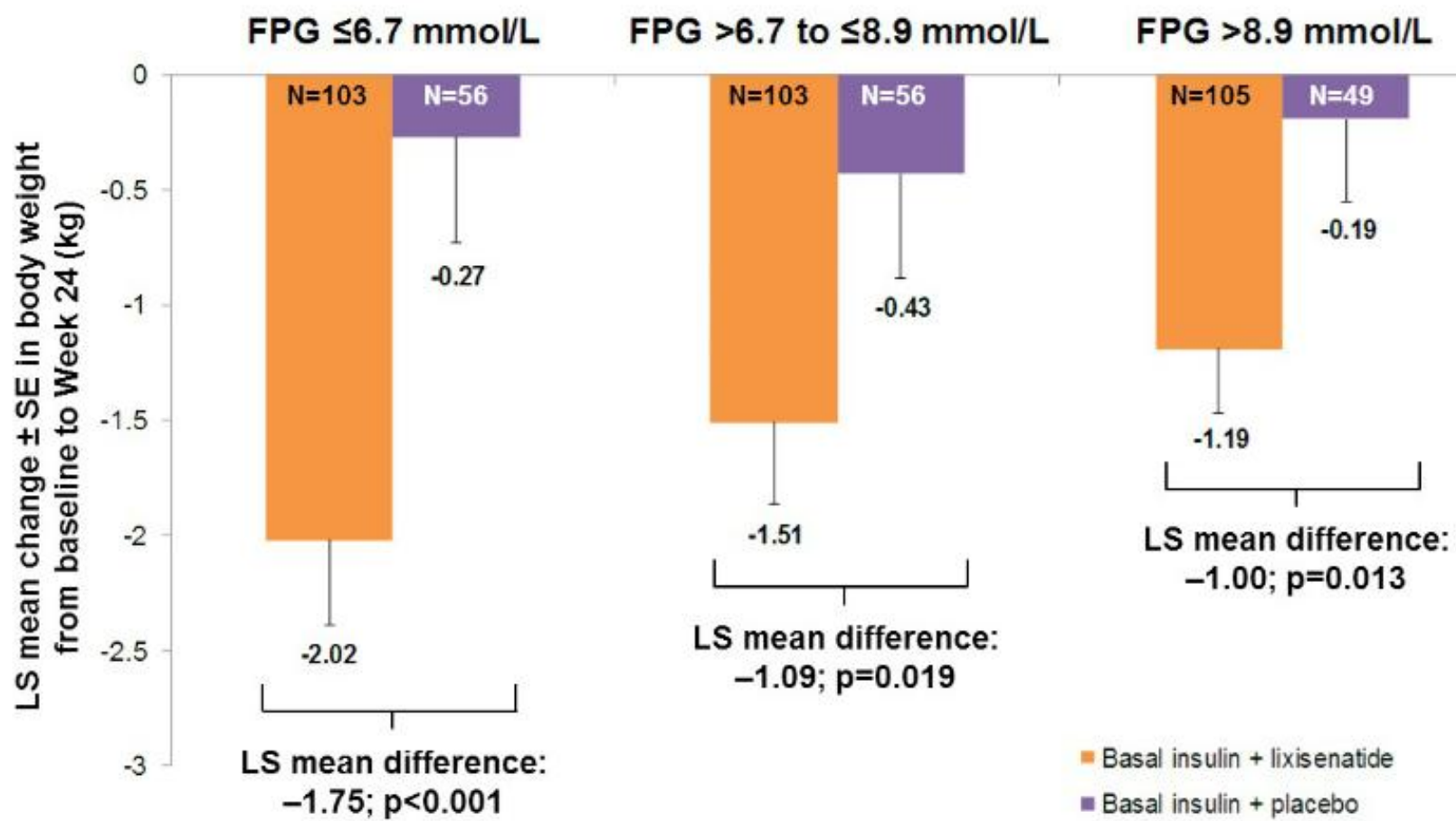
Η γλυκόζη 2ώρου μετά πρωινό την 24η εβδομάδα είναι ανάλογη της αρχικής γλυκόζης νηστείας, όταν η λιξιसेνατιδη προστίθεται σε βασική ινσουλίνη (Post-hoc analysis of GetGoal-L)



Η μεταβολή των μονάδων ινσουλίνης την 24η εβδομάδα είναι ανάλογη της αρχικής γλυκόζης νηστείας, όταν η λιξιसेνατιδη προστίθεται σε βασική ινσουλίνη (Post-hoc analysis of GetGoal-L)



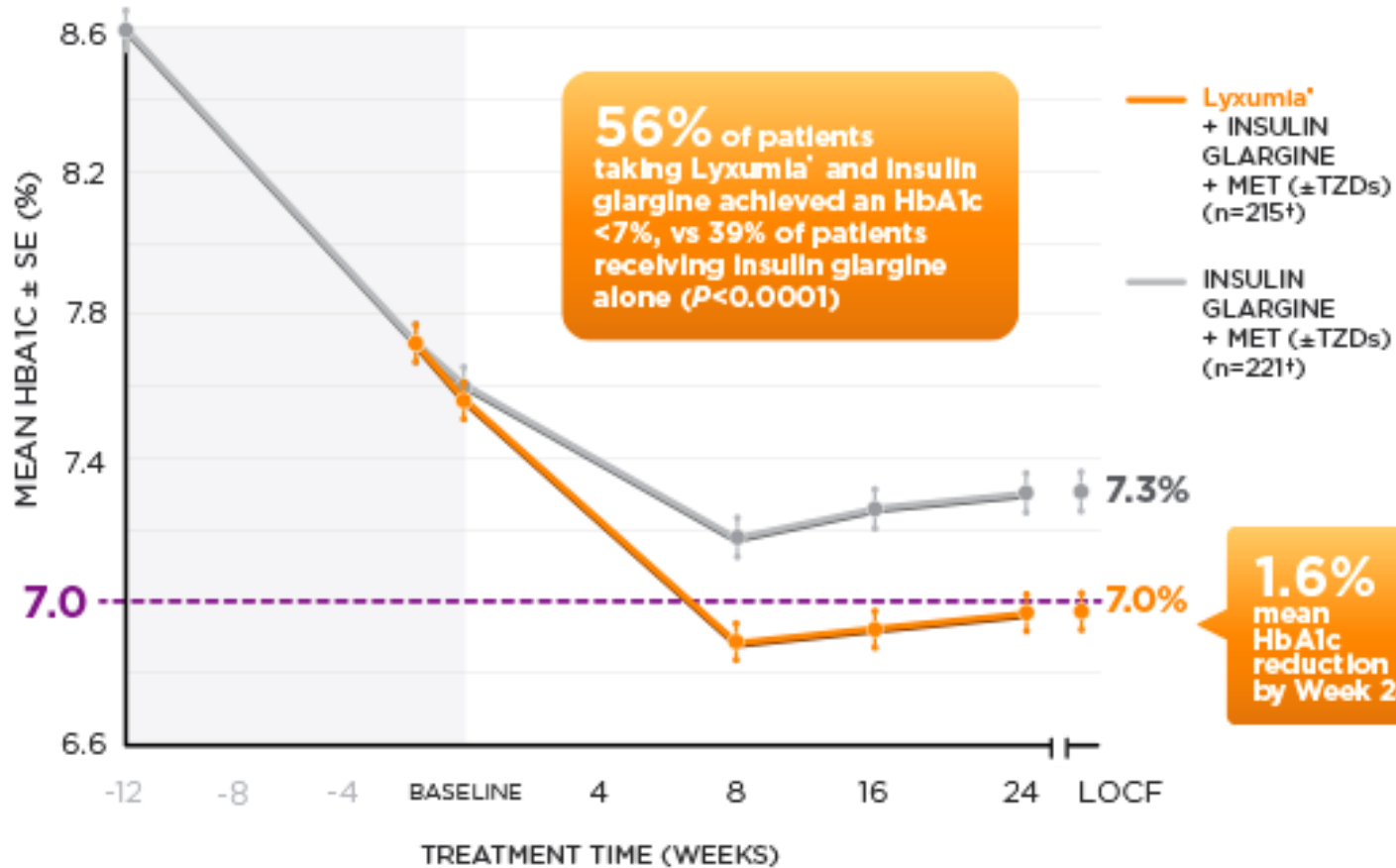
Η μείωση του σωματικού βάρους την 24η εβδομάδα είναι ανάλογη της αρχικής γλυκόζης νηστείας, όταν η λιξιसेνατιδη προστίθεται σε βασική ινσουλίνη (Post-hoc analysis of GetGoal-L)



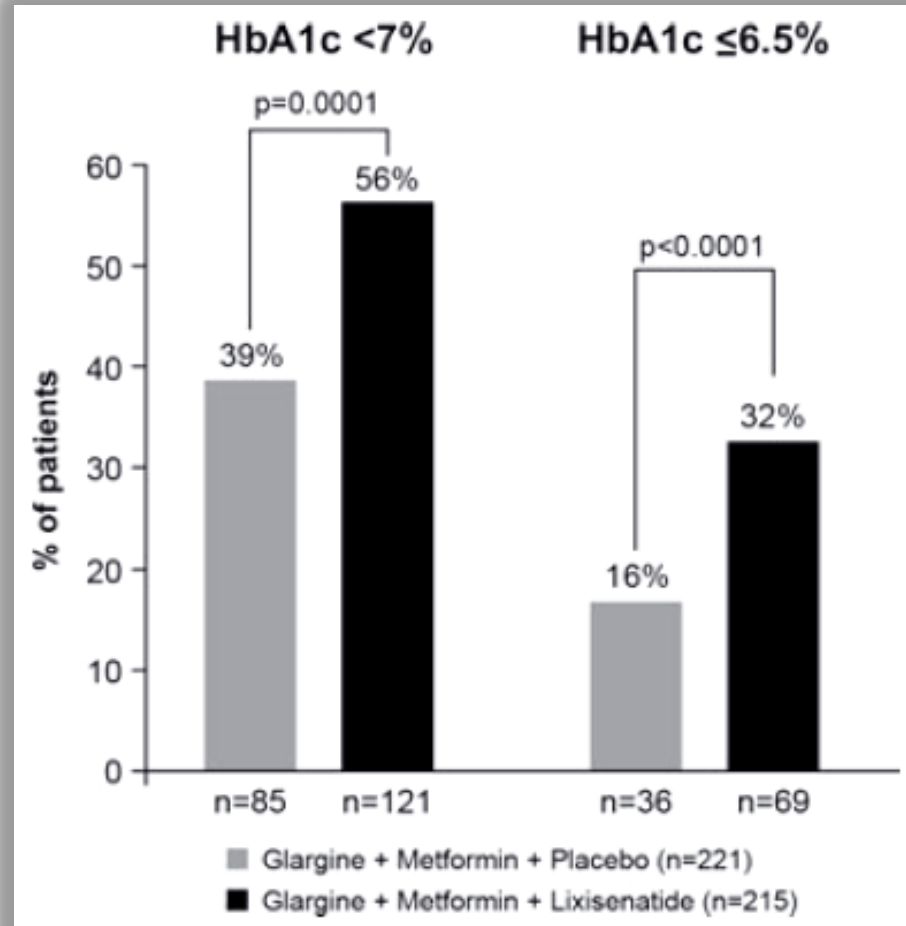
Οι υπογλυκαιμίες ανάλογα την αρχική γλυκόζη νηστείας, όταν η λιξισενατιδη προστίθεται σε βασική ινσουλίνη (Post-hoc analysis of GetGoal-L)

	Group 1: FPG ≤6.7 mmol/L (120 mg/dL)		Group 2: FPG >6.7 to ≤8.9 mmol/L		Group 3: FPG >8.9 mmol/L (160 mg/dL)	
	BI + LIXI (N=108)	BI + PBO (N=58)	BI + LIXI (N=106)	BI + PBO (N=57)	BI + LIXI (N=114)	BI + PBO (N=52)
n (%) [*]						
Main 24-week treatment period						
Symptomatic hypoglycaemia [†]	46 (42.6%)	16 (27.6%)	27 (25.5%)	12 (21.1%)	18 (15.8%)	8 (15.4%)
Severe hypoglycaemia [‡]	1 (0.9%)	0	2 (1.9%)	0	1 (0.9%)	0
Whole treatment period (main 24-week treatment + extension periods)						
Symptomatic hypoglycaemia [†]	62 (57.4%)	33 (56.9%)	42 (39.6%)	18 (31.6%)	34 (29.8%)	14 (26.9%)
Severe hypoglycaemia [‡]	2 (1.9%)	1 (1.7%)	3 (2.8%)	0	2 (1.8%)	0

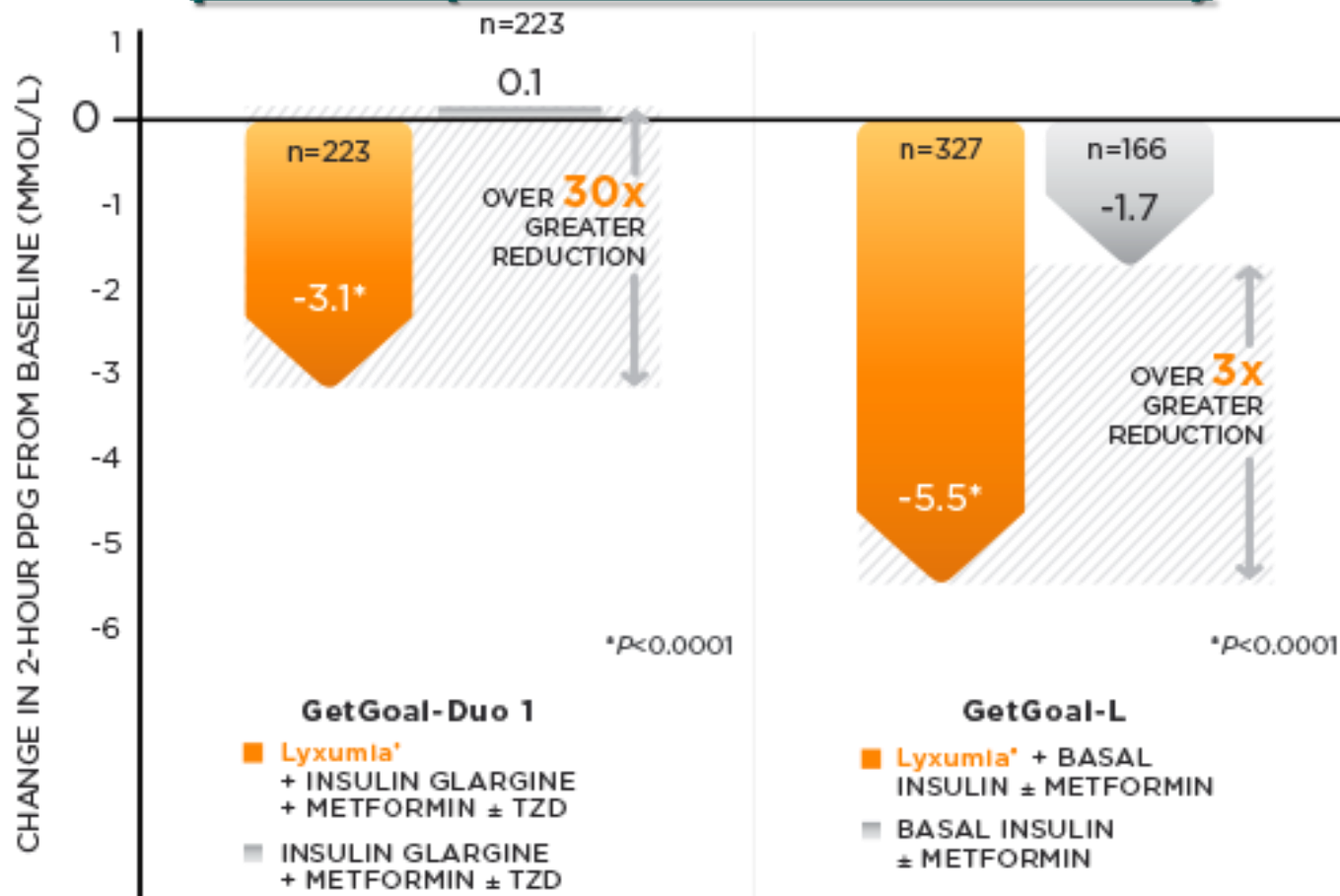
Η προσθήκη λιξισενατιδης σε τιτλοποιούμενη Glargine και Μετφορμίνη ± TZD, επιτυγχάνει σημαντικότερη μείωση της HbA1c συγκριτικά με την προσθήκη placebo (GetGoal-Duo 1)



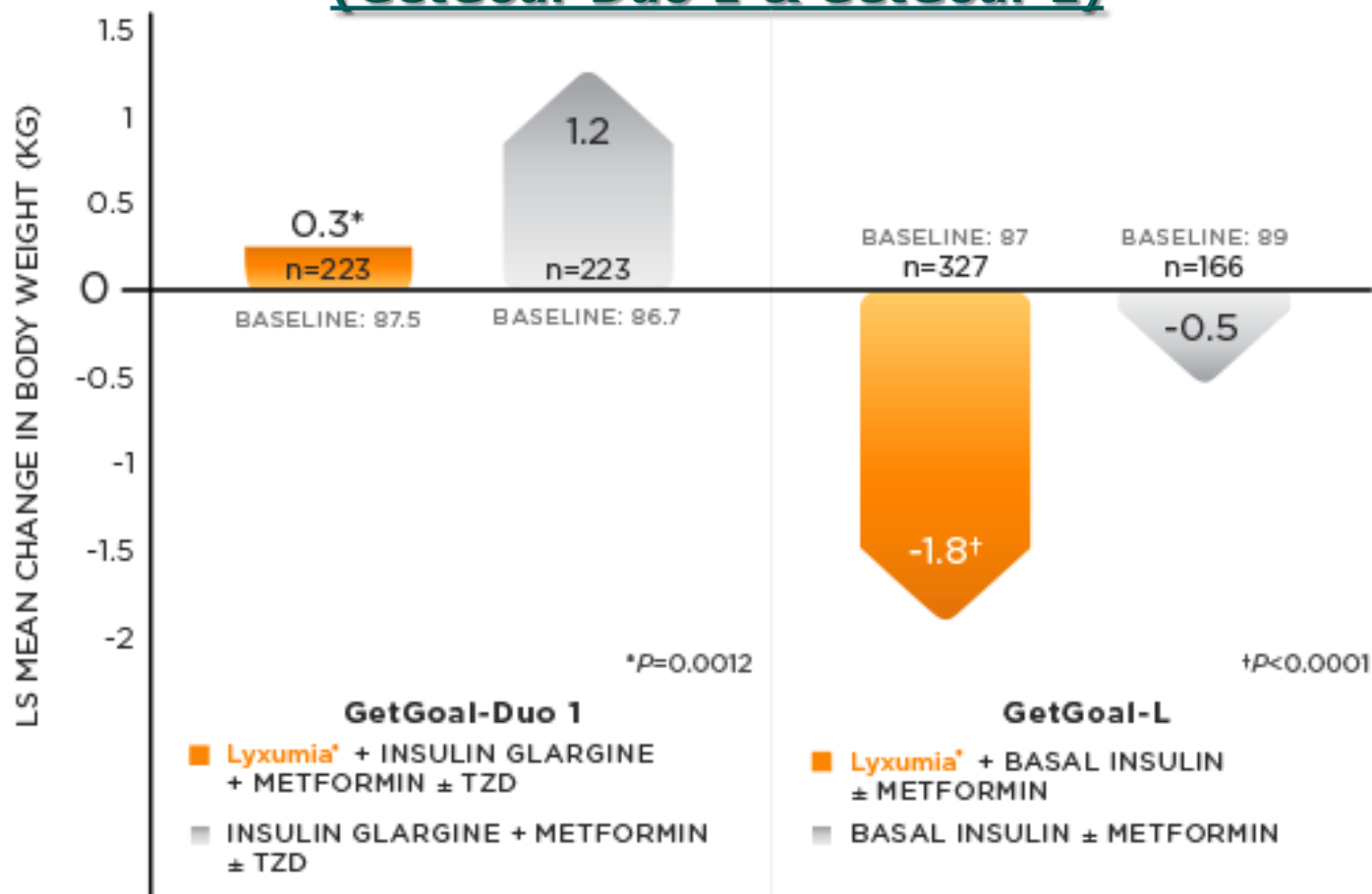
Ποσοστό διαβητικών τύπου 2 που πέτυχαν HbA1c <7% ή ≤6.5% μετά προσθήκη λιξισενατιδης ή placebo, σε τιτλοποιούμενη Glargine και Μετφορμίνη ± Γλιταζόνη (GetGoal-Duo 1)



Η προσθήκη λιξισενατιδης σε τιτλοποιούμενη ή μη Glargine και Μετφορμίνη ± TZD, επιτυγχάνει σημαντικότερη μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης συγκριτικά με την προσθήκη placebo (GetGoal-Duo 1 & GetGoal-L)



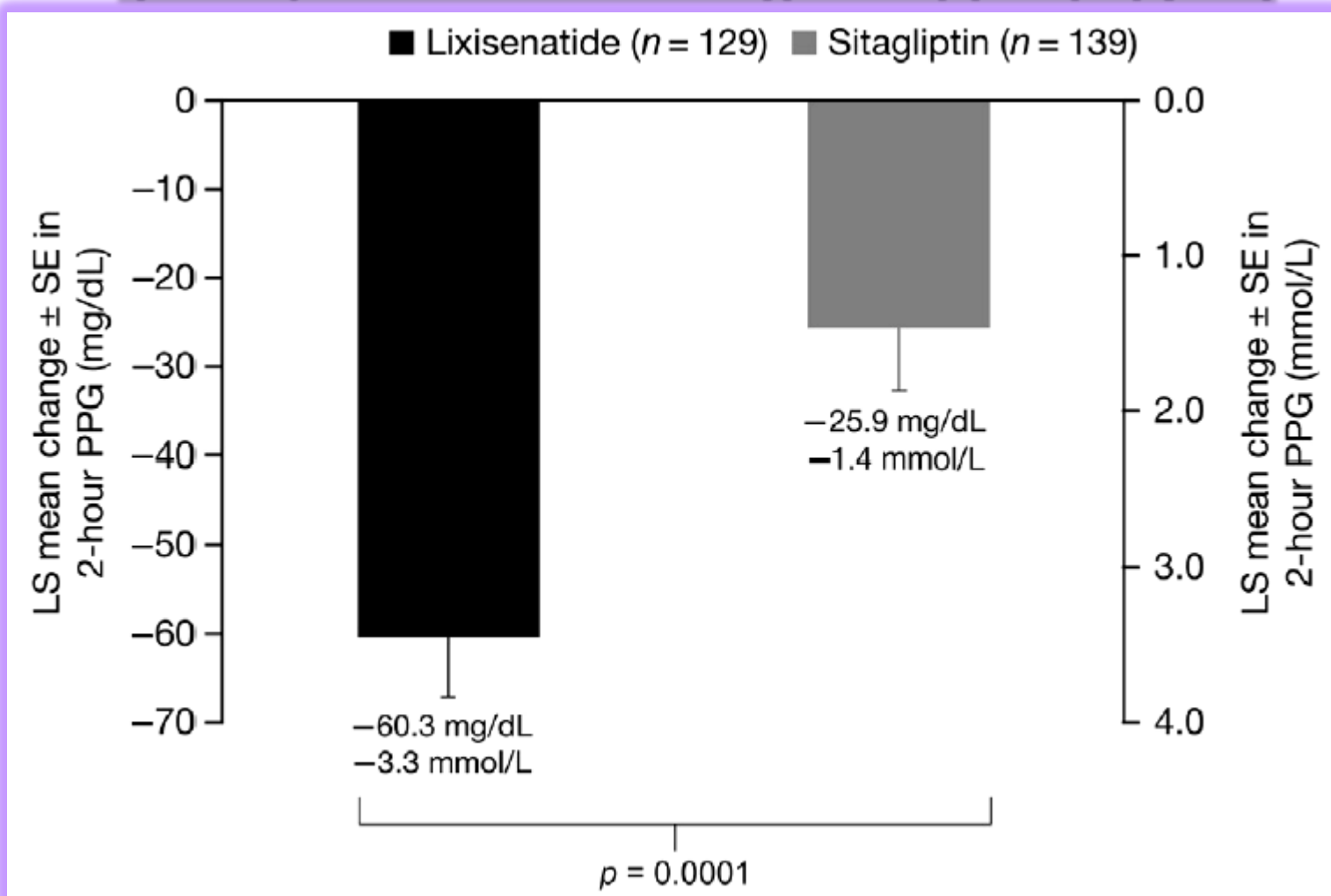
Η προσθήκη λιξισενατιδης σε τιτλοποιούμενη ή μη Glargine και Μετφορμίνη ± TZD, επιτυγχάνει σημαντικά καλύτερο σωματικό βάρος συγκριτικά με την προσθήκη placebo (GetGoal-Duo 1 & GetGoal-L)



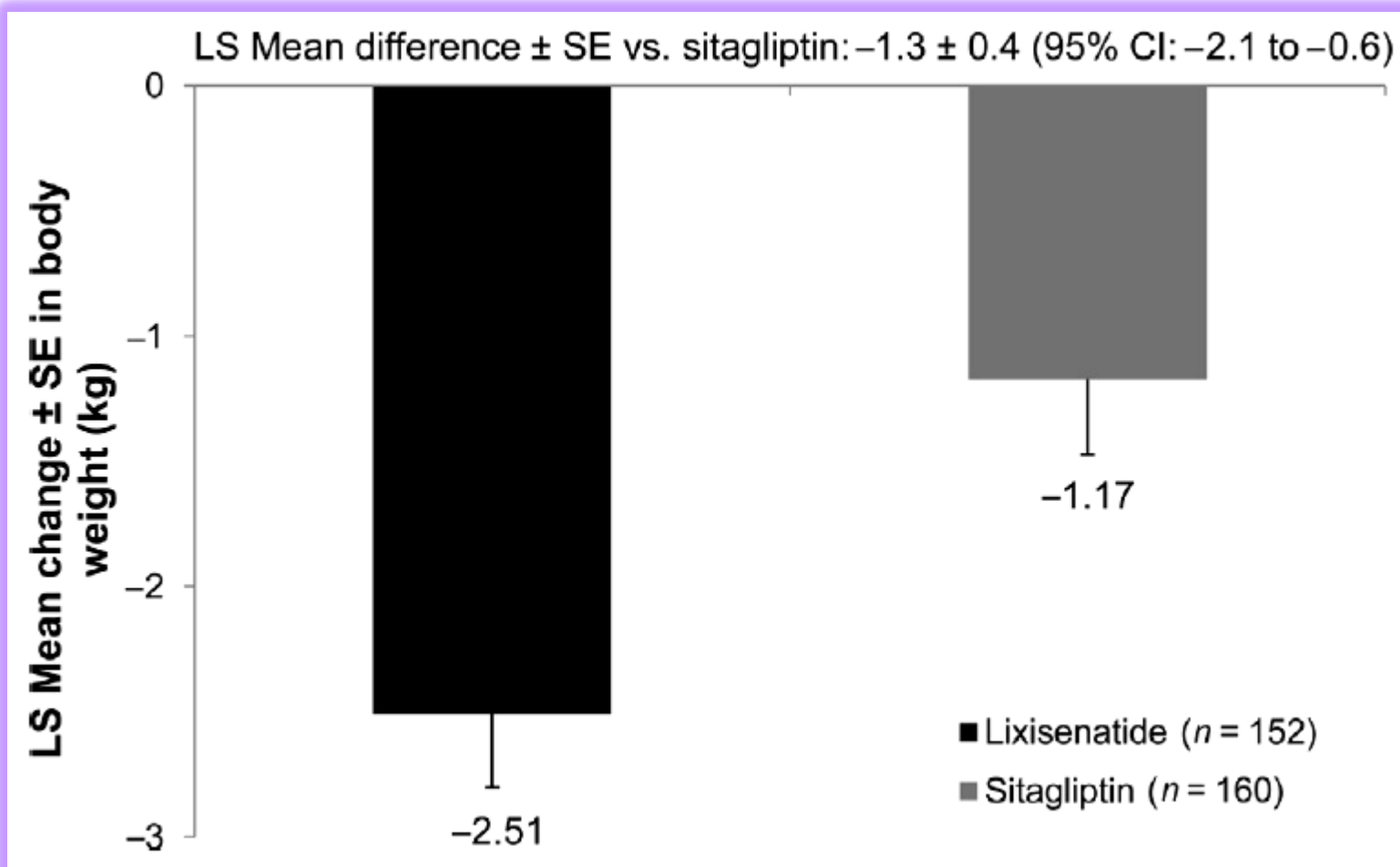
24 εβδομάδες αγωγής με προσθήκη μία φορά την ημέρα του γευματικού αγωνιστή των GLP-1 υποδοχέων λιξισενατίδη, σε βασική ινσουλίνη + μετφορμίνη ± γλιταζόνη στην GetGoal-L και GetGoal-Duo 1, επιτυγχάνει:

- ⊕ ↓ HbA1c
- ⊕ ↓ Μεταγευματική γλυκόζη 2ώρου
- ⊕ ↓ Σωματικό Βάρος
- ⊕ ↓ Δόση της ινσουλίνης

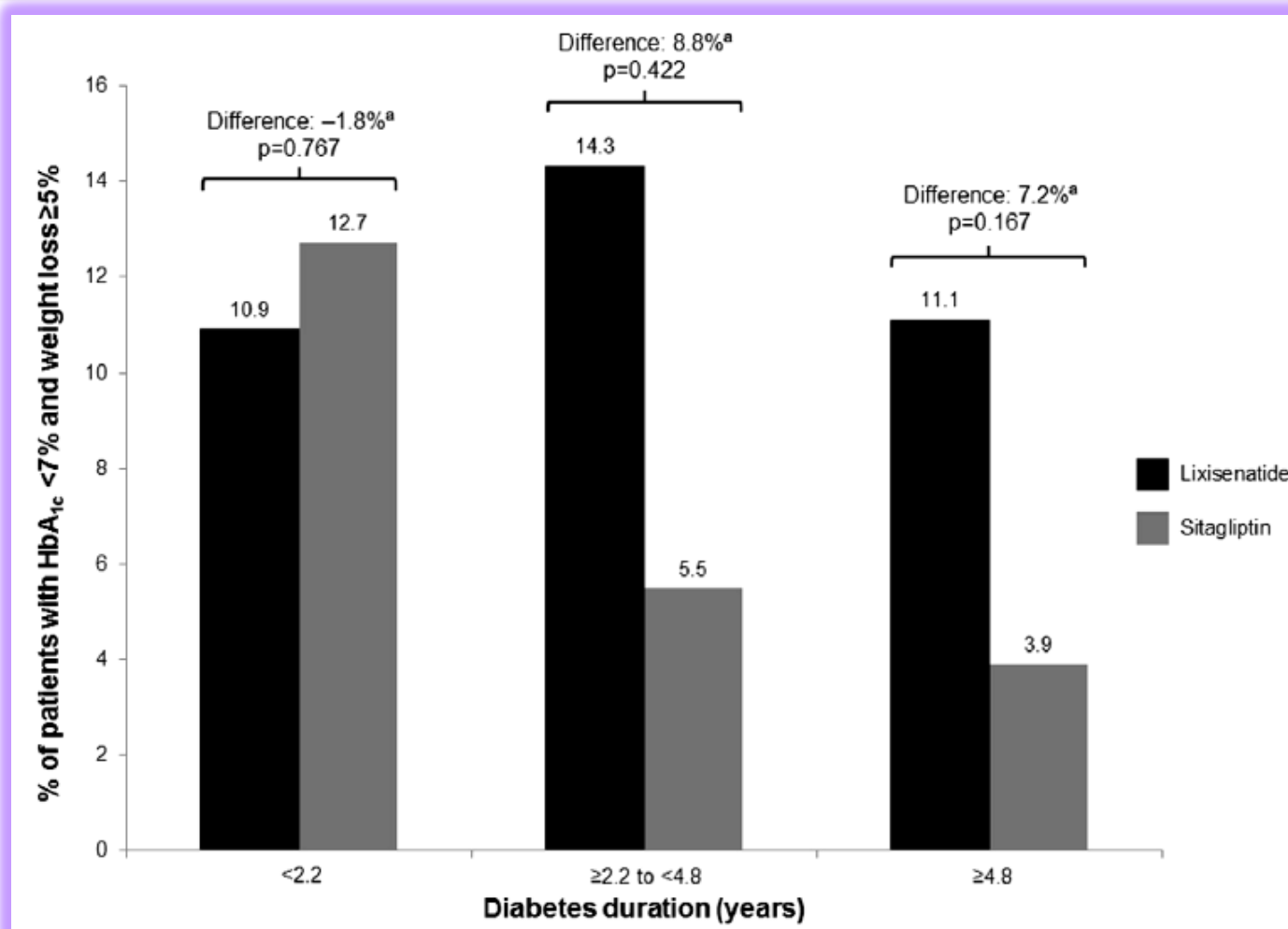
Δραστηκότητα στη μεταγευματική γλυκόζη λιξισενατιδης vs σιταγλιπίνης σε παχύσαρκα διαβητικά τύπου 2 άτομα, ηλικίας >50 ετών & αστοχία στη μετφορμίνη



Δραστηκότητα στο σωματικό βάρος λιξισενατιδης vs σιταγλιπτίνης σε παχύσαρκα διαβητικά τύπου 2 άτομα, ηλικίας >50 ετών & αστοχία στη μετφορμίνη



Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν HbA_{1c}<7% & απώλεια βάρους ≥5% με λιξισενατιδη ή σιταγλιπτίνη, με παχυσαρκία & ΣΔΤ2 άτομα, ηλικίας >50 ετών & αστοχία στη μετφορμίνη



Πιθανοί ενδιασμοί προσθήκης ινσουλίνης ταχείας δράσης, σε προϋπάρχουσα αγωγή με βασική ινσουλίνη

Ασθενής

Γιατρός

Ψυχολογικά εμπόδια
για την ινσουλίνη

Αυξημένος συντονισμός
θεραπείας-γεύματος

Αύξηση του αριθμού
των αυτοελέγχων

Επιδείνωση ποιότητας ζωής

Υπογλυκαιμία

Αύξηση
Βάρους

Πολυπλοκότητα

Κόστος

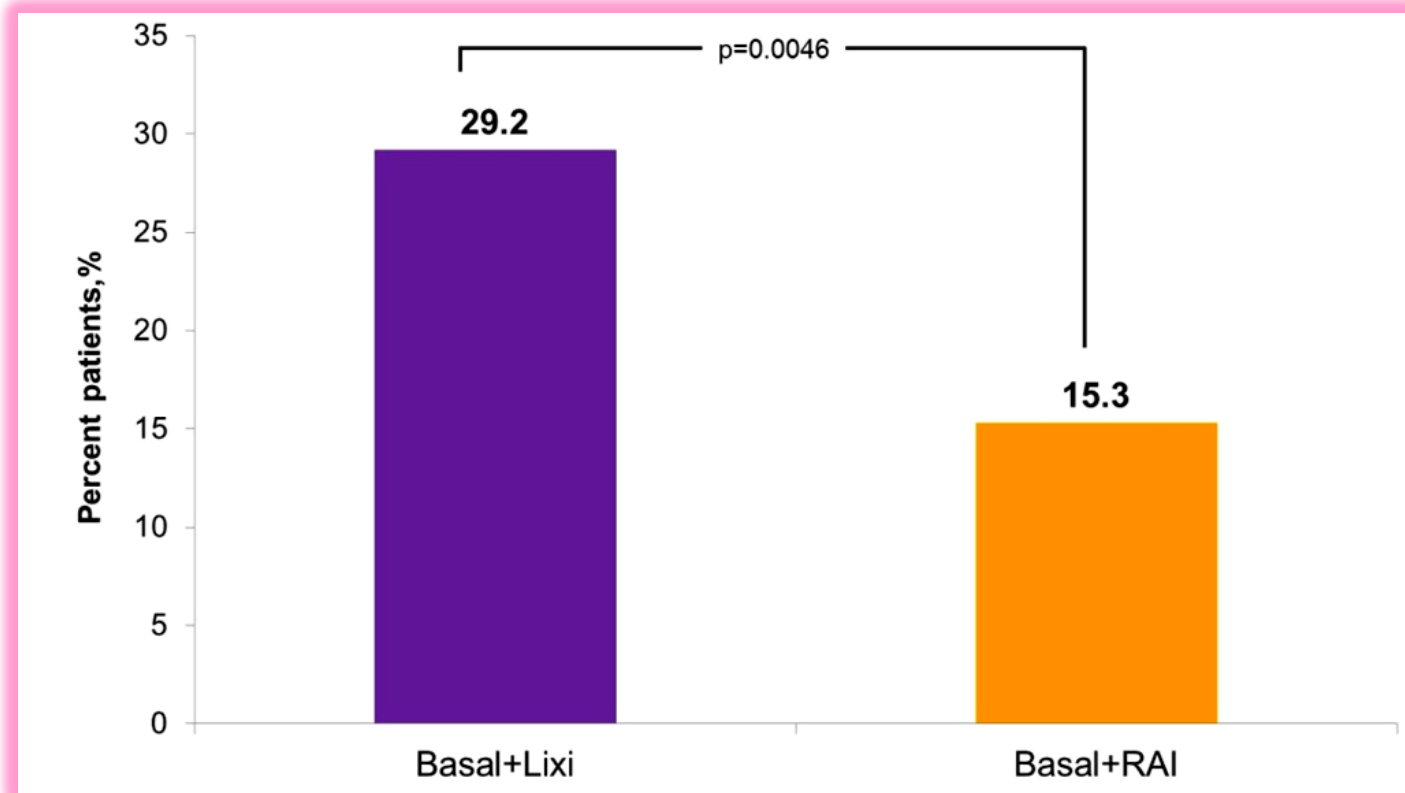
Έλλειψη
οικειότητας & άνεσης
με την ινσουλίνη

Έλλειψη χρόνου

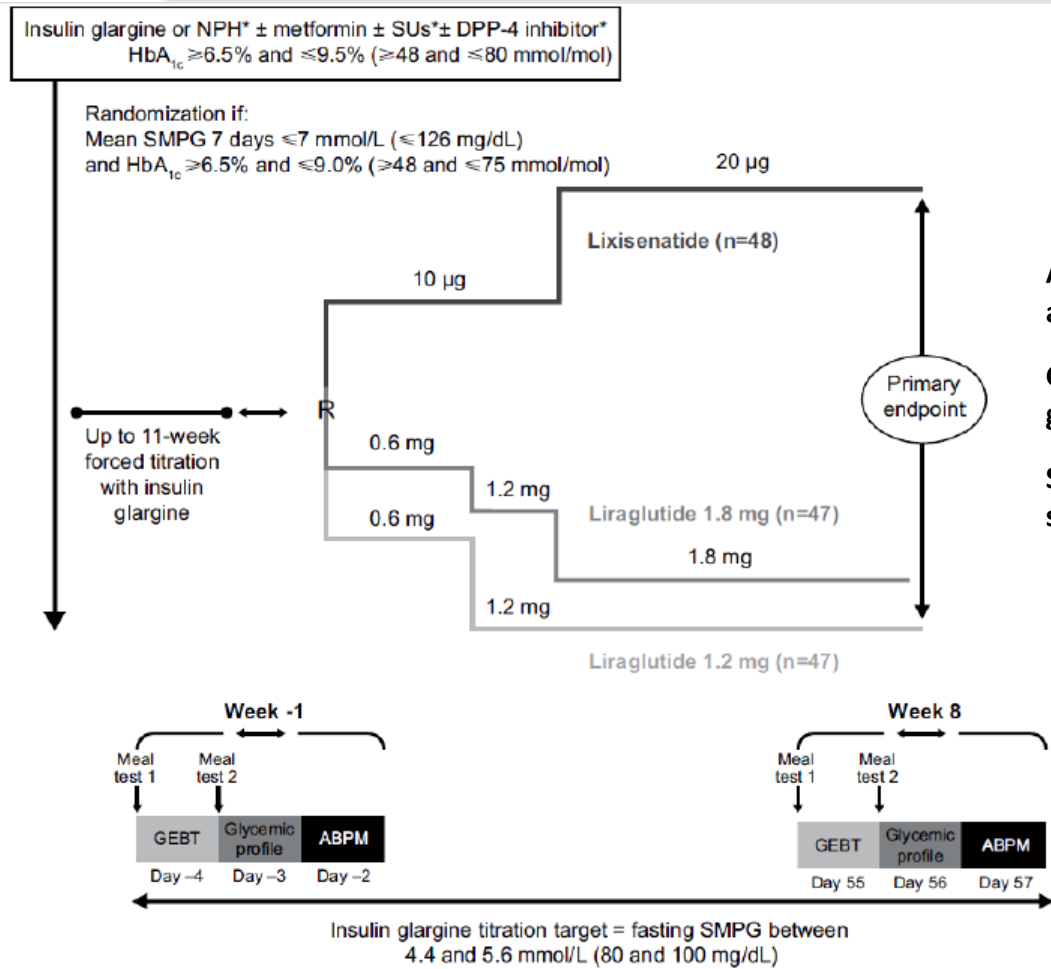
Αμφιβολίες για την
ικανότητα χειρισμού
εκ μέρους των ασθενών



Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν HbA1c<7%,
χωρίς αύξηση βάρους & χωρίς καταγεγραμμένη υπογλυκαιμία,
με λιξισenaτιδη ή μιας δόσης ταχείας δράσης ινσουλίνη
σε διαβητικούς τύπου 2 σε αγωγή με βασική ινσουλίνη



Σχεδιασμός συγκριτικής μελέτης της δραστηριότητας στη μεταγευματική γλυκαιμία, στην κένωση του στομάχου & της ασφάλειας, της προσθήκης λιξισenaτιδης ή λιραγλουτιδης, σε τιτλοποιημένη Glargine ± Metformin

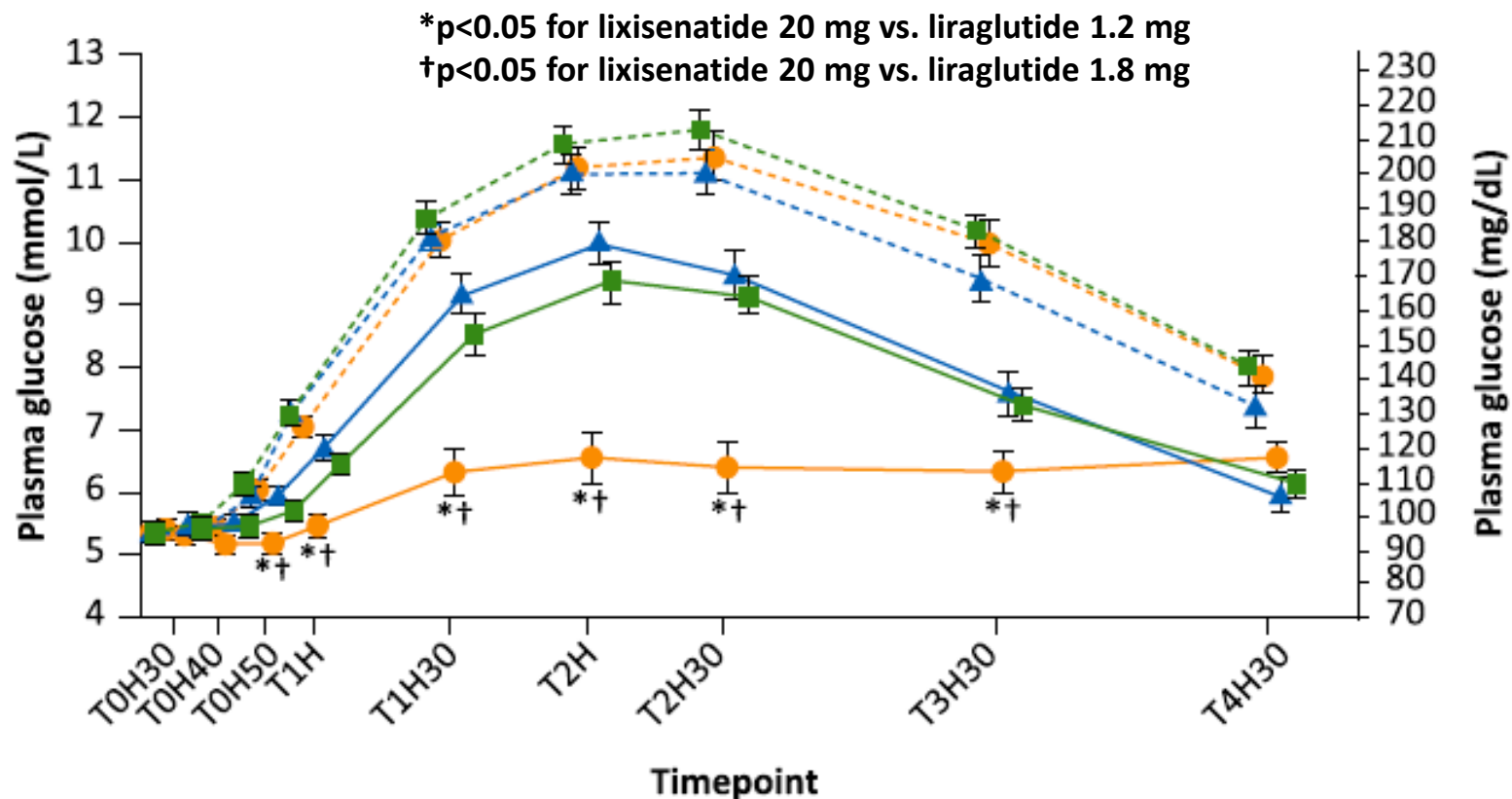


ABPM:
ambulatory blood pressure monitoring

GEBT:
gastric emptying breath tests

SMPG:
self-monitored plasma glucose

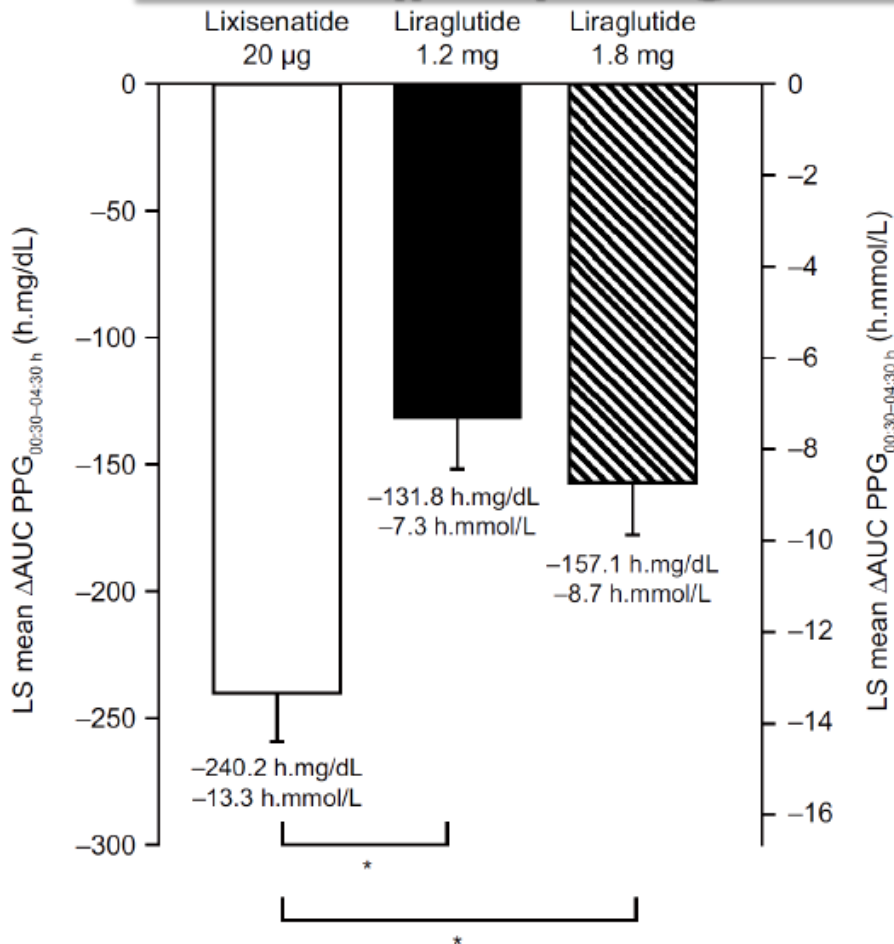
Μεταβολές στην 8η εβδομάδα της μεταγευματικής γλυκαιμίας μετά πρότυπο πρωινό, μετά την προσθήκη λιξισενατιδής ή λιραγλουτιδής, σε τιτλοποιημένη Glargine ± Metformin



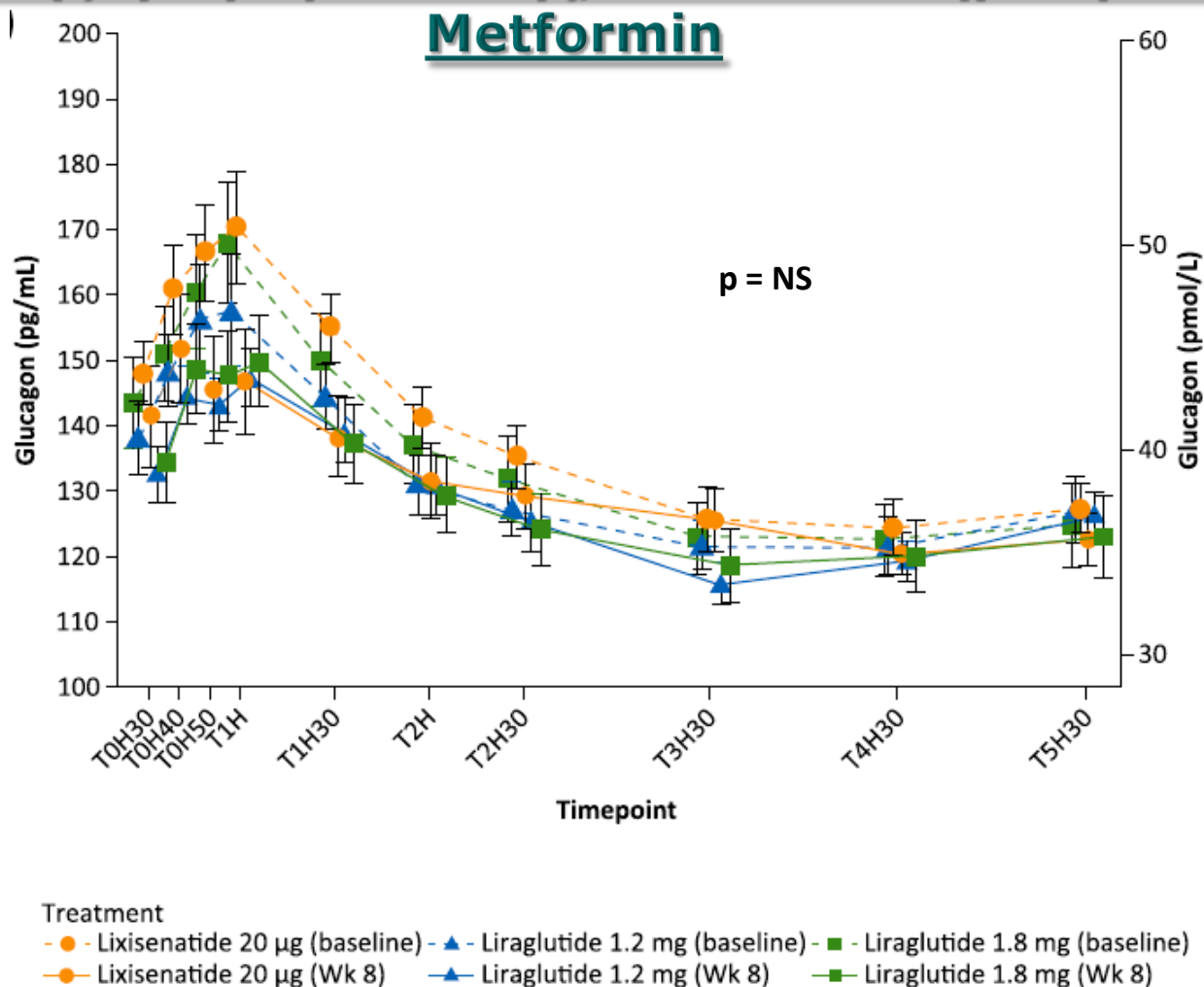
Treatment

- ● - Lixisenatide 20 µg (baseline) - ▲ - Liraglutide 1.2 mg (baseline) - ■ - Liraglutide 1.8 mg (baseline)
- ● - Lixisenatide 20 µg (Wk 8) - ▲ - Liraglutide 1.2 mg (Wk 8) - ■ - Liraglutide 1.8 mg (Wk 8)

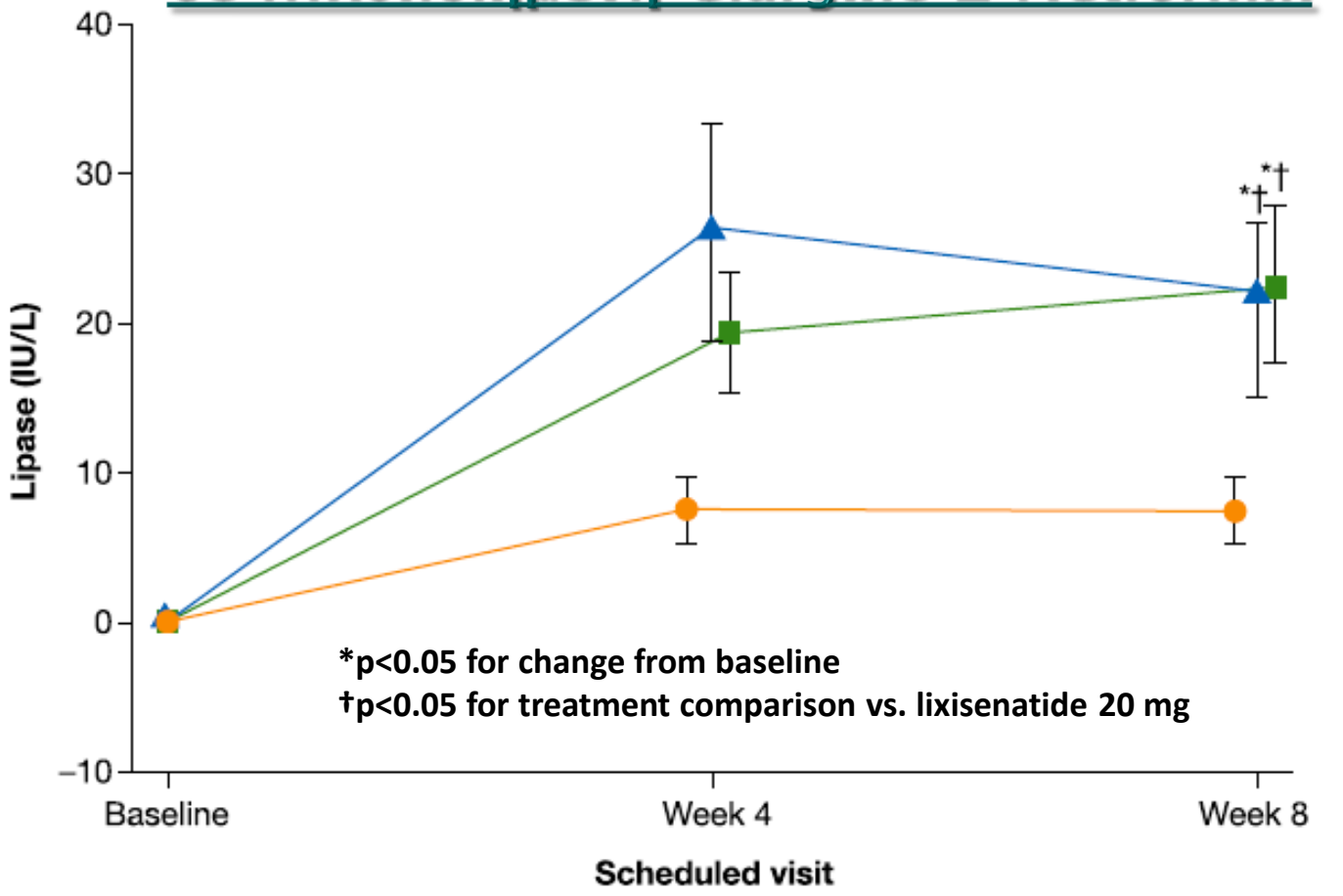
Μεταβολές στην 8η εβδομάδα της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη της μεταγευματικής γλυκαιμίας με πρότυπο πρωινό, μετά την προσθήκη λιξισενατιδης ή λιραγλουτιδης, σε τιτλοποιημένη Glargine ± Metformin



Μεταβολές στην 8η εβδομάδα των μεταγευματικών επιπέδων γλυκαγόνης μετά πρότυπο πρωινό, μετά τη χορήγηση λιξισενατιδης ή λιραγλουτιδης, σε τιλοποιημένη Glargine ± Metformin



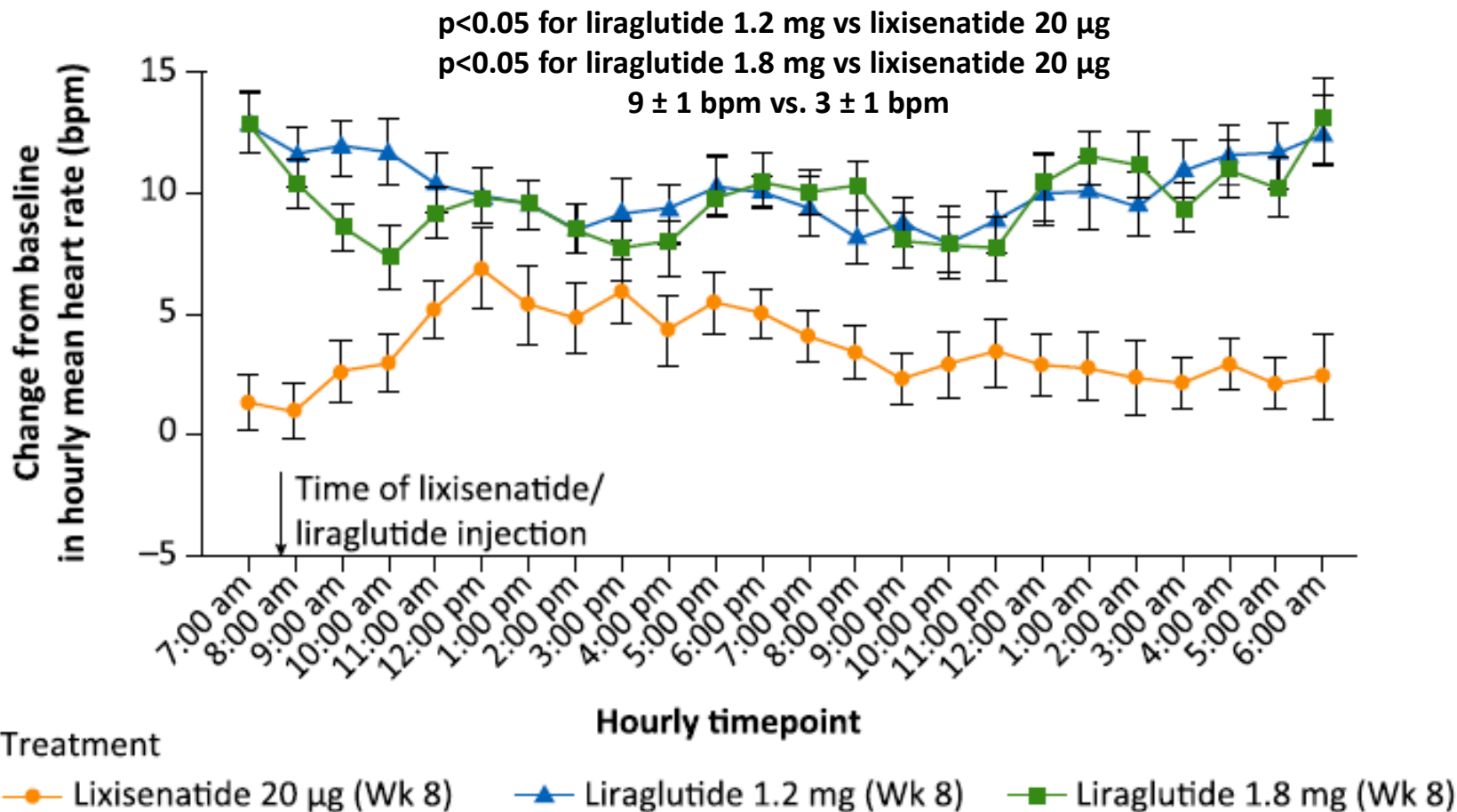
Μεταβολές στα επίπεδα λιπάσης αίματος για 8 εβδομάδες, μετά προσθήκη λιξισenaτιδης ή λιραγλουτιδης, σε τιλοποιημένη Glargine ± Metformin



*p<0.05 for change from baseline
†p<0.05 for treatment comparison vs. lixisenatide 20 mg

Treatment: ● Lixisenatide 20 µg ▲ Liraglutide 1.2 mg ■ Liraglutide 1.8 mg

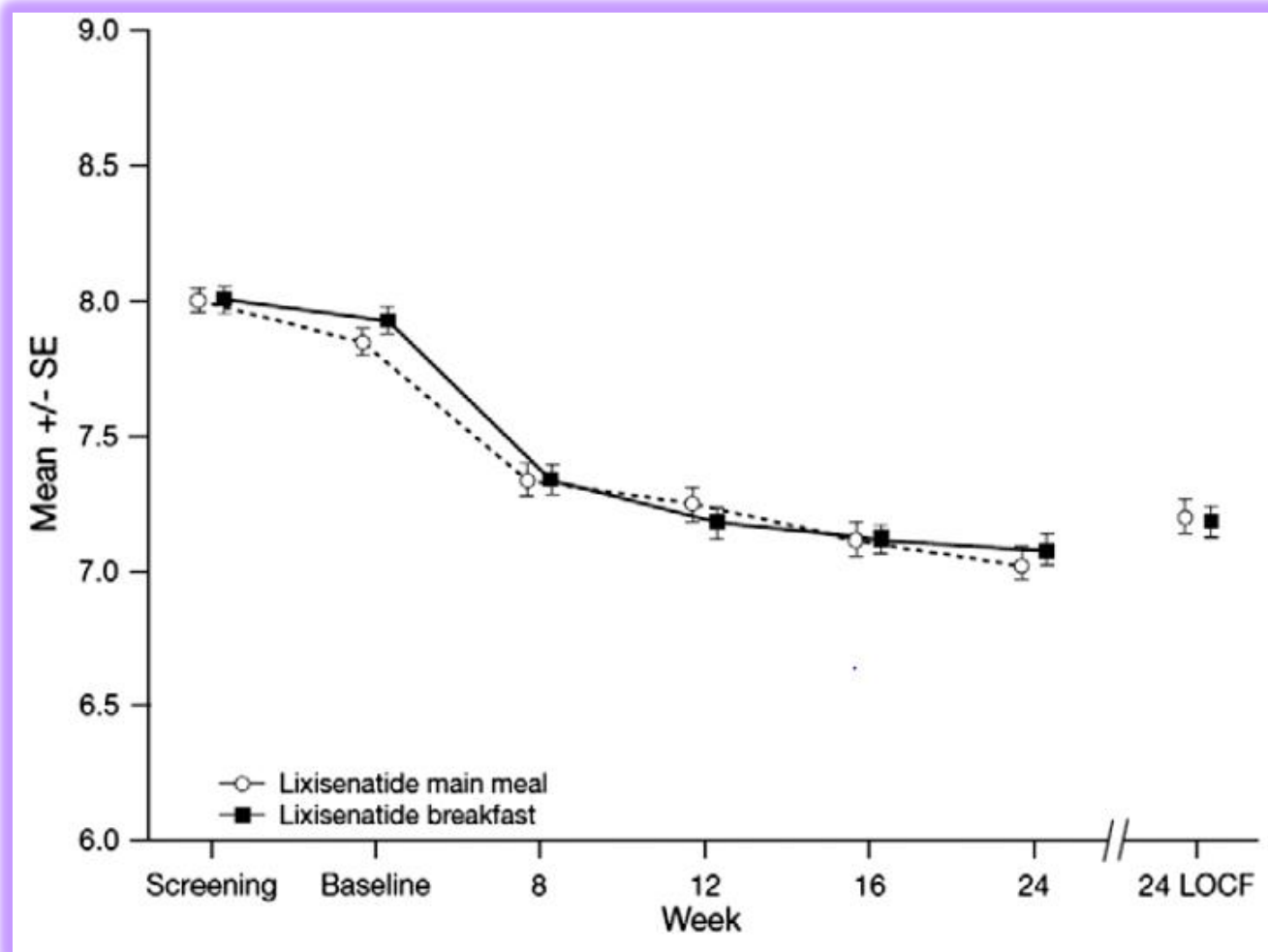
24ωρη καταγραφή καρδιακής συχνότητας την 8^η εβδομάδα, μετά την προσθήκη λιξισενατιδης ή λιραγλουτιδης, σε τιλοποιημένη Glargine ± Metformin



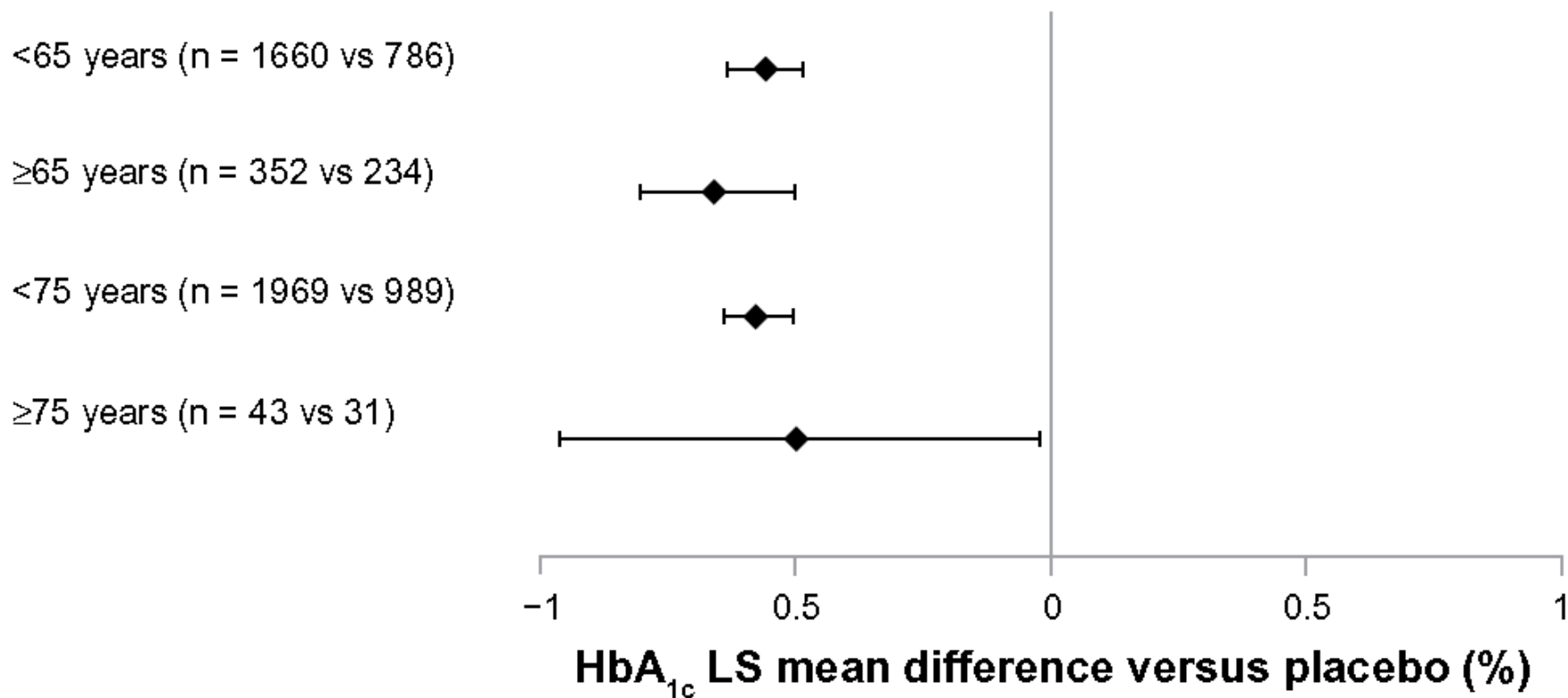
Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά 8 εβδομάδες προσθήκης λιξισενατιδης ή λιραγλουτιδης, σε τιτλοποιημένη Glargine ± Metformin

Safety parameter	Lixisenatide 20 µg (N=48)	Liraglutide 1.2 mg (N=47)	Liraglutide 1.8 mg (N=47)
Number (%) of patients experiencing AEs			
Any AE	33 (68.8)	31 (66.0)	31 (66.0)
Any serious AE	1 (2.1)	1 (2.1)	0
AE leading to death	0	0	0
AE leading to permanent discontinuation	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (2.1)
Gastrointestinal AEs (System Organ Class and Preferred Term)	17 (35.4)	21 (44.7)	22 (46.8)
Nausea	9 (18.8)	8 (17.0)	11 (23.4)
Vomiting	5 (10.4)	2 (4.3)	5 (10.6)
Abdominal distension	3 (6.3)	7 (14.9)	4 (8.5)
Diarrhea	3 (6.3)	4 (8.5)	5 (10.6)
Constipation	0	5 (10.6)	3 (6.4)
Abdominal pain	2 (4.2)	3 (6.4)	1 (2.1)
Asymptomatic confirmed pancreatitis	0	0	1 (2.1)
Pancreatic enzyme increase*			
Amylase increase $\geq 2 \times$ ULN	0	1 (2.1)	0
Lipase increase $\geq 2 \times$ ULN	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (2.1)
Number (%) of patients experiencing hypoglycemia			
Symptomatic [†]	14 (29.2)	9 (19.1)	10 (21.3)
Documented symptomatic [‡]	13 (27.1)	9 (19.1)	9 (19.1)
Probable symptomatic [‡]	2 (4.2)	0	0
Severe symptomatic [‡]	1 (2.1)	0	0
Number (%) of patients experiencing potentially clinically significant abnormalities [¶]			
Amylase increase ≥ 3 ULN	0	1 (2.2)	0
Lipase increase ≥ 3 ULN	0	5 (10.9)	1 (2.2)

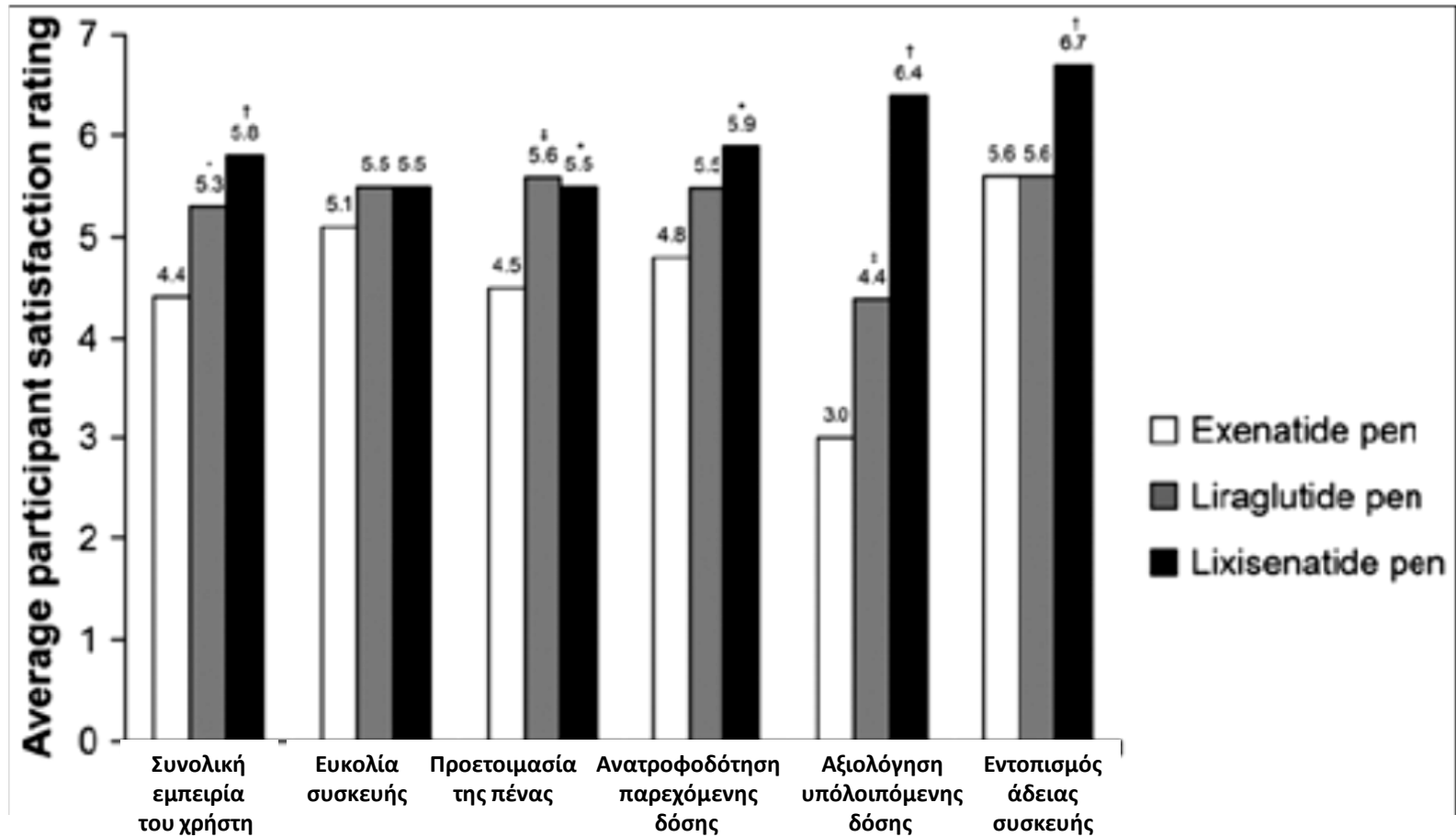
Η χορήγηση λιξισενατιδης πριν από το πρωινό ή πριν από το κύριο γεύμα, έχει την ίδια μείωση της HbA1c



Η μέση μείωση της HbA_{1c} με λιξισενατίδη, δεν επηρεάζεται από την ηλικία - Μετανάλυση 6 μελετών Φάσης III

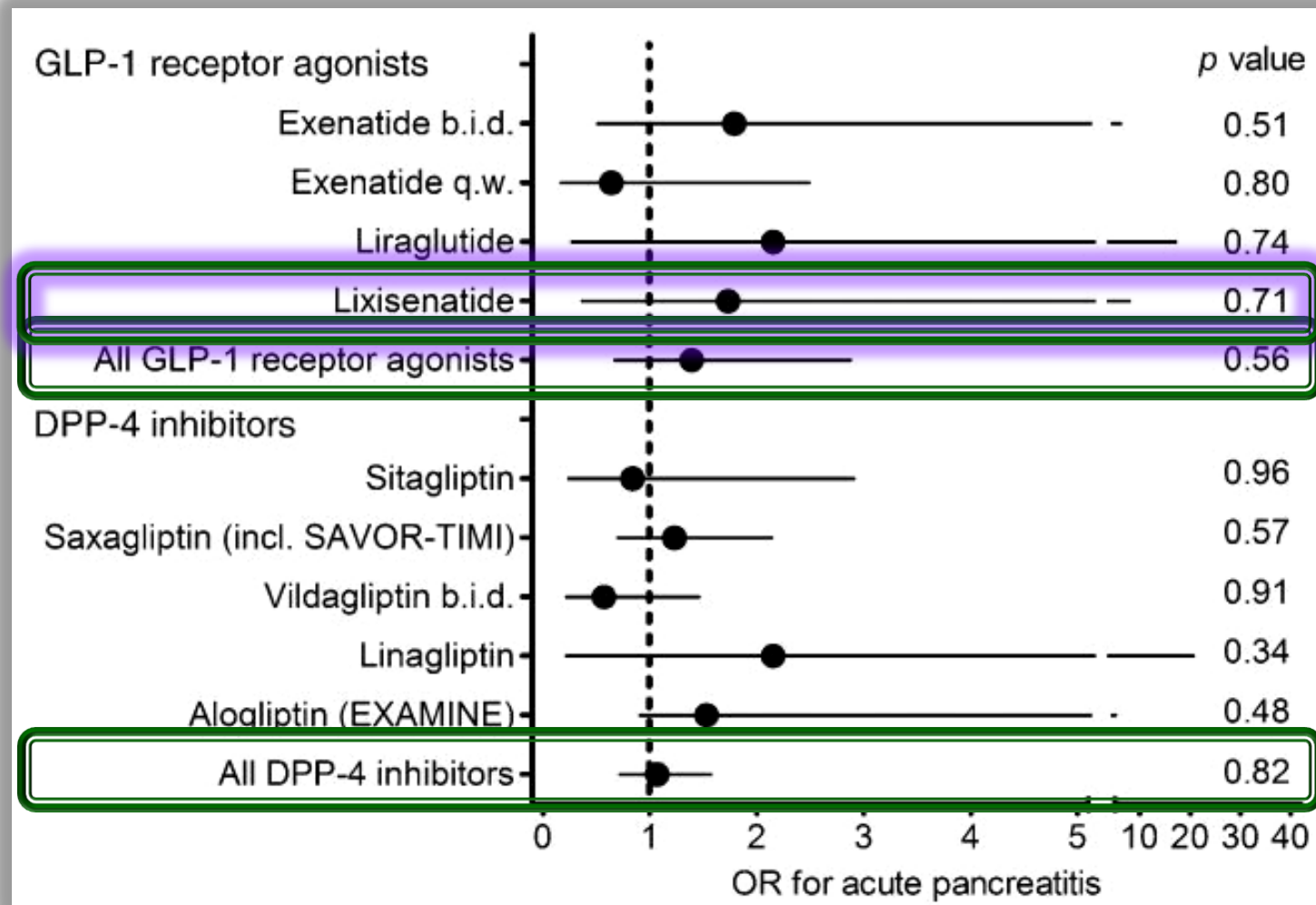


Αξιολόγηση της ικανοποίησης από τη χρήση της πένας της εξανατιδης, της λιραγλουτιδης και της λιξισενατιδης



* $p < 0.01$, † $p < 0.001$, ‡ $p = 0.001$

Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας με αγωνιστή των GLP-1 υποδοχέων & αναστολέα DPP-4



Τιμές αγωνιστών των GLP-1 υποδοχέων που μπορούν να προστεθούν συνδυαστικά σε βασική ινσουλίνη (Απρίλιος 2015)

Όνομα	Πένες	Τιμή σε €
Byetta	1	90.06 €
Victoza	2	114.75 €
Lyxumia	2	87.55 €

Lixisenatide




LANTUS
insulin glargine



**NEW FIX/FLEX
COMBINATION
DEVICE**

Αναμονή αποτελεσμάτων από δύο μελέτες χορήγησης Glargine + Lixisenatide σε μία ένεση

LixiLan: Combining Insulin Glargine With Lixisenatide in a Single Daily Injection

- Phase III program initiated in Q1 2014
 - LixiLan-O study in patients insufficiently controlled on OADs (1,125 patients)
 - LixiLan-L study in patients not at goal on basal insulin (700 patients)
 - >90% of study sites initiated
- Potential to be the first combination of [Basal Insulin + GLP-1] in a single daily injection marketed in the U.S.
 - Targeted FDA submission could be as early as end of 2015

U.S. Target Populations of T2D Patients for **LixiLan**

1st injectable
drug



Patients
Not at Target
on OAD
~5.5m
patients

Basal
Intensification



Patients
Uncontrolled
with basal
therapy
~4m patients



- A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study to evaluate cardiovascular outcomes during treatment with lixisenatide in Type 2 Diabetic Patients After an Acute Coronary Syndrome
 - Initiated mid-2010: Expected to enrol ~6,000 patients globally
 - Event driven study
 - The study is estimated to complete mid-2014
- Primary study objective
 - Demonstrate that lixisenatide can reduce cardiovascular morbidity and mortality compared to placebo in Type 2 diabetic patients who recently experienced an acute coronary syndrome event.
- The study will provide extensive clinical CV safety data on lixisenatide.
- Interim ELIXA results to be included in the FDA filing package for lixisenatide in the U.S.

Η προσθήκη γευματικού αγωνιστή GLP-1 συμπληρώνει αρμονικά τις δράσεις της βασικής ινσουλίνης

Βασική ινσουλίνη*

Γευματικός Αγωνιστής
του Υποδοχέα του GLP-1**

Επίδραση στην
FPG

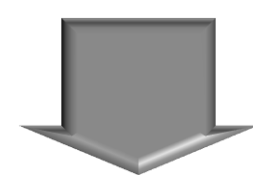
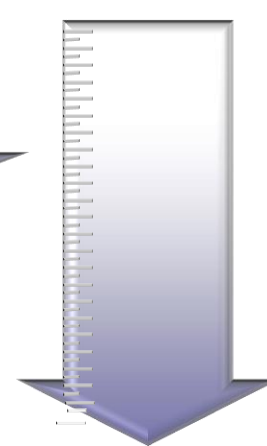
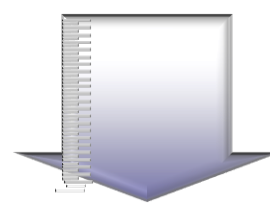
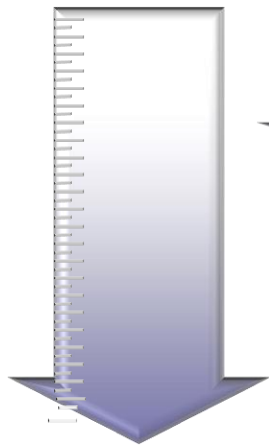
Επίδραση στην
PPG

Επίδραση στο
**ΣΩΜΑΤΙΚΟ
ΒΑΡΟΣ**

Επίδραση στην
FPG

Επίδραση στην
PPG

Επίδραση στο
**ΣΩΜΑΤΙΚΟ
ΒΑΡΟΣ**



* Ινσουλίνη glargine

** Η εξενατίδη 10 μg δύο φορές ημερησίως

Το πρωτεύον αποτέλεσμα ήταν η μεταβολή στην τιμή της A1C. Τα επίπεδα της A1C μειώθηκαν κατά 1,74% με την εξενατίδη και 1,04% με το εικονικό φάρμακο (διαφορά μεταξύ των ομάδων -0,69%, P <0,001)

A Positive Addition For Your Practice

Basal Insulin



Primarily affects FPG

Lyxumia[®]



Primarily affects PPG

Basal Insulin
+
Lyxumia[®]



A complementary
approach to
significantly
reduce HbA1c