



Expert Opinion on Drug Safety

Volume 17, 2018 - Issue 5



ISSN: 1474-0338 (Print) 1744-764X (Online) journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/lebs20>

A randomized, open-label, comparative, crossover trial on preference, efficacy, and safety profiles of lispro insulin u-100 versus concentrated lispro insulin u-200 in patients with type 2 diabetes mellitus: a possible contribution to greater treatment adherence

Sandro Gentile, Alessandra Fusco, Sara Colarusso, Marco Piscopo, Maria Rosaria Improta, Marco Corigliano, et al.

Pages 445-450 | Received 04 Dec 2017, Accepted 06 Mar 2018, Accepted author version posted online: 22 Mar 2018, Published online: 18 Apr 2018

***Campania University «Luigi Vanvitelli» Naples, Italy
Nefrocenter Research Network, Naples, Italy***



Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft



Landgraf R et al. Therapie des Typ-2-Diabetes...
Diabetologie 2018; 13 (Suppl 2): S144-S165

Insulin lispro 200 zeigt potenzielle Vorteile eines höher konzentrierten Insulins vor allem bei starker Insulinresistenz (z. B. Adipositas), da weniger Volumen bei gleicher Menge Insulin injiziert werden muss. Im Vergleich zu Insulin lispro 100 zeigte Insulin lispro 200 signifikante Verbesserungen der Variabilität der Nüchternblutglukose, des HbA_{1c}, der Hypoglykämierate und der Zufriedenheit mit der Therapie. Gleichzeitig konnten 20 % Insulin eingespart werden ([107]).

Das ultraschnelle Insulin aspart hat infolge rascherer Absorption eine doppelte so schnelle Anflutung im Blut und damit insbe-

Landgraf R et al. Therapie des Typ-2-Diabetes... Diabetologie 2018; 13 (Suppl 2): S144-S165

[107] Gentile S, Fusco A, Colarusso S et al. A randomized, open-label, comparative, crossover trial on preference, efficacy, and safety profiles of lispro insulin U-100 versus concentrated lispro insulin U-200 in patients with type 2 diabetes mellitus: a possible contribution to greater treatment adherence. Expert Opin Drug Saf 2018; 17 (5): 445 -450

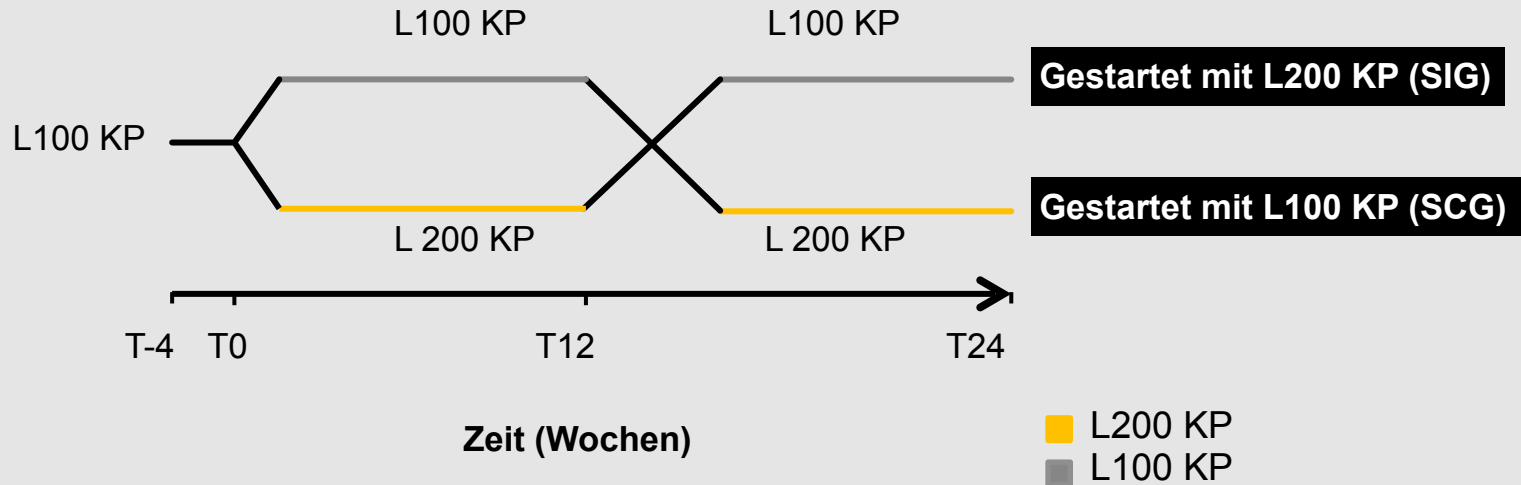
Premise

Unpublished survey on diabetic subjects under insilin treatment by pens

	questions to 367 T2DM treated with 4 insulin injections / day	NO/YES
1	do you keep pressure on the plunger for 10-20 seconds at the end of the injection before removing the needle from the skin?	NO 72%
2	does the plunger get all the way back to its initial lifted position at the end of injection?	NO 46%
3	difficulties at handling the pen and/or on having not enough strength to fully complete the injection and wait thereafter	YES 69%

Studiendesign

Offene, randomisierte, vergleichende monozentrische Crossover-Studie,
n = 126 Typ-2-Diabetiker



Beide Gruppen haben über jeweils 12 Wochen Lispro 100 E/ml (L100 KP) und Lispro 200 E/ml (L200 KP) im KwikPen erhalten.
KP = KwikPen; SCG = Gruppe, die mit L100 KP begonnen hat (Starting control group). SIG = Gruppe, die mit L200 KP begonnen hat. (Starting intervention group);
Erstellt nach Gentile S et al. Expert Opinion on Drug Safety 2018;17:445–450

Study goals, endpoints

Blood glucose control under L 200 KP compared to L100 KP in people with type 2 diabetes

- **Primary endpoint**

HbA1c

- **Secondary endpoint**

Preferences regarding handling, required effort, easy handling of L200 KP

- **Other endpoints**

Insulin dose, rate of hypoglycaemia

Demografie, Diabeteseinstellung der Teilnehmer (Baseline)

Variable	Anzahl: N. (%)
Female [n (%)]	72 (54,2)
Age [Jahre, M \pm SD, (Range)]	65,5 \pm 6,0 (59-71)
BMI [(kg/m ²), M \pm SD (Range)]	28,9 \pm 3,3 (26,6-33,4)
Diabetes duration [Jahre, M \pm SD (Range)]	8,6 \pm 2,1 (3-9)
SBP [M \pm SD, mmHg]	133,3 \pm 6,7
DBP [M \pm SD, mmHg]	81,5 \pm 7,3
Fasting glucose [mg/dl, M+SD]	149,5 \pm 18,4
HbA _{1c} [%]	8,2 \pm 1,0

M = Mittel, SD = Standardabweichung, n = Anzahl,
Modifiziert nach Gentile S et al. Expert Opinion on Drug Safety 2018;17:445–450

Pretreatment of participants (baseline)

Variable	Anzahl (N.)
Nutzer des KwikPens [%]	41,5
Nutzer anderer Pens [%]	60,7
Mean Meals insulin dose 100 E/ml [E, M+SD]	44 ± 10
Mean Basal insulin dose Glargin [E, M+SD]	20 ± 8
lipid-lowering agents [%]	68
antihypertensive [%]	72
Aspirin [%]	36

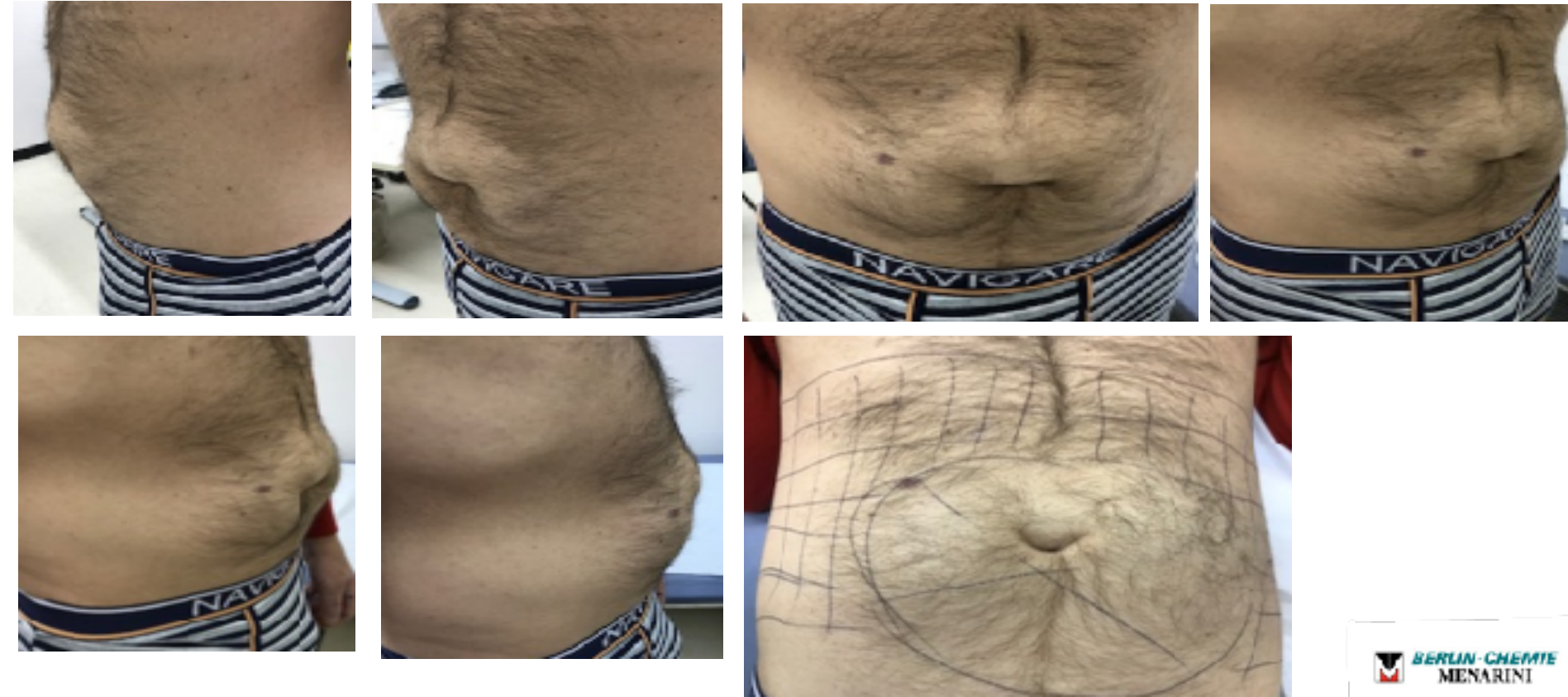
M = Mittel, SD = Standardabweichung, n = Anzahl, E = Einheiten
Modifiziert nach Gentile S et al. Expert Opinion on Drug Safety 2018;17:445–450

Vor- und Folgeerkrankungen der Teilnehmer* (Baseline)

Variable	Anzahl (N.)
Lipohypertrophien [%]	67
Schwere Hypoglykämien [n in 12 Wochen; M+SD]	6,1 ± 2,2
Leichte Hypoglykämien [n in 12 Wochen; M+SD]	18 ± 4
Retinopathie BG [%]	11,5
Nephropathie [%]	9,1
Autonome Neuropathie [%]	10,3
Periphere Neuropathie [%]	11,4
Limited joint mobility syndrome (incl. Cheiropathie) [n (%)]	61 (48,4)

*43 Patienten hatten mehr als eine Diabetesfolgeerkrankung; M = Mittel, SD = Standardabweichung, n = Anzahl;
BG = Background (nichtproliferative) Retinopathie, Cheiropathie = diabetisches Handsyndrom
Modifiziert nach Gentile S et al. Expert Opinion on Drug Safety 2018;17:445–450

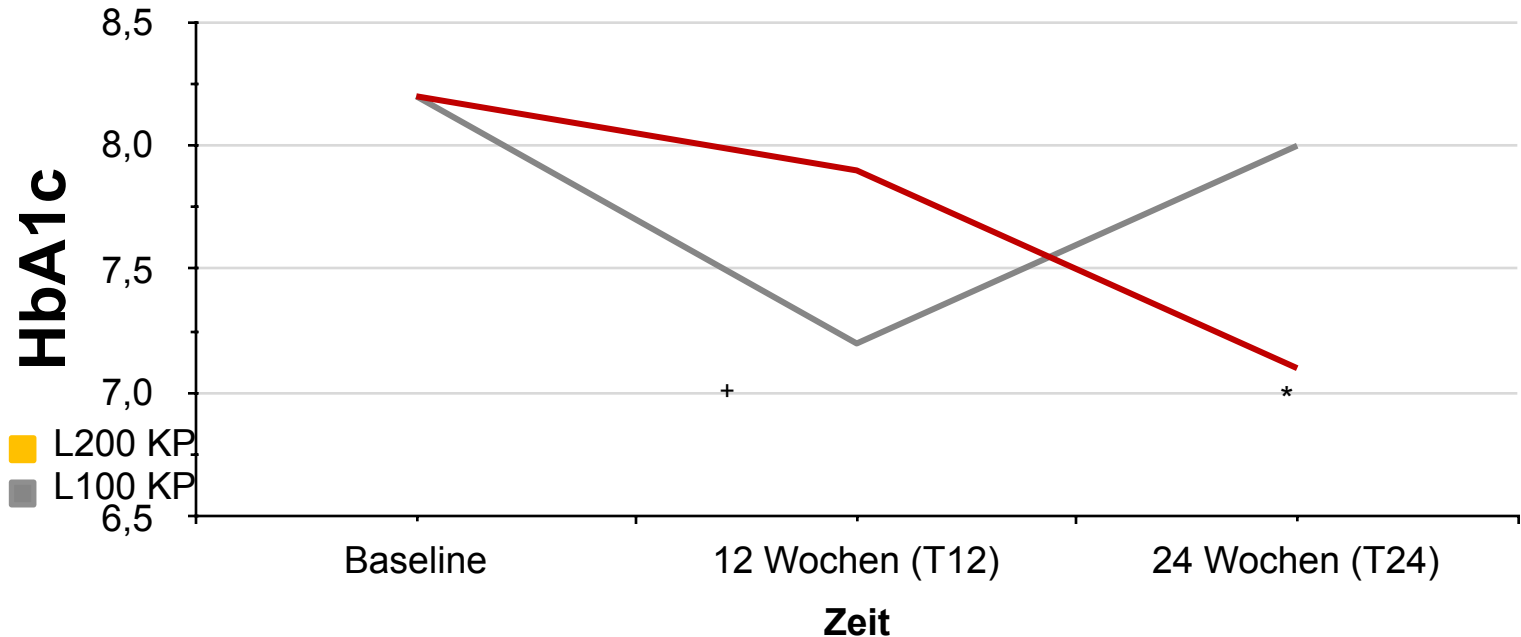
Lipo-hypertrophien



Primärer Endpunkt:

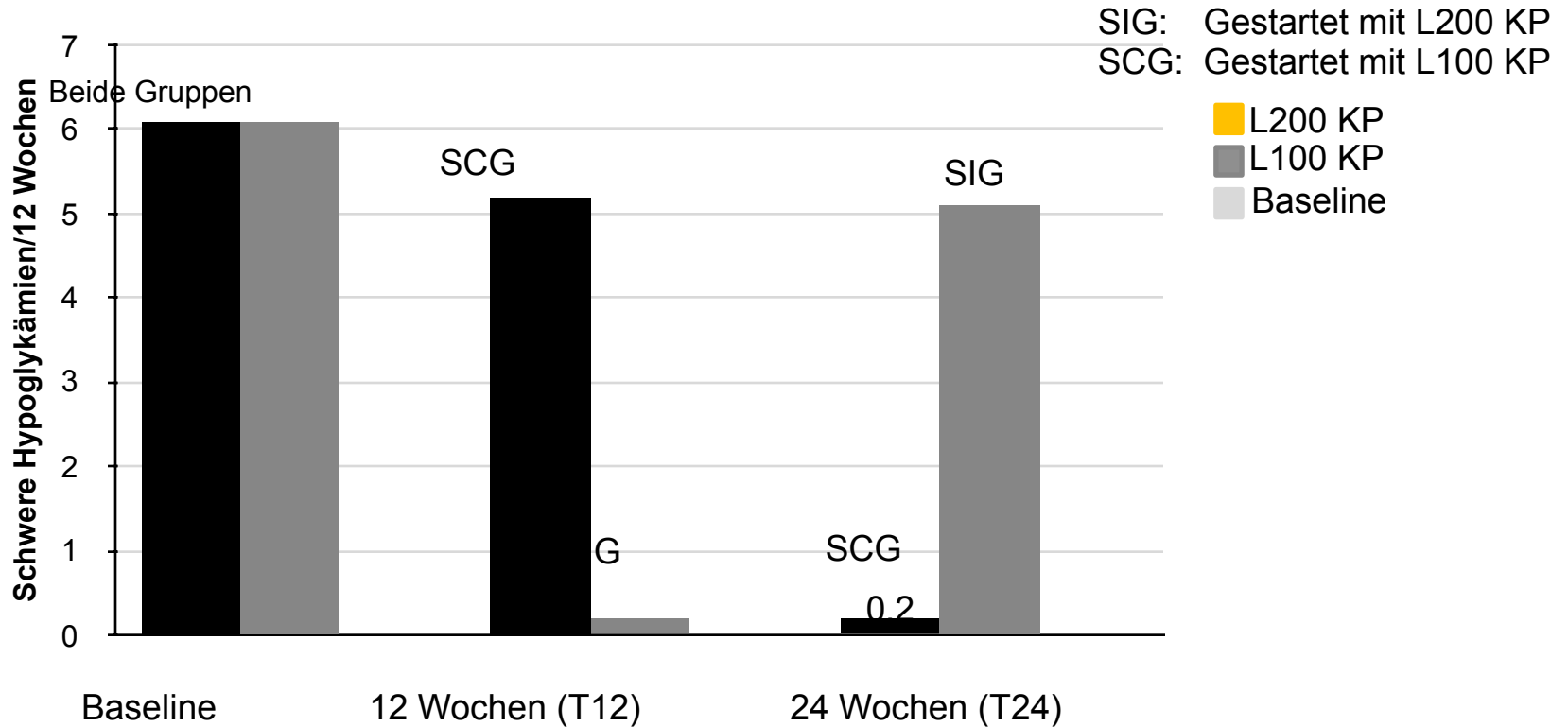
Senkung des HbA_{1c} bei Umstellung auf Lispro 200 E/ml KwikPen

HbA1c unter L 200 KP vs. L 100 KP



+ p < 0,05 vs. Baseline und vs. T12/L100 KP * p < 0,05 vs. Baseline, vs. T12/L100 KP und T24/L100 KP KP = KwikPen;
L100 KP = Lispro 100 E/ml KP, L200 KP = Lispro 200 E/ml KP, SCG = Starting control group; SIG = Starting intervention group;
Erstellt n. Gentile S et al. Expert Opinion on Drug Safety 2018;17:445–450

Another point: Severe hypoglycaemia

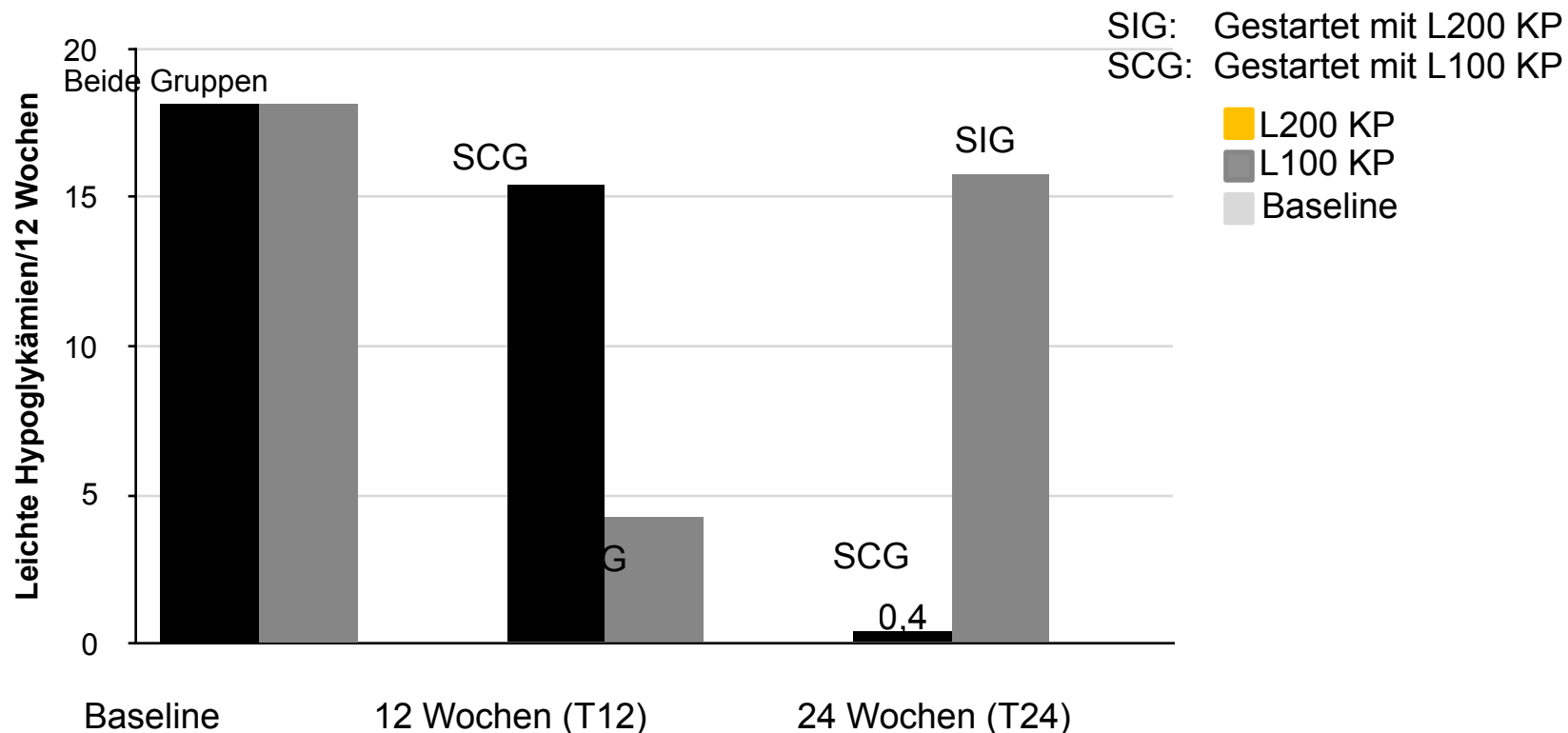


** p < 0,01 vs. Baseline vs. T12/L100 KP; ** p < 0,01 vs. Baseline vs. T12 und T24/ L100 KP.

KP = KwikPen; L100 KP = Lispro 100 E/ml KP, L200 KP = Lispro 200 E/ml KP, SCG =Starting control group; SIG = Starting intervention group;

Erstellt nach Gentile S et al. Expert Opinion on Drug Safety 2018;17:445–450

Another point: Light hypoglycaemia

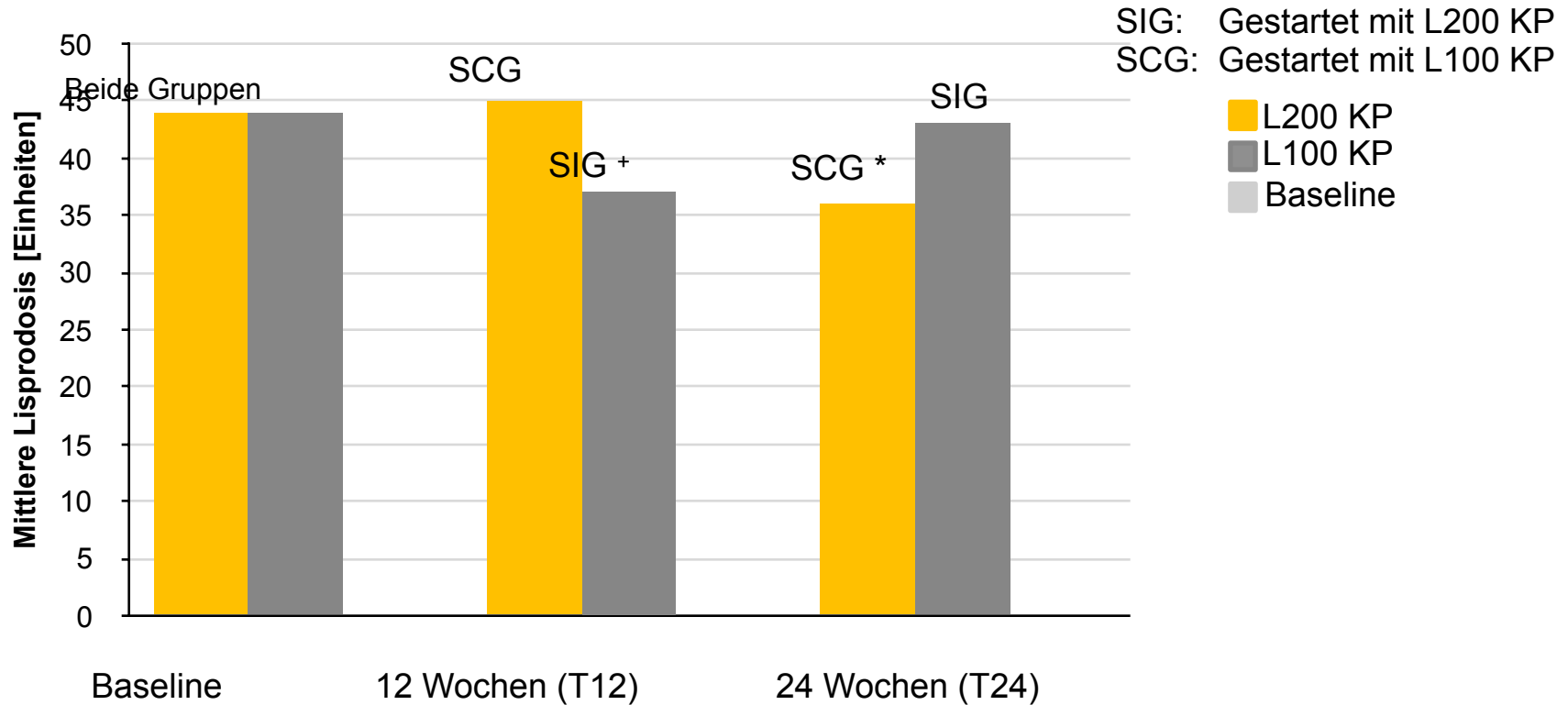


** p < 0,01 vs. Baseline vs. T12/L100 KP;

KP = KwikPen; L100 KP = Lispro 100 E/ml KP, L200 KP = Lispro 200 E/ml KP, SCG = Starting control group; SIG = Starting intervention group;

Erstellt nach Gentile S et al. Expert Opinion on Drug Safety 2018;17:445–450

Further endpoint: Prandial insulin dose

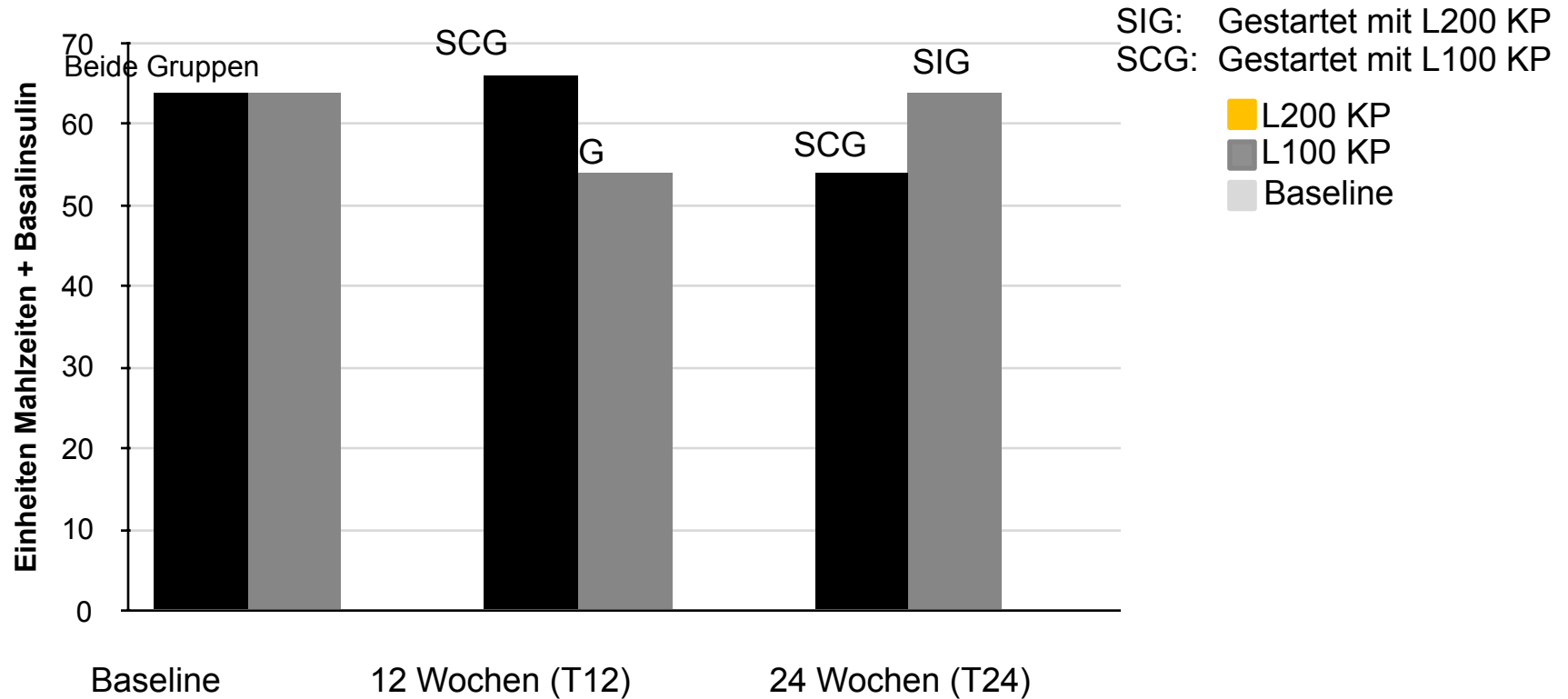


+ p < 0,05 vs. Baseline vs. T12/L100 KP; * p < 0,05 vs. Baseline vs. T12 und T24 L100 KP.

KP = KwikPen; L100 KP = Lispro 100 E/ml KP; L200 KP = Lispro 200 E/ml KP; SCG = Starting control group; SIG = Starting intervention group;

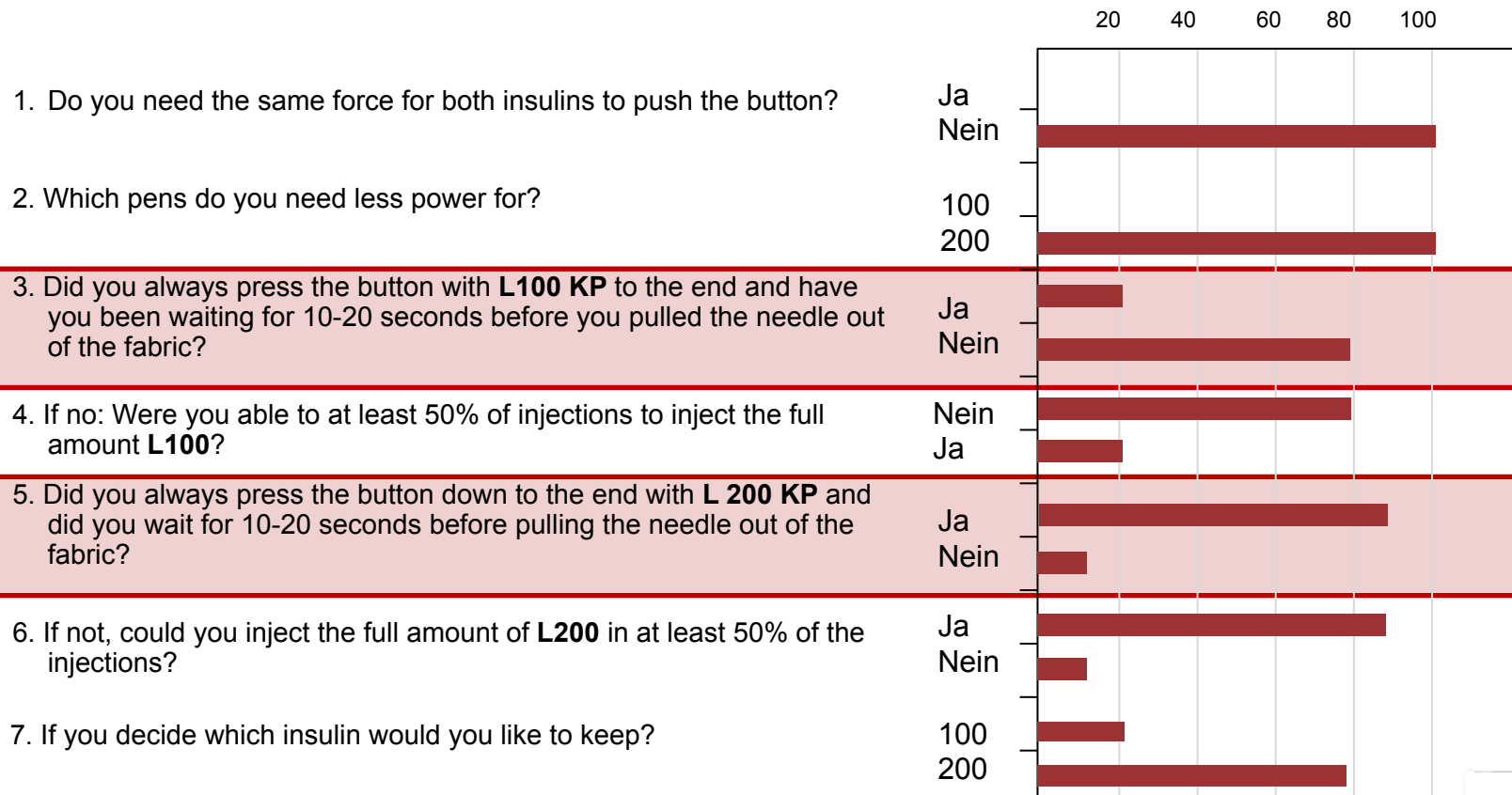
Erstellt n. Gentile S. et al. Expert Opinion on Drug Safety 2018;17:445–450

Further endpoint: total insulin dose

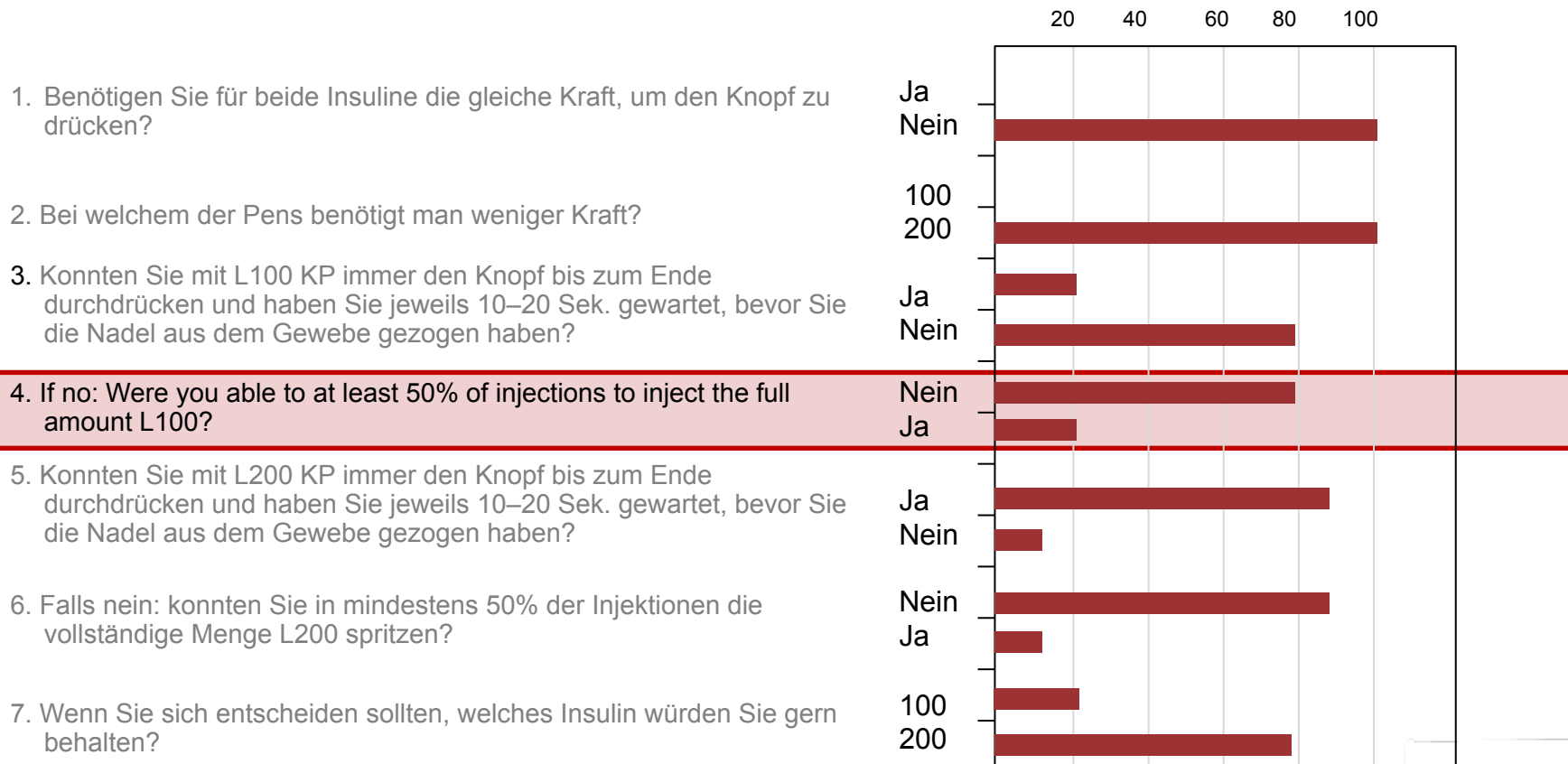


KP = KwikPen; L100 KP = Lispro 100 E/ml KP, L200 KP = Lispro 200 E/ml KP;
SCG = Starting control group; SIG = Starting intervention group);
Erstellt nach Gentile S. et al. Expert Opinion on Drug Safety 2018;17:445–450

Secondary endpoint: patient responses to the questionnaire



Secondary endpoint: patient responses to the questionnaire



Limited Joint Mobility: 8-50% diabetic subjects vs 0-26% non-diabetics



Inability to completely fold hands

66% T1DM vs 33% non-diabetics >50 anni



Joint deformities from osteoarthritis / arthritis

47% DM vs 24% non-diabetics (> 60 anni)



Carpal Tunnel Syndrome

11-26% DM vs 3-6% non-diabetics

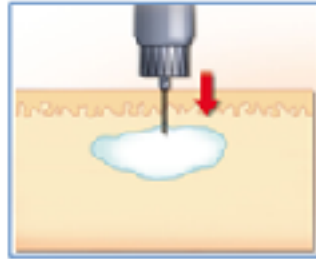


Tenosynovitis of the long flexor of the thumb

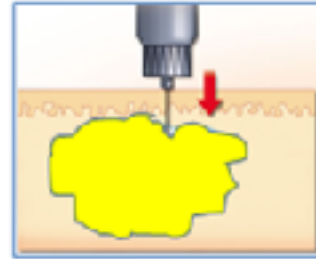
10-15% DM vs 1% non-diabetics

What makes L-110 different from L-200?

U-200



U-100



MINOR VOLUMEN (-50%)

**MINOR TRACTION
ON SUBCUTANEOUS TISSUE**

MINOR LOCAL PAIN

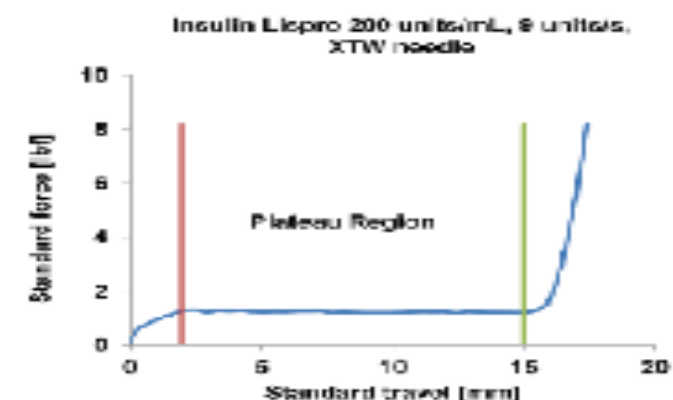
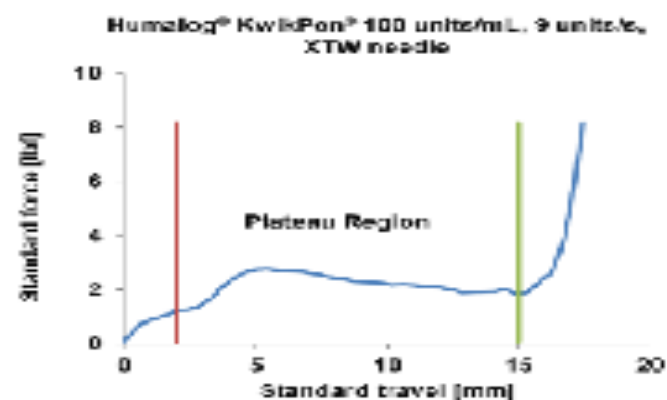
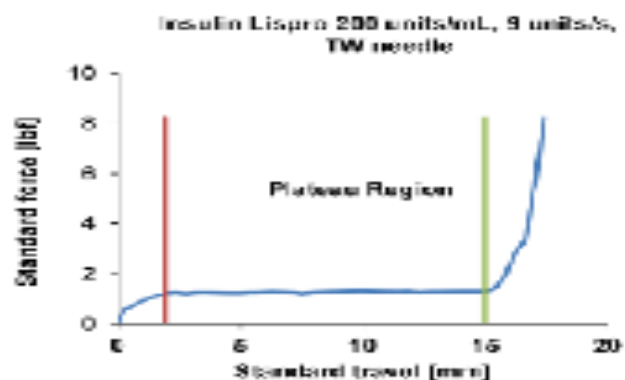
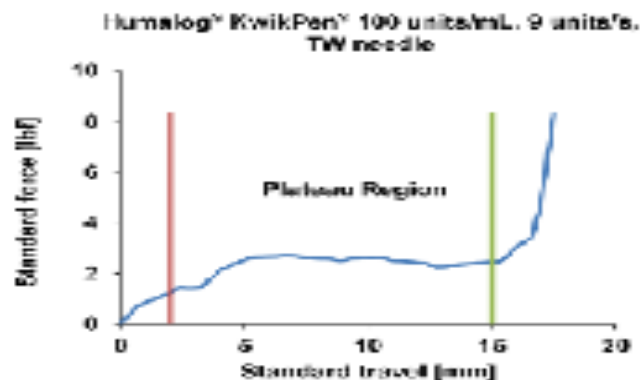
**LOWER STRENGTH
TO INJECT**

COMPLETE INJECTION

LESS LIPO-HYPERTROPHIEN

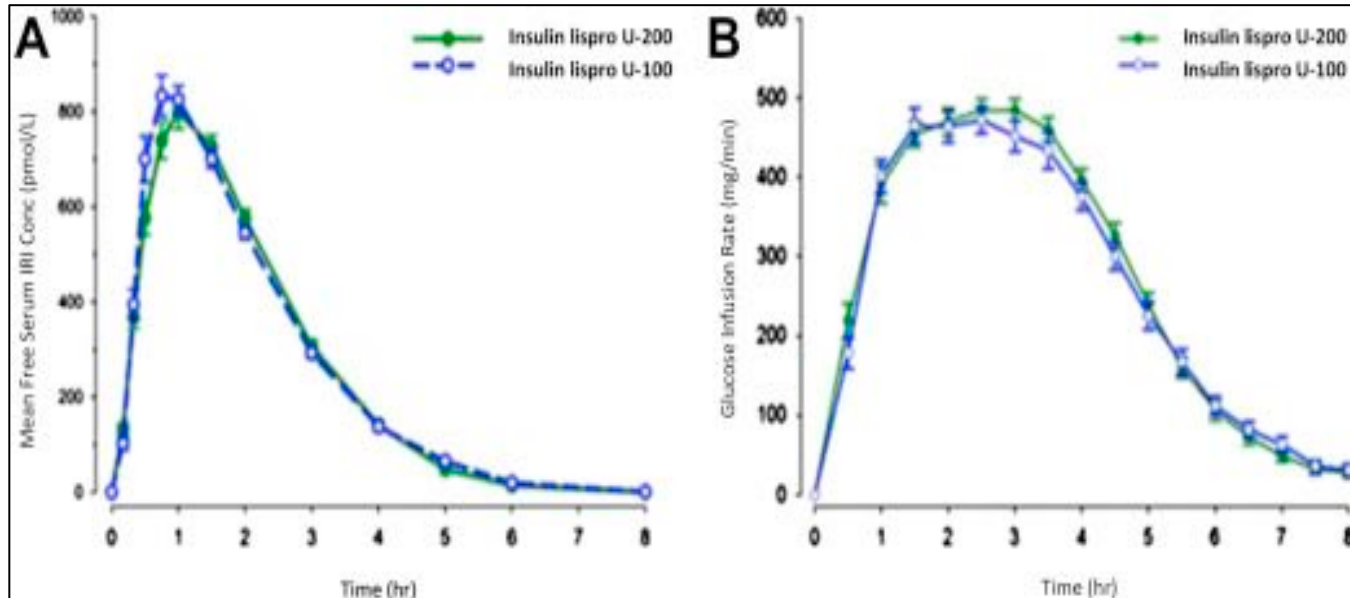
Lispro 100 vs Lispro 200 under standardized experimental conditions

Force used to push the Kwikpen piston to the end



PHARMACOKINETICS COMPARED BETWEEN LISPRO 100 AND LISPRO 200

- *PERFECTLY OVERLAPPE*
- *DOSE-EQUIVALENT*
- *NO TITRATION IN THE SWITCH*



Zusammenfassung

1. In this crossover study, surprisingly **better HbA1c** values were achieved under L200 KP, despite the same pharmacokinetic and dynamic properties.
2. The reason for this is the **more complete insulin** injection with L200 KP. The force required for injection is significantly lower than for L100 KP.
3. A larger group of patients simply could **not inject all** the insulin.
4. Reviewing patients for **hand mobility limitations** should be standard in insulin settings.
5. Despite all the limitations of the work, Lispro 200 KP can improve **adherence** and metabolic control.

Take Home Message

1. Insulin and pen must be seen as a **complete system**.
2. The choice of different injection **devices** and **insulin concentrations** can have a significant influence on the blood glucose control.
3. **Lispro 200 KP** can also improve metabolic control through improved adherence.

Pflichtinformation

Liprolog® 100 Einheiten/ml, Injektionslösung in Patrone; -100 Einheiten/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche; -100 Einheiten/ml KwikPen, Injektionslösung in einem Fertigpen; -100 Einheiten/ml Junior KwikPen, Injektionslösung in einem Fertigpen; Liprolog® Mix25/-Mix50 100 Einheiten/ml, Injektionssuspension in Patronen; -Mix25/-Mix50 100 Einheiten/ml KwikPen, Injektionssuspension in einem Fertigpen; Liprolog® 200 Einheiten/ml KwikPen, Injektionslösung in einem Fertigpen. Wirkstoff: Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus *E. coli*). **Zusammensetzung:** *Liprolog® 100 Einheiten E/ml, Liprolog® Mix25/-Mix50:* 1 ml enthält 100 E (entspr. 3,5 mg) Insulin lispro. *Liprolog® 200 E/ml:* 1 ml enthält 200 E (entspr. 6,9 mg) Insulin lispro. *Sonstige Bestandteile:* Glycerol, Zinkoxid, *m*-Cresol, Wasser f. Injektionszwecke, Natriumhydroxid, Salzsäure; *Liprolog® 100 E/ml zusätzl.:* Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O; *Liprolog® Mix25/-Mix50 zusätzl.:* Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Protaminsulfat, Phenol; *Liprolog® 200 E/ml zusätzl.:* Trometamol. **Anwendungsgebiete:** *Liprolog® 100 E/ml:* Insulinbedürftiger Diabetes mellitus; auch zur Ersteinstellung. *Liprolog® Mix25/-Mix50:* Insulinbedürftiger Diabetes mellitus. *Liprolog® 200 E/ml:* Insulinbedürftiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen; auch zur Ersteinstellung. **Gegenanzeigen:** Hypoglykämie. Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff od. einen der sonst. Bestandteile. *Liprolog® Mix25/-Mix50 zusätzl.:* i.v.-Applikation. **Nebenwirkungen:** Hypoglykämie. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und im Extremfall zum Tod führen. Häufig lokale allergische Reaktionen (Hautrötungen, Schwellungen oder Juckreiz an der Injektionsstelle). Gelegentlich Lipodystrophie an der Injektionsstelle. Selten systemische Allergie (general. Insulinallergie) mit Hautausschlag am ganzen Körper, Kurzatmigkeit, keuchendem Atem, Blutdruckabfall, schnellem Puls oder Schwitzen; in schweren Fällen lebensbedrohlich. Ferner Ödeme (insbes., wenn eine schlechte metabol. Kontrolle durch intensivierete Therapie verbessert wurde). **Warnhinweis:** *Liprolog® 100 E/ml Junior KwikPen:* Mit dem Pen können 0,5 - 30 Einheiten in Schritten zu je 0,5 Einheiten abgegeben werden. *Liprolog® 200 E/ml:* Nur in diesem Pen anwenden, sonst kann schwere Überdosierung auftreten. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformationen, deren aufmerksame Durchsicht empfohlen wird.
Pharmazeutischer Unternehmer: Eli Lilly Nederland B. V. Lokaler Vertreter in Deutschland: BERLIN-CHEMIE AG, 12489 Berlin.

(Stand: 10.17)



**Danke für Ihre
Aufmerksamkeit**