

Geringeres Risiko für schwere Hypoglykämien unter Gla-300 im Vergleich zu Gla-100 bei Patienten mit Typ-1-Diabetes: Metaanalyse von 6-monatigen klinischen Phase-III-Studien

T. Danne¹, M. Matsuhisa², C. Sussebach³, H. Goyeau⁴, F. Lauand⁵, E. Niemoeller³, G.B. Bolli⁶

¹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ²Universität Tokushima, Tokushima, Japan; ³Sanofi, Frankfurt, Deutschland; ⁴Sanofi, Chilly-Mazarin, Frankreich; ⁵Sanofi, Paris, Frankreich; ⁶Medizinische Fakultät der Universität Perugia, Perugia, Italien

Daten erstmals präsentiert bei der 45. jährlichen Konferenz der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) vom 30.10.–2.11. 2019 in Boston, USA.

Disclosures

TD ist Redner, Fachbeirat oder hat Forschungsunterstützung erhalten: AstraZeneca, Bayer, Boehringer, Bristol-Myers Squibb, Dexcom, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Medtronic, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Unomedical, Ypsomed; Aktienoptionen/Holdings/Vorstand: DreaMed Diabetes, Ltd. MM hat Forschungsunterstützung erhalten: Tanabe-Mitsubishi, Novartis, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Takeda, Ono, Sysmex, Nissui; Rednervermittlung: Sanofi, Novo Nordisk, Tanabe-Mitsubishi, Takeda, Astellas, MSD. GBB hat in den letzten zwei Jahren von Sanofi und Menarini Honorare für Beratung und Redner erhalten. CS, HG, FL und EN sind Mitarbeiter von Sanofi.

FINANZIERUNG

Diese Studie wurde von SANOFI finanziert.

KONTAKT

Thomas Danne, Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Medizinische Hochschule, Hannover, Deutschland; Danne@hka.de

Einführung

- Die Basal-Bolus-Insulintherapie ist grundlegend für die Behandlung von Typ-1-Diabetes (T1D), aber trotz der zunehmenden Anwendung von Diabetes-Technologien erreichen viele Patienten die HbA_{1c}-Zielwerte nicht.¹
- Angst vor Hypoglykämien und Mangel an Insulintitration sind häufige Gründe für das Nichterreichen der glykämischen Ziele bei Patienten mit T1D.^{2,3}
- Drei randomisierte offene Phase-III-Studien wurden mit Insulin glargin 300 E/ml (Gla-300) vs. Insulin glargin 100 E/ml (Gla-100) bei Patienten mit T1D durchgeführt.⁴⁻⁶
- Alle drei Studien hatten aus regulatorischen Gründen ein ähnliches Design und das jeweilige primäre Ziel der Nichtunterlegenheit von Gla-300 vs. Gla-100 im Hinblick auf den HbA_{1c}-Wert wurde in allen drei Studien erreicht.⁴⁻⁶

Ziel

Diese Metaanalyse untersucht das Risiko für schwere Hypoglykämien mit Gla-300 im Vergleich zu Gla-100 im Pool der untersuchten Patienten mit T1D.

1. Foster NC, et al. Diabetes Technol Ther. 2019 Feb;21(2):66-72.
2. Aschner P, et al. Diabetes Jul 2018, 67 (Supplement 1) 1026-P.
3. Peyrot M., et al. Diabet Med. 2012 May;29(5):682-9.
4. EDITION 4 (NCT01683266): Home PD, et al. Diabetes Care. 2015 Dec;38(12): 2217-2225.
5. EDITION JP 1 (NCT01689129): Matsuhisa M, et al. Diabetes Obes Metab. 2016 Apr;18(4): 375-383.
6. EDITION JUNIOR (NCT02735044): Danne T, et al. Poster P240, ISPAD, 45. Annual conference, 30. Oktober bis 2. November 2019, Boston, USA.

Einführung

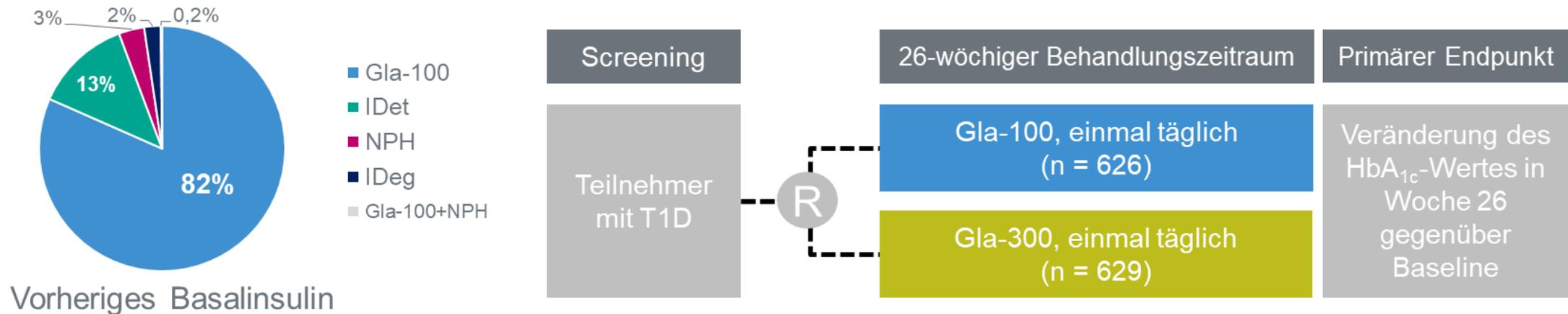
Die folgenden T1D-Patientenpopulationen wurden gepoolt:

- EDITION 4 (n = 549): erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre), weltweit⁴
- EDITION JP 1 (n = 243): erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre), Japan⁵
- EDITION JUNIOR (n = 463): Kinder und Jugendliche (6 - 17 Jahre), weltweit⁶

Schwere Hypoglykämie wurde definiert

1. bei *Erwachsenen* als ein hypoglykämisches Ereignis, das Unterstützung von einer anderen Person zur Verabreichung von Kohlenhydraten, Glukagon oder sonstigen reanimierenden Maßnahmen erfordert⁷, oder
2. bei *Kindern und Jugendlichen* als ein veränderter psychischer Zustand und die Unfähigkeit, bei der eigenen Versorgung mitzuwirken, teilweiser oder vollständiger Bewusstseinsverlust oder Koma mit oder ohne Krämpfe einschließlich des potenziellen Bedarfs einer parenteralen Therapie (Glukagon und/oder Glukose)⁸.

Abbildung 1: Studiendesign und vorheriges Basalinsulin des T1D-Studienpools



R: Randomisierung; Gla-100: Insulin glargin 100 E/ml; IDet: Insulin detemir; NPH: neutrales Protamin-Hagedorn-Insulin; IDeg: Insulin Degludec

4. EDITION 4 (NCT01683266): Home PD, et al. Diabetes Care. 2015 Dec;38(12): 2217-2225.

5. EDITION JP 1 (NCT01689129): Matsuhisa M, et al. Diabetes Obes Metab. 2016 Apr;18(4): 375-383.

6. EDITION JUNIOR (NCT02735044): Danne T, et al. Poster P240, ISPAD, 45. Annual conference, 30. Oktober bis 2. November 2019, Boston, USA.

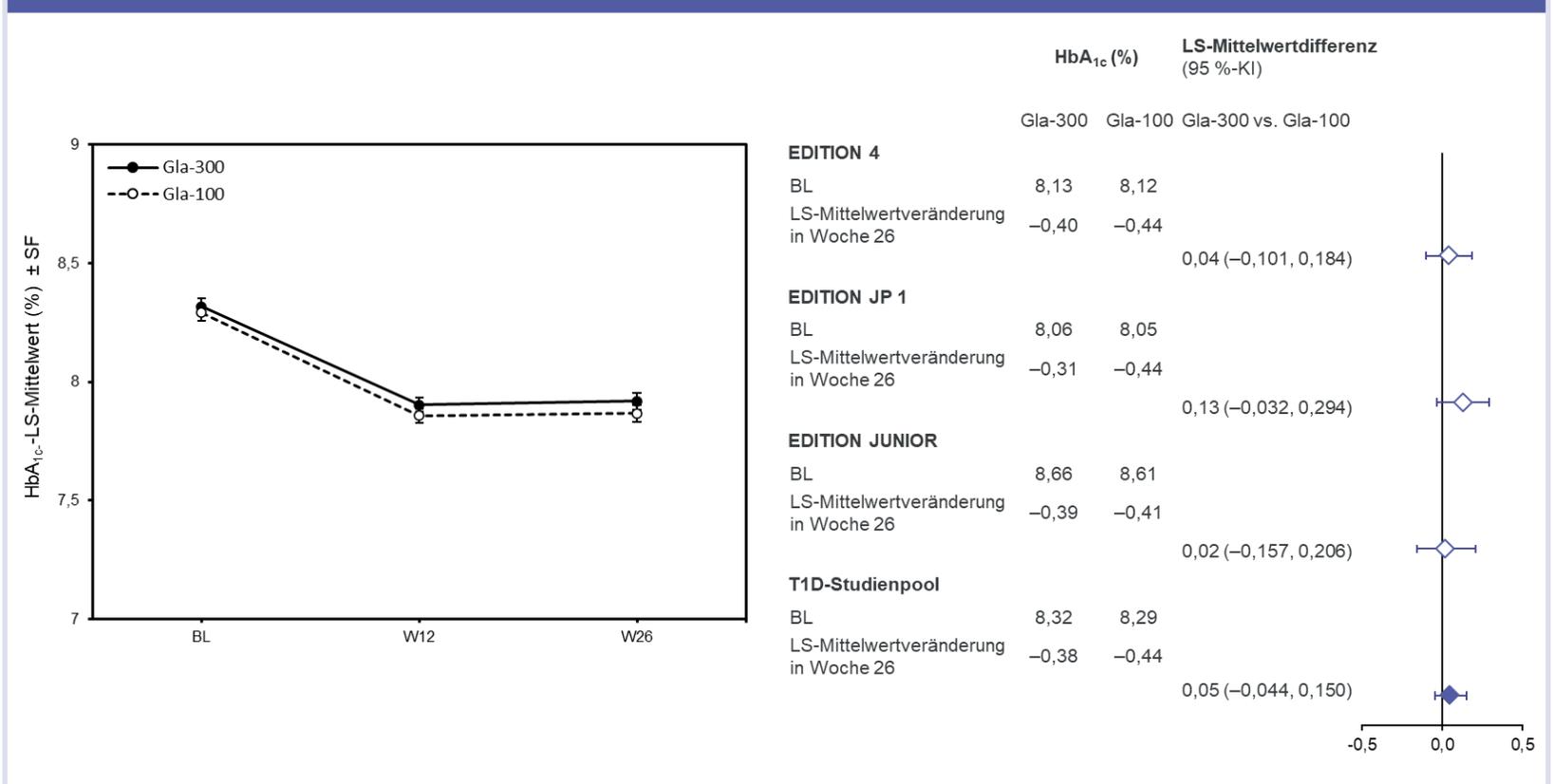
7. Seaquist ER, et al. Diabetes Care. 2013 36(5): 1384-1395.

8. Clarke W, et al. Pediatric Diabetes. 2009;10(Supplement 12):134-45.

Ergebnisse

Die HbA_{1c}-Senkung mit Gla-300 war in allen Studien mit einer Marge von 0,3 % Gla-100 nicht unterlegen (Abbildung 2)

Abbildung 2: HbA_{1c}-Senkung von Baseline bis Woche 26 – Wirksamkeitspopulation

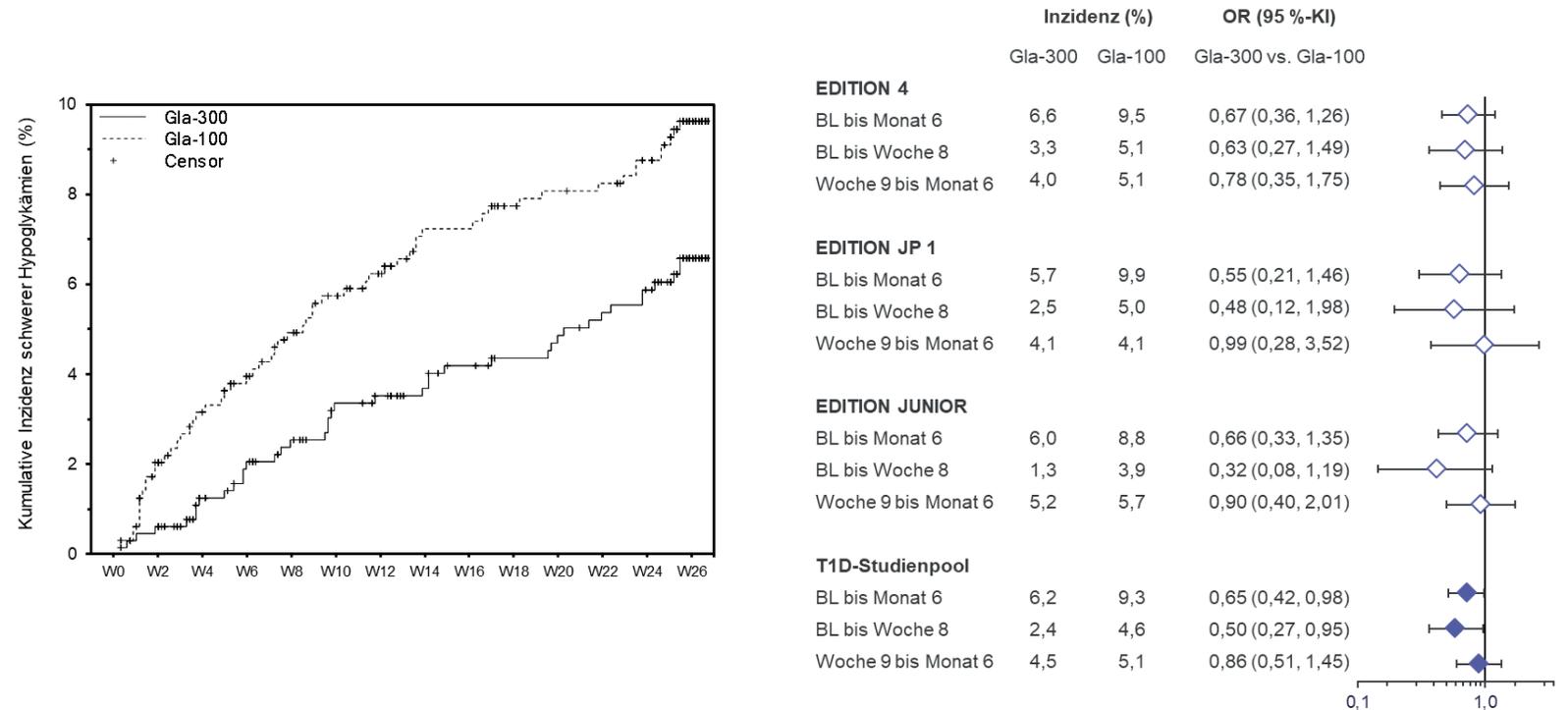


BL: mittlerer Wert bei Baseline; W: Woche; kleinste Quadrate (*Least Squares*, LS) und Standardfehler (SF), aus Modellen mit gemischter Wirkung für wiederholte Messungen, angepasst an Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, Interaktion zwischen Baseline und Visite, und durch Hinzufügen fester Effekte der Studie und der Interaktion zwischen Studie und Visite für den T1D-Studienpool

Ergebnisse

Im 6-monatigen Behandlungszeit-raum traten im T1D-Studienpool unter Gla-300 insgesamt bei weniger Patienten schwere hypoglykämische Ereignisse auf als unter Gla-100: Odds Ratio 0,65, 95 %-KI [0,42, 0,98] (**Abbildung 3**)

Abbildung 3: Inzidenz schwerer Hypoglykämien – Sicherheitspopulation

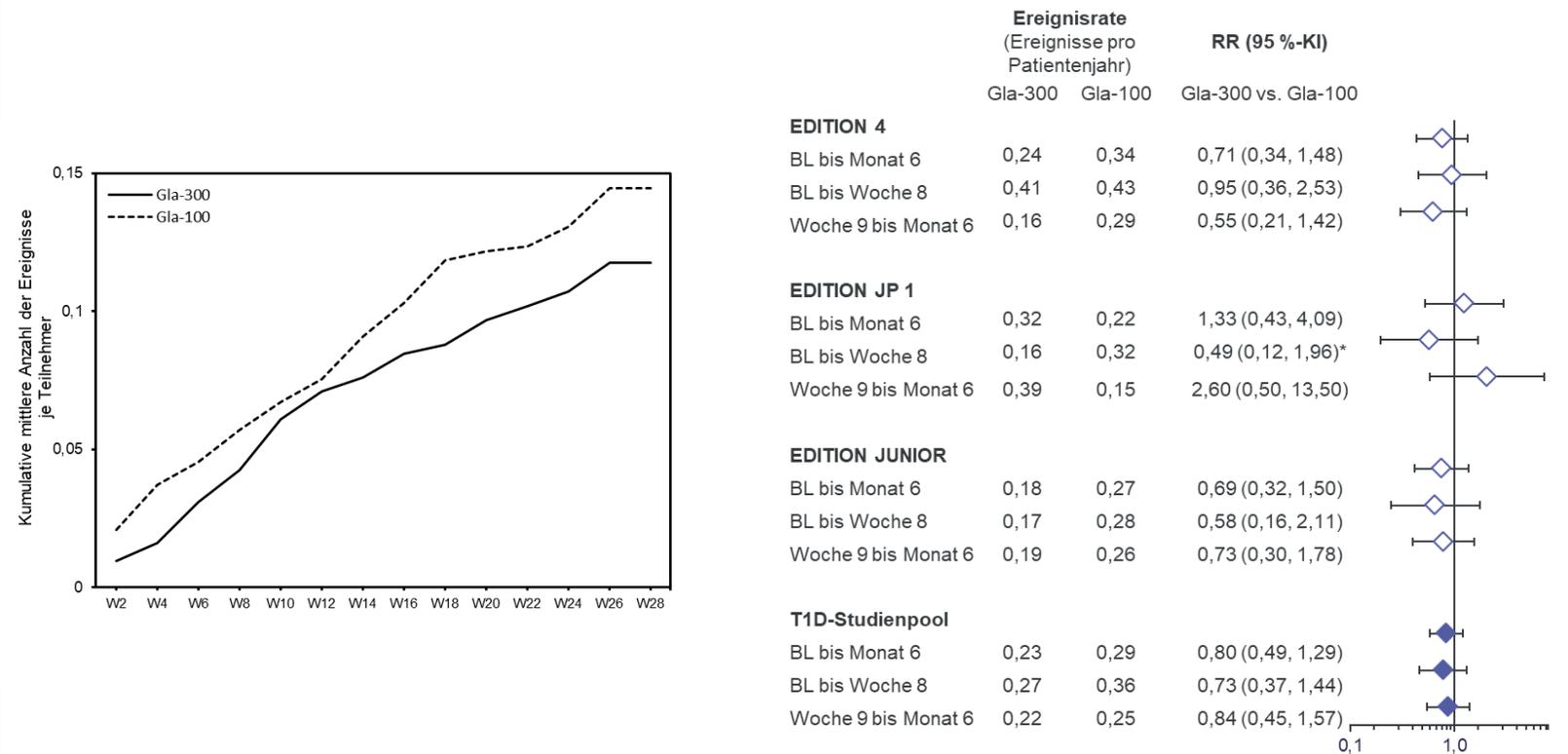


BL: Baseline; W: Wochen seit der ersten Injektion; OR: Odds Ratio; OR, basierend auf einem logistischen Modell mit Behandlung als fixer Effekt und durch Hinzufügen einer Studie als fixer Effekt für den T1D-Studienpool; kumulative Inzidenzkurven wurden unter Verwendung von Kaplan-Meier-Schätzungen berechnet; die Hazard Ratio wurde unter Verwendung eines proportionalen Hazardmodells nach Cox mit Behandlungsgruppe und Studie als fixe Effekte geschätzt; Log-Rank-Test stratifiziert nach Studie

Ergebnisse

In ähnlicher Weise war die Ereignisrate für schwere Hypoglykämien mit Gla-300 im Vergleich zum Gla-100 im T1D-Studienpool numerisch niedriger (Abbildung 4).

Abbildung 4: Ereignisrate schwerer Hypoglykämien – Sicherheitspopulation



BL: Baseline; W: Wochen seit der ersten Injektion; RR: relatives Risiko; auf einem negativen Binomialmodell mit Behandlung als fixer Effekt und Logarithmus des behandlungsbedingten Zeitraums als Offset, und durch Hinzufügen der Studie als fixer Effekt für den T1D-Studienpool; kumulative Mittelwertzahl berechnet anhand von Nelson-Aalen-Schätzungen; *Modell berechnet mit niedrigen Ereigniszahlen (3 vs. 6 Ereignissen)

Diskussion

- Gla-300 bietet eine effektive und ähnliche Blutzuckereinstellung wie Gla-100 bei Patienten mit T1D.
- Die Behandlung mit Gla-300 war mit einem geringeren Risiko für schwere Hypoglykämien im Vergleich zu Gla-100 assoziiert, insbesondere während der Titrationsphase.
- Obwohl das Risiko für schwere Hypoglykämien bei Gla-300 und Gla-100 in der Erhaltungsphase ähnlich war, zeigen die Daten, dass Gla-300 während der aktiven Titration wichtige Vorteile bot.
- Die aktuelle Metaanalyse hat die folgenden Einschränkungen:
 - Der T1D-Studienpool bestand aus heterogenen Populationen, die jedoch eine große multinationale Kohorte von Patienten mit T1D darstellen können, für die Gla-300 geeignet ist.
 - Die Analyse wurde post-hoc durchgeführt und hat einen explorativen Charakter.

Schlussfolgerung

Gla-300 wies bei einem breiten Spektrum an T1D-Patienten ein geringeres Risiko für schwere Hypoglykämien auf als Gla-100 – insbesondere während der Titrationsphase.

Diese Studie ist als Vollpublikation erschienen:

Danne T, Matsuhisa M, Sussebach C, Goyeau H, Lauand F, Niemoeller E, Bolli GB. Lower risk of severe hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in participants with type 1 diabetes: A meta-analysis of 6-month phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Oct;22(10):1880-1885. doi: 10.1111/dom.14109.