

Lixilan ONE CAN: Randomisierte Studie zum Vergleich eines täglichen vs. einem wöchentlichen Titrationsalgorithmus zur Umstellung von Basalinsulin auf die Fixkombination iGlarLixi bei Typ-2-Diabetespatienten in Kanada

Irene Hramiak¹; Hertz C. Gerstein²; Thorsten Siegmund³; Lawrence A. Leiter⁴; Jean-François Yale⁵; Harpreet S. Bajaj⁶; John Stewart⁷; Marie-Josée Toutounji⁸; Stewart B. Harris⁹¹Western University, London, Ontario, Canada; ²McMaster University Department of Medicine, Hamilton, Ontario, Canada; ³Diabetes-, Hormon- und Stoffwechselforschung am Isar Klinikum, München, Deutschland; ⁴Li Ka Shing Knowledge Institute, St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ⁵McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada; ⁶LMC Healthcare, Brampton, Ontario, Canada; ⁷SANOFI, Laval, Quebec, Canada; ⁸SANOFI, Laval, Quebec, Canada; ⁹Western University, London, Ontario, Canada

url.sanofi.de/DDG_2022

EINLEITUNG

- Fixkombinationen von Basalinsulin und GLP-1-RA können Typ-2-Diabetespatienten dabei helfen, ihre HbA_{1c}-Ziele zu erreichen und aufrecht zu erhalten, verglichen mit der einzelnen Verwendung jeder Komponente¹
- Frühere Studien haben gezeigt, dass sowohl tägliche (mit Dosissteigerung um 1 Einheit pro Tag) als auch wöchentliche (mit Dosissteigerung nach Schema einmal pro Woche) Titrationsalgorithmen bei Insulin glargin zum Erreichen der HbA_{1c}-Ziele führten, wobei die Inzidenz von Hypoglykämien in allen Vergleichsgruppen ähnlich war
 - Die kanadische INSIGHT-Studie zeigte, dass es mit Insulin glargin 100 E/ml und oralen Antidiabetika (BOT) bei einer Titration von 1 E/Tag wahrscheinlicher war, einen niedrigeren HbA_{1c}-Wert zu erreichen, als mit einer konventionellen Titration, ohne Unterschiede bei Hypoglykämien²
 - Die TITRATION-Studie zeigte, dass die Titration von Insulin glargin 300 E/ml mit 1 E/Tag wirksam und einer einmal wöchentlichen Titration vergleichbar war, mit ähnlicher Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen zwischen den Algorithmen³
- Einfache Insulintitration, der auch Fixkombinations-therapien folgen, hat eine größere Chance, in der Praxis eingehalten zu werden und die optimale Dosis zu erreichen^{1,4}

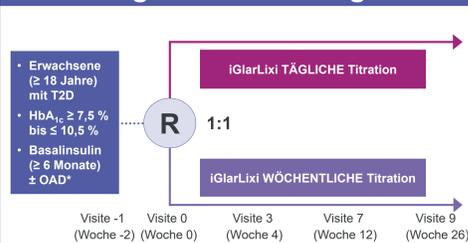
ZIELSETZUNG

Untersuchung, ob ein täglicher Titrationsalgorithmus von iGlarLixi, einer Fixkombination aus Insulin glargin 100 E/ml (iGlar) und Lixisenatid (Lixi), einem wöchentlichen Titrationsalgorithmus nicht unterlegen ist

METHODEN

- Lixilan ONE CAN war eine randomisierte, multi-zentrische, 26-wöchige Phase-3-Studie (NCT03767543) in Kanada
- Einschlusskriterien
 - Typ-2-Diabetes, ≥ 18 Jahre
 - HbA_{1c} ≥ 7,5 % bis ≤ 10,5 %
 - BMI 20 kg/m² bis 40 kg/m²
 - ≤ 40 E/Tag Basalinsulin über ≥ 6 Monate
- Erlaubte OAD bei Studieneinschluss waren Metformin, Insulinsekretagoga, DPP-4-Inhibitoren und SGLT2-Inhibitoren

Abbildung 1: Studiendesign



*Die Basalinsulindosis muss bei ≤ 40 E/Tag liegen

- Primärer Wirksamkeitsendpunkt**
 - Änderung des HbA_{1c}-Werts (%) vom Ausgangswert bis Woche 26
- Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte beinhalteten**
 - Änderung des Körpergewichts vom Ausgangswert bis Woche 26
 - Anteil an Patienten, die einen HbA_{1c} ≤ 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne Hypoglykämien (schwere oder bestätigte Hypoglykämien [$< 3,9$ mmol/l (70 mg/dl)]) zu Woche 26 erreichen
 - iGlarLixi-Dosis zu Woche 26
- Titrationsalgorithmen**

Randomisierung der Teilnehmer 1:1 zur Injektion von iGlarLixi (1 Std. vor der ersten Mahlzeit des Tages) und dessen Titration:

 - Einmal täglich (wie in **Tabelle 1** beschrieben) ODER
 - Einmal wöchentlich (wie in **Tabelle 1** beschrieben)
 - Startdosis iGlarLixi: 15 Dosisschritte, wenn vorherige Basalinsulindosis < 30 E/Tag und 30 Dosisschritte, wenn vorherige Basalinsulindosis ≥ 30 E/Tag war
 - Ziel-Nüchternplasmaglukose (SMPG): 4,4–5,6 mmol/l (79–101 mg/dl)

Tabelle 1: Titrationsalgorithmen

iGlarLixi TÄGLICHE Titration		iGlarLixi WÖCHENTLICHE Titration	
Nüchtern-SMPG	Dosisänderung	Nüchtern-SMPG	Dosisänderung
$\geq 5,7$ mmol/l (≥ 103 mg/dl)	+1 E/Tag	$> 7,8$ mmol/l (> 140 mg/dl)	+4 E/Tag
$\leq 5,6$ mmol/l (≤ 101 mg/dl)	Keine Änderung	$> 5,6$ bis $\leq 7,8$ mmol/l (> 101 bis ≤ 140 mg/dl)	+2 E/Tag
$< 4,4$ mmol/l (< 79 mg/dl) oder symptomatische Hypoglykämie	-1 E/Tag	4,4 bis 5,6 mmol/l (79 bis 101 mg/dl)	Keine Änderung
		$< 4,4$ mmol/l (< 79 mg/dl)	-2 E/Tag

Tabelle 2: Ausgangs-Demographie- und -Erkrankungscharakteristika

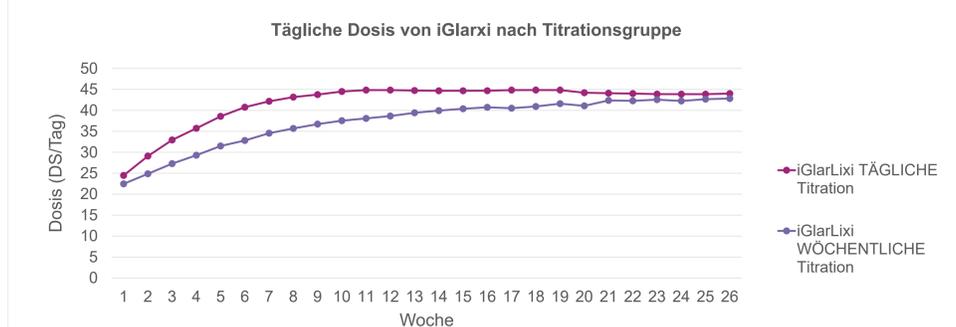
Randomisierte Population	iGlarLixi TÄGLICHE Titration (n = 132)	iGlarLixi WÖCHENTLICHE Titration (n = 133)
Alter [Jahre; Mittelwert (SD)]	63,8 (11,6)	64,5 (10,4)
Altersgruppen [n (%)]		
< 50 Jahre	17 (12,9)	14 (10,5)
≥ 50 und < 65 Jahre	46 (34,8)	47 (35,3)
≥ 65 und < 75 Jahre	48 (36,4)	49 (36,8)
≥ 75 Jahre	21 (15,9)	23 (17,3)
Männlich [n (%)]	84 (63,6)	81 (60,9)
HbA _{1c} [%; Mittelwert (SD)]	8,46 (0,75)	8,55 (0,85)
T2D-Dauer [Jahre; Mittelwert (SD)]	15,8 (6,7)	17,3 (9,0)
BMI [kg/m ² ; Mittelwert (SD)]	29,7 (4,3)	28,9 (4,5)
BMI nach Kategorie [n (%)]		
< 30 kg/m ²	70 (56,0)	82 (64,6)
≥ 30 kg/m ²	55 (44,0)	45 (35,4)
Basalinsulindosis [E/Tag; Mittelwert (SD)]	25,1 (10,1)	23,6 (9,8)
OAD [n (%)]		
Metformin	117 (88,6)	114 (85,7)
DPP-4i	77 (58,3)	78 (58,6)
Insulinsekretagoga	75 (56,8)	67 (50,4)
SGLT2i	50 (37,9)	49 (36,8)

Tabelle 3: Glykämie- und Gewichtsergebnisse

mITT-Population	iGlarLixi TÄGLICHE Titration			iGlarLixi WÖCHENTLICHE Titration			LSM-Änderung wöchentliche Titration – tägliche Titration
	BL (n = 132)	W 26 (n = 125)	LSM-Änderung BL bis W 26	BL (n = 133)	W 26 (n = 131)	LSM-Änderung BL bis W 26	
HbA _{1c} -Änderung [#] BL bis W 26 [%] Mittelwert [95%-KI]	8,5	7,3	-1,24 [-1,42; -1,06]	8,6	7,6	-0,92 [-1,10; -0,74]	0,32* [0,07; 0,57]
Gewichtsänderung ^{###} BL bis W 26 [kg] Mittelwert [95%-KI]	83,5	83,2	-0,22 [-0,95; 0,51]	82,0	82,8	0,81 [0,09; 1,53]	1,03* [0,01; 2,06]

* primärer Endpunkt; ^{##} sekundärer Endpunkt; * p < 0,0001 (Nichtunterlegenheit)

Abbildung 2: Tägliche Dosis von iGlarLixi



Sicherheitspopulation	iGlarLixi TÄGLICHE Titration		iGlarLixi WÖCHENTLICHE Titration	
	Woche 1 (n = 129)	Woche 26 (n = 99)	Woche 1 (n = 132)	Woche 26 (n = 101)
iGlarLixi-Dosis Mittelwert [DS/Tag]	24,5	44,0	22,5	42,8

Tabelle 4: Sicherheitsaspekte

Sicherheitspopulation	Unerwünschte Ereignisse		Hypoglykämien	
	iGlarLixi TÄGLICHE Titration (n = 129)	iGlarLixi WÖCHENTLICHE Titration (n = 133)	iGlarLixi TÄGLICHE Titration (n = 129)	iGlarLixi WÖCHENTLICHE Titration (n = 133)
Jedes TBUE [n (%)]	75 (58,1)	85 (63,9)	Inzidenz [n (%)]	Ereignisrate [E/PJ]
Jedes schwere TBUE [n (%)]	8 (6,2)	7 (5,3)	84 (65,1)	13,55
Jedes zum Abbruch führende TBUE [n (%)]	5 (3,9)	6 (4,5)	Jede Hypogl. Stufe-1-Hypogl. [†]	8,48
Jedes therapieabh. TBUE [n (%)]	34 (26,4)	33 (24,8)	Stufe-2-Hypogl. [†]	0,65
≥ 1 GI-Ereignis* [n (%)]	36 (27,9)	37 (27,8)	Stufe-3-Hypogl. [†]	0,03

*Die häufigsten UE waren Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen und Verstopfung; diese traten gleichmäßig in beiden Behandlungsarmen auf; [†]ADA-Stufe-1-Hypoglykämien sind dokumentierte Hypoglykämien mit Plasmaglukose < 70 mg/dl ($< 3,9$ mmol/l) und ≥ 54 mg/dl ($\geq 3,0$ mmol/l); ADA-Stufe-2-Hypoglykämien sind Hypoglykämien mit Plasmaglukose < 54 mg/dl ($< 3,0$ mmol/l); ADA-Stufe-3-Hypoglykämien sind schwere Hypoglykämien, definiert als schwere kognitive Beeinträchtigung, die Fremdhilfe für ihre Behebung erfordert.

ERGEBNISSE

- 265 Patienten wurden randomisiert. Die Ausgangs-Demographie- und -Erkrankungscharakteristika waren zwischen beiden Studienarmen vergleichbar (**Tabelle 2**)
- Tägliche Titration von iGlarLixi war wöchentlicher Titration beim primären Endpunkt der HbA_{1c}-Senkung vom Ausgangswert bis Woche 26 sowohl nicht unterlegen ($p < 0,0001$) als auch überlegen (**Tabelle 3**)
- Beim sekundären Endpunkt der Gewichtsänderung vom Ausgangswert bis Woche 26 war tägliche Titration von iGlarLixi wöchentlicher Titration sowohl nicht unterlegen ($p < 0,0001$) als auch überlegen (**Tabelle 3**)
- Beim zusammengesetzten Endpunkt eines HbA_{1c} $\leq 7,0$ % ohne Gewichtszunahme und ohne Hypoglykämien war tägliche Titration wöchentlicher Titration statistisch sowohl nicht unterlegen (LS-Mittelwert: 0,13 % (tägliche Titration) vs. 0,06 % (wöchentliche Titration); LS-Mittelwertdifferenz: -0,07 %; 95%-KI [-0,13; 0,00] %; $p < 0,001$) als auch überlegen
- Mit dem täglichen Titrationsalgorithmus wurde eine deutlich raschere Titration der iGlarLixi-Dosis erreicht: In der Sicherheitspopulation der Studie wurde eine mittlere iGlarLixi-Dosis von über 40 Dosisschritten bereits zu Woche 6 im täglichen Titrationsarm erreicht und erst zu Woche 15 im wöchentlichen Titrationsarm (**Abbildung 2**)
- Die Behandlungsarme waren vergleichbar bezüglich Nebenwirkungen und Hypoglykämien (**Tabelle 4**)

DISKUSSION

- Tägliche iGlarLixi-Titration war wöchentlicher Titration sowohl nicht unterlegen als auch überlegen bei der HbA_{1c}-Senkung von Baseline bis Woche 26
- Die Gewichtsänderung war günstiger mit täglicher vs. wöchentlicher Titration und die Differenz zwischen beiden Titrationsalgorithmen war statistisch signifikant
- Bezüglich Hypoglykämien und gastrointestinalen Ereignissen wurde kein Unterschied zwischen den Titrationsregimen festgestellt

SCHLUSSFOLGERUNG

Lixilan ONE CAN zeigte, dass ein täglicher Titrationsalgorithmus für iGlarLixi sicher sowie einmal wöchentliche Titration überlegen war und es Typ-2-Diabetespatienten früher ermöglichte, ihre Erhaltungsdosis zu erreichen

ABKÜRZUNGEN

BMI: Body-Mass-Index; BL: Baseline, Ausgangswert; DPP-4i: Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren; DS: Dosisschritte; E: Einheit/en; E/PJ: Ereignisse pro Patient/Jahr; GI: gastrointestinal; GLP-1-RA: Glukagon-ähnlicher Peptid-1-Rezeptoragonist; HbA_{1c}: glykisiertes Hämoglobin A_{1c}; Hypogl.: Hypoglykämie/n; iGlarLixi: Fixkombination aus Insulin glargin 100 E/ml und Lixisenatid; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square, nach der Methode der kleinsten Quadrate; LSM: Least Square Mittelwert; mITT: modified Intention-to-Treat; OAD: orale/ Antidiabetikum/-a; R: Randomisierung; SD: Standard deviation, Standardabweichung; SGLT2i: Natrium-Glucose-Co-Transporter-2-Inhibitoren; SMPG: Self-measured plasma glucose, selbst gemessene Plasmaglukose; T2D: Typ-2-Diabetes; therapieabh.: therapieabhängig; TBUE: therapiebedingte/s UE; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; W: Woche.

LITERATUR

- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl 1): S111-S124; 2. Gerstein HC et al. *Diabetic Medicine* 2006; 23: 736-742; 3. Yale JF et al. *Can J Diabetes* 2017; 41: 478-484; 4. Haluzik M et al. *Diabetes Ther* 2020; 11: 1029-1043.

OFFENLEGUNGEN

IH hat Stipendien, Beratungshonorare und nicht finanzielle Unterstützung erhalten von Astra Zeneca, Bristol-Myers-Squibb (BMS), Glaxo Smith Kline (GSK), Novo Nordisk und Sanofi-Aventis; Beratungshonorare von Bausch Health, Boehringer Ingelheim/Eli Lilly (BI-LILLY Joint Venture) und Bayer; Beratungshonorare und nicht finanzielle Unterstützung von Dexcom, Insulet Corp und Medtronic; Stipendien und Beratungshonorare von Eli Lilly. HCG hat den McMaster-Sanofi Population Health Institute Chair in Diabetes Research and Care inne und hat Forschungsunterstützung von Eli Lilly, Astra Zeneca, Merck, Novo Nordisk und Sanofi erhalten; Referentenhonorare von Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, DKSH, und Zuellig; und Beratungshonorare von Abbott, Covance, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Pfizer und Kowa. TS erhielt Honorare für Beraterstätigkeit von Abbott, Ascensia, Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, MSD, Novo Nordisk, Roche und Sanofi sowie Referentenhonorare von Abbott, Ascensia, Astra Zeneca/Bristol-Myers Squibb, Bayer, Berlin Chemie, Biogen, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Roche und Sanofi. LAL hat Forschungsunterstützung von Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Lexicon, Novo Nordisk und Sanofi erhalten; war in Beratungsgremien für Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk und Sanofi tätig; und erhielt Referentenhonorare von Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Novo Nordisk, Sanofi und Servier. JFY hat Forschungsunterstützung von Sanofi, Novo Nordisk und Bayer erhalten; erhielt Referentenhonorare und Beratungshonorare von Merck, Astra Zeneca, Janssen, Eli Lilly, Sanofi, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Abbott, Medtronic, Dexcom und Bayer. HSB hat Forschungsunterstützung von Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Gilead Science, Iwona Pharmaceuticals America, Merck, Novo Nordisk, Sanofi und Tricida erhalten; und erhielt Referentenhonorare von Eli Lilly und Novo Nordisk. JS und MJT sind Mitarbeitende von Sanofi und halten möglicherweise Aktien und/oder Aktienoptionen von Sanofi. SBH hat Beratungen- und Vortragshonorare erhalten und war in Data Safety Monitoring- oder Beratungsgremien tätig für Abbott, Astra Zeneca, Bayer, Eli Lilly, HLS Therapeutics, Janssen, Novo Nordisk und Sanofi; er erhielt Forschungsunterstützung von Abbott, Applied Therapeutics, Astra Zeneca, Canadian Institutes for Health Research, Juvenile Diabetes Research Foundation, Novo Nordisk, Sanofi und The Lawson Foundation.

DANKSAGUNGEN

Die Autoren danken den Studienteilnehmern, Studienmitarbeitern und Prüfern für ihre Teilnahme. Diese Studie wurde von Sanofi unterstützt. Redaktionelle Unterstützung wurde von Judith Antoine-Bertrand und Melissa Mui von Ogilvy Health geleistet und von Sanofi finanziert.