

Rory J. McCrimmon¹, Robert Ritzel², Alice Cheng³, Vivian Fonseca⁴, Ricardo Choza-Romero⁵, Thamer Alessa⁶, Agustina Alvarez⁷, Elisabeth Souhami⁸, Pascaline Picard⁹, Julio Rosenstock¹⁰

¹Division of Systems Medicine, School of Medicine, University of Dundee, Dundee, UK; ²Städtisches Klinikum München GmbH, Klinikum Schwabing und Klinikum Bogenhausen, München, Deutschland; ³Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Kanada; ⁴School of Medicine, Tulane University, New Orleans, LA, USA; ⁵Centro Médico Ono Aguascalientes, Mexico City, Mexiko; ⁶Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Jaber Al-Ahmad Hospital, Kuwait; ⁷Sanofi, Buenos Aires, Argentinien; ⁸Sanofi, Paris, Frankreich; ⁹IVIDATA Life Sciences, Levallois-Perret, Frankreich; ¹⁰Dallas Diabetes Research Center at Medical City, Dallas, TX, USA



url.sanofi.de/DDG_2022

EINLEITUNG

- Optionen zur Intensivierung einer BOT bei Patienten mit suboptimal eingestelltem Typ-2-Diabetes umfassen die Zugabe prandialer Insulins oder eines GLP-1-RA oder die Umstellung auf ein Mischinsulin oder auf eine Fixkombination aus Basalinsulin und GLP-1-RA^{1,2}
- Diese Optionen sind mit spezifischen unerwünschten Wirkungen wie erhöhter Gewichtszunahme (prandiales oder Mischinsulin)³, gastrointestinalen Nebenwirkungen (GLP-1-RA)⁴ und mehrfachen Injektionen täglich (alle außer Fixkombinationen)⁵ verbunden
- SoliMix (EudraCT 2017-003370-13) ist die erste randomisierte Vergleichsstudie, in der direkt eine Fixkombination (iGlarLixi, Insulin glargin 100 E/ml und Lixisenatid) mit einem Mischinsulinanalogon (BIAsp 30) bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes verglichen wurde, die suboptimal auf ein Basalinsulin plus 1-2 OAD (BOT) eingestellt waren⁶
- Zusammengefasst bot iGlarLixi signifikant bessere Blutzuckerkontrolle mit Gewichtsvorteil und weniger Hypoglykämien versus BIAsp 30⁷

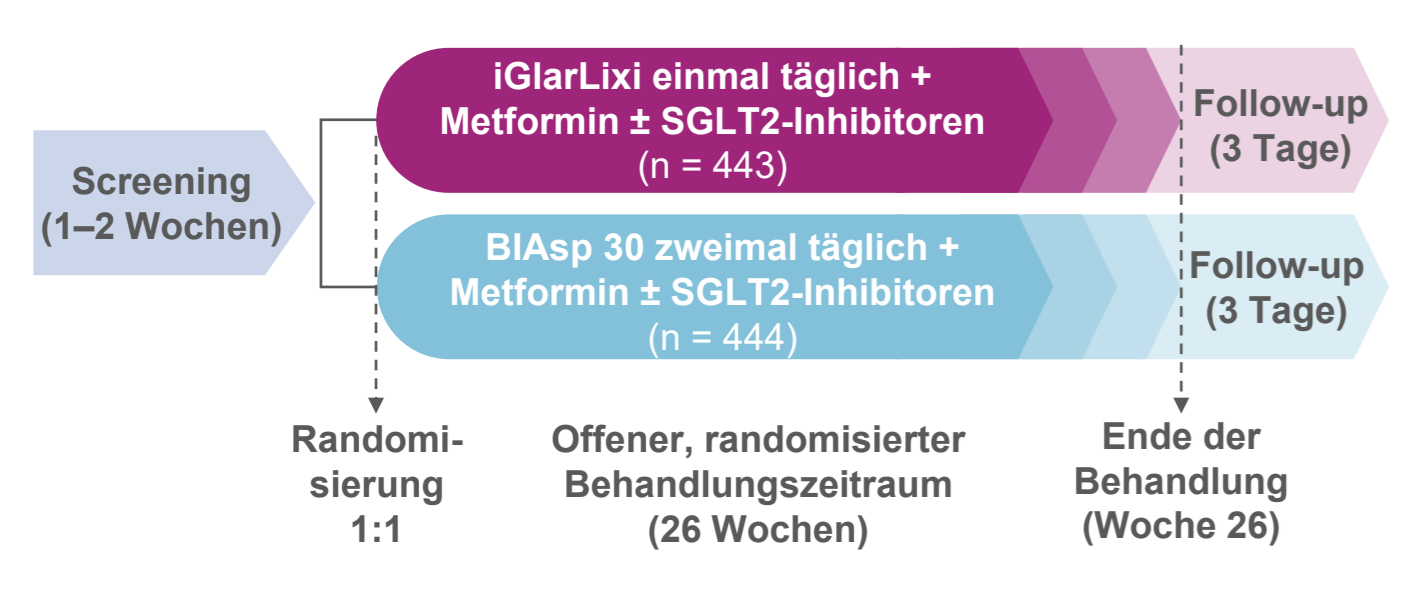
ZIELSETZUNG

Beurteilung der Inzidenz und Raten nächtlicher Hypoglykämien mit iGlarLixi versus BIAsp 30 während des 26-wöchigen SoliMix-Studienzeitraums

METHODEN

- SoliMix ist eine multizentrische, offene, 1:1 randomisierte, 26-wöchige Phase-3b-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von iGlarLixi versus BIAsp 30 bei 887 Erwachsenen mit unter einer BOT suboptimal eingestelltem Typ-2-Diabetes (HbA_{1c} 7,5–10,0 %), die auf Ziel-NPG-Werte zwischen 4,4–6,1 mmol/l (80–110 mg/dl) titriert wurden⁶
- Einschlusskriterien:
 - Typ-2-Diabetes für > 1 Jahr
 - ≥ 18 Jahre alt
 - Basalinsulin + OAD (Metformin ± SGLT2-Inhibitoren) für ≥ 3 Monate
 - HbA_{1c} ≥ 7,5 bis ≤ 10,0 %
 - BMI ≥ 20 bis < 40 kg/m²

Abbildung 1: Studiendesign



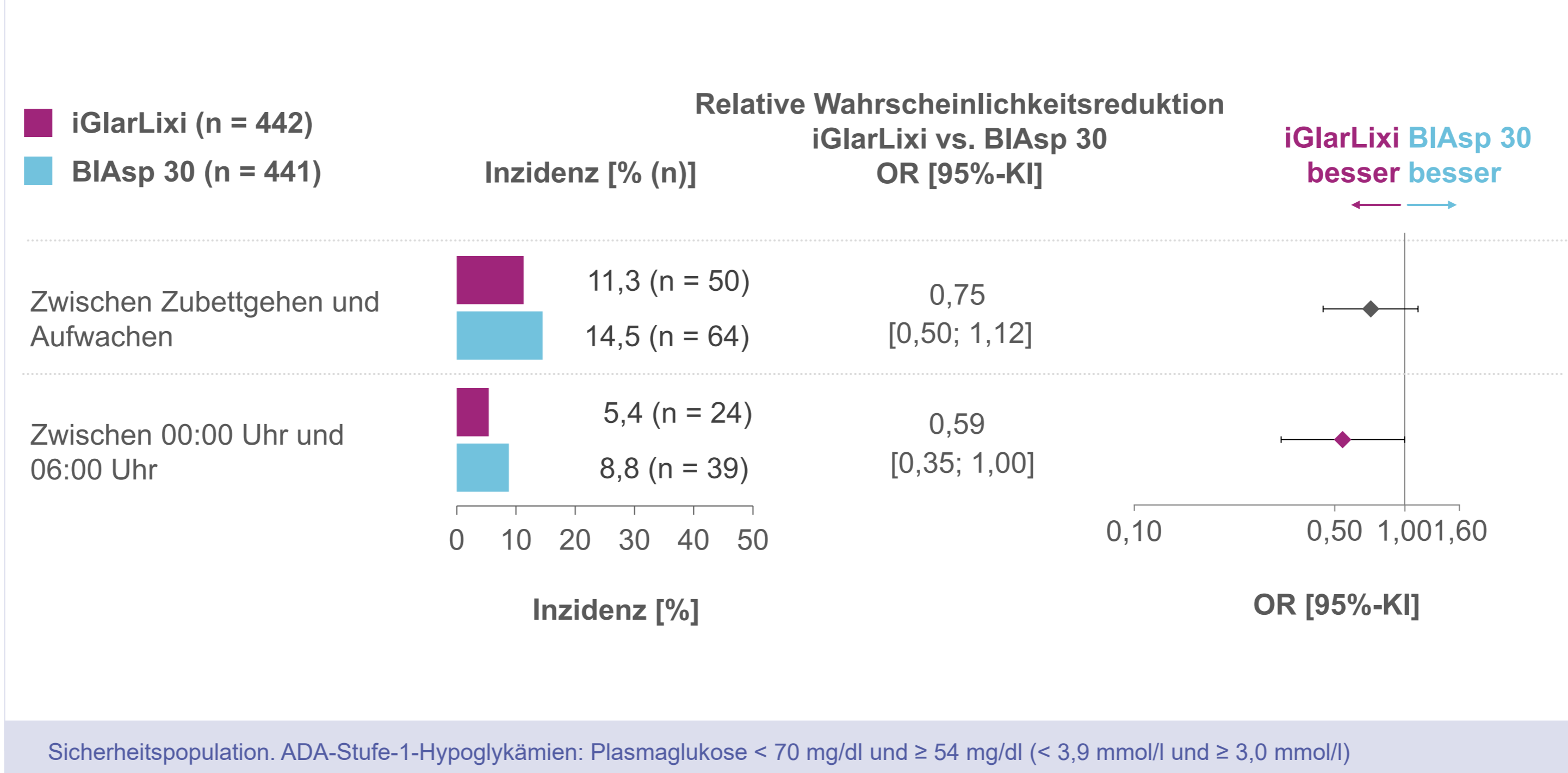
SoliMix – Endpunkte der Post-hoc-Analysen

- **Zeitintervalle für nächtliche Hypoglykämien**
Für die SoliMix-Studie wurden zwei Zeitintervalle für nächtliche Hypoglykämien verwendet:
 - Zwischen Zubettgehen und Aufwachen (repräsentativer für die klinische Praxis)
 - Zwischen 00:00 Uhr und 06:00 Uhr (wird häufig in RCTs verwendet, da Störfaktoren reduziert werden)
- **Hypoglykämie-Endpunkte⁸**
 - ADA-Stufe-1-Hypoglykämien (PG < 70 und ≥ 54 mg/dl [$< 3,9$ und $\geq 3,0$ mmol/l])
 - ADA-Stufe-2-Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl [$< 3,0$ mmol/l])
 - ADA-Stufe-3-Hypoglykämien (schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern)

ERGEBNISSE

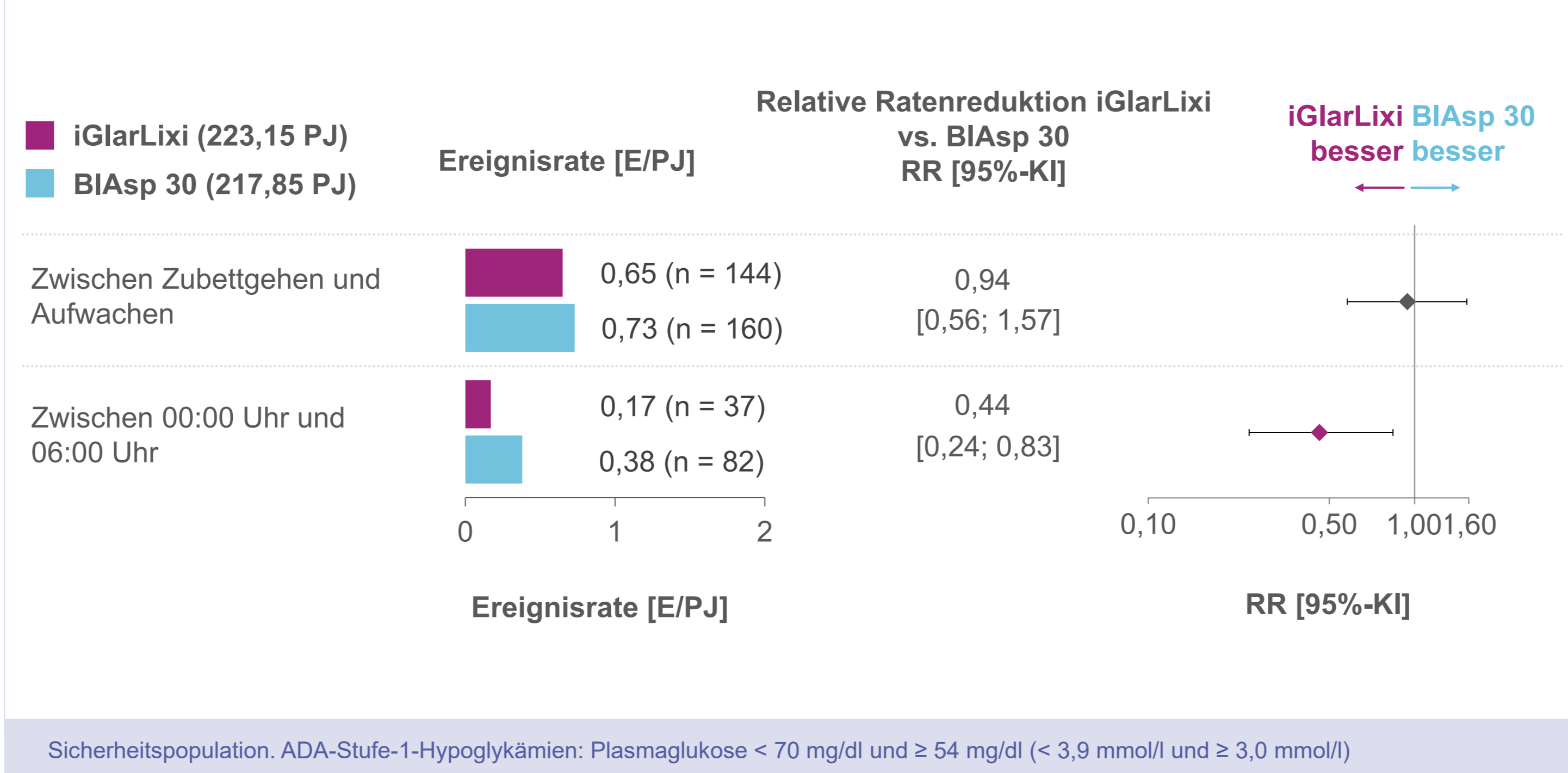
- **ADA-Stufe-1-Hypoglykämien**
 - Die Inzidenz von ADA-Stufe-1-Hypoglykämien war mit iGlarLixi versus BIAsp 30 niedriger zwischen 00:00 Uhr und 06:00 Uhr und ähnlich zwischen Zubettgehen und Aufwachen (**Abbildung 2**)

Abbildung 2: ADA-Stufe-1-Hypoglykämien – Inzidenz



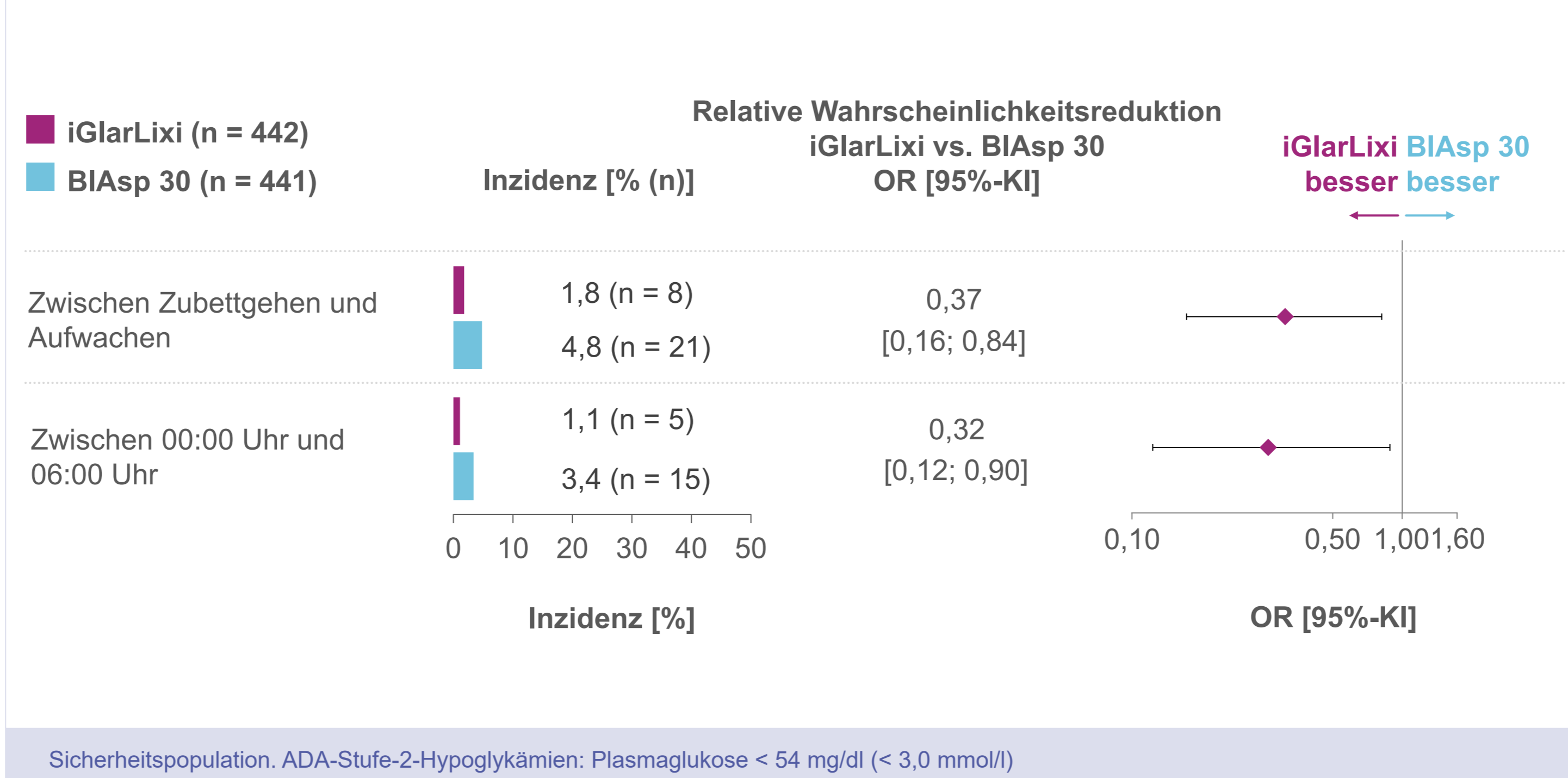
Sicherheitspopulation. ADA-Stufe-1-Hypoglykämien: Plasmaglukose < 70 mg/dl und ≥ 54 mg/dl ($< 3,9$ mmol/l und $\geq 3,0$ mmol/l)

Abbildung 3: ADA-Stufe-1-Hypoglykämien – Ereignisraten



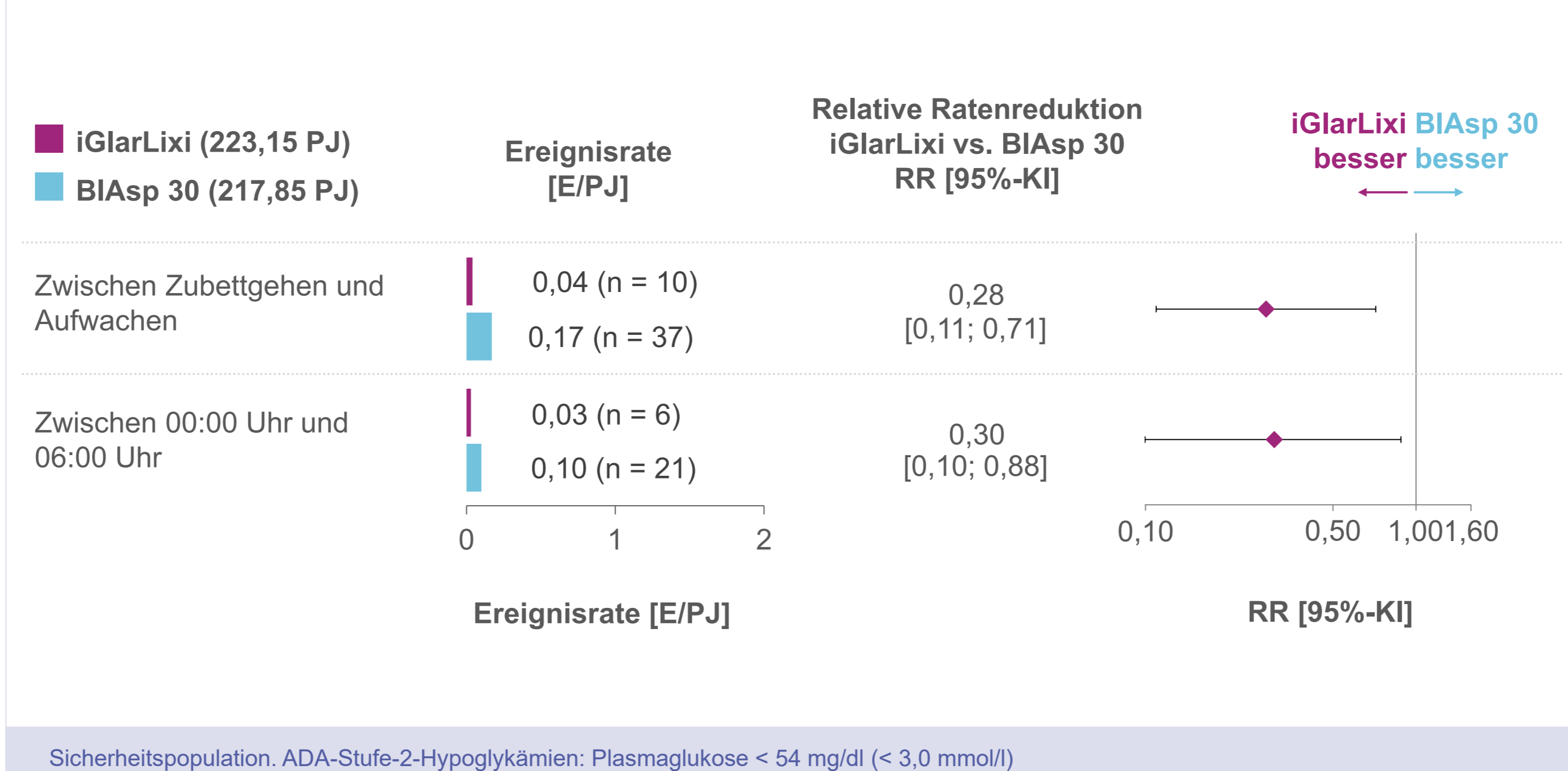
Sicherheitspopulation. ADA-Stufe-1-Hypoglykämien: Plasmaglukose < 70 mg/dl und ≥ 54 mg/dl ($< 3,9$ mmol/l und $\geq 3,0$ mmol/l)

Abbildung 4: ADA-Stufe-2-Hypoglykämien – Inzidenz



Sicherheitspopulation. ADA-Stufe-2-Hypoglykämien: Plasmaglukose < 54 mg/dl ($< 3,0$ mmol/l)

Abbildung 5: ADA-Stufe-2-Hypoglykämien – Ereignisraten



Sicherheitspopulation. ADA-Stufe-2-Hypoglykämien: Plasmaglukose < 54 mg/dl ($< 3,0$ mmol/l)

ERGEBNISSE (fortgesetzt)

- **ADA-Stufe-1-Hypoglykämien (fortgesetzt)**
 - Die Ereignisraten von ADA-Stufe-1-Hypoglykämien waren mit iGlarLixi versus BIAsp 30 niedriger zwischen 00:00 Uhr und 06:00 Uhr und ähnlich zwischen Zubettgehen und Aufwachen (**Abbildung 3**)
- **ADA-Stufe-2-Hypoglykämien**
 - Die Inzidenz von ADA-Stufe-2-Hypoglykämien war mit iGlarLixi versus BIAsp 30 für beide Zeitintervalle nächtlicher Hypoglykämien niedriger (**Abbildung 4**)
 - Die Ereignisraten von ADA-Stufe-2-Hypoglykämien waren mit iGlarLixi versus BIAsp 30 für beide Zeitintervalle nächtlicher Hypoglykämien niedriger (**Abbildung 5**)
- **ADA-Stufe-3-Hypoglykämien**
 - Für iGlarLixi oder BIAsp 30 wurden für beide Zeitintervalle keine schweren nächtlichen Hypoglykämien (ADA-Stufe 3) berichtet

DISKUSSION

- SoliMix ist die erste RCT zum direkten Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit einer Fixkombination (iGlarLixi) mit einem Mischinsulinanalogon (BIAsp 30) bei Patienten mit T2D, deren Blutzucker mit einer BOT suboptimal eingestellt ist⁶
- Die Blutzuckerkontrolle war mit iGlarLixi besser, mit weniger Hypoglykämien und Gewichtsvorteil⁷
- Inzidenz und Raten von nächtlichen Hypoglykämien der ADA-Stufen 1 und 2 waren mit iGlarLixi versus BIAsp 30 zwischen 00:00 Uhr und 06:00 Uhr niedriger
- Eine Verringerung von ADA-Stufe-2-Hypoglykämien wurde auch in dem für die klinische Praxis repräsentativeren Zeitfenster zwischen Zubettgehen und Aufwachen beobachtet
- Inzidenz und Ereignisraten von ADA-Stufe-2-Hypoglykämien, die ernst zu nehmende Hypoglykämien indizieren, waren unter beiden Behandlungen niedrig, wie es häufig bei RCTs von insulinbasierten Therapien beobachtet wird

SCHLUSSFOLGERUNG

iGlarLixi ermöglichte bessere Blutzuckerkontrolle⁷ mit geringerem Risiko für nächtliche Hypoglykämien versus BIAsp 30 bei der Therapieintensivierung von Patienten mit T2D, die zuvor suboptimal mit einer BOT mit Basalinsulin plus 1-2 OAD eingestellt waren

ABKÜRZUNGEN

ADA: American Diabetes Association, Amerikanische Diabetes Gesellschaft; BMI: Body-Mass-Index; BIAsp 30: biphasisches Insulin aspart 30 (30 % Insulin aspart und 70 % Insulin-aspart-Protamin); BOT: basalunterstützte orale Therapie; E: Einheit/en; E/PJ: Ereignis/se pro Patient/enjahr; GLP-1-RA: Glukagon-ähnlicher Peptid-1-Rezeptorantagonist; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; iGlarLixi: Fixkombination aus Insulin glargin 100 E/ml und Lixisenatid; KI: Konfidenzintervall; NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: orale/s Antidiabetikum/-a; OR: Odds Ratio, Chancenverhältnis; PG: Plasmaglukose; PJ: Patient/enjahr; RCT: randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie; RR: Rate Ratio, Ratenverhältnis; SGLT2: Natrium-Glukose-Co-Transporter-2; T2D: Typ-2-Diabetes.

LITERATUR

1. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl. 1): S111–24;
2. Davies M *et al.* *Diabetologia* 2018; 61: 2461–98; 3. Holman R *et al.* *NEJM* 2009; 361: 1736–47; 4. Levin P *et al.* *Diabetes Metab Syndr Obes: Targets Ther* 2017; 10: 123–39; 5. Lin J *et al.* *Clinicoecon Outcomes Res* 2016; 9: 19–29; 6. McCrimmon RJ *et al.* *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1221–31; 7. Rosenstock J *et al.* *Diabetes Care* 2021; 44: 2361–70; 8. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl. 1): S73–84

OFFENLEGUNGEN

RJMC war als Berater und Vortragender für Sanofi und Novo Nordisk tätig und erhielt Forschungsunterstützung von Astra Zeneca. RR war als Berater tätig bei Astra Zeneca, Novo Nordisk und Sanofi und erhielt Honorare für Referententätigkeit von Astra Zeneca, Eli Lilly, Merck Sharp Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Pfizer und Sanofi. AC war in Beratergremien für Abbott, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, HLS Therapeutics, Janssen, Medtronic, Merck, MSD, Novo Nordisk und Sanofi, sie erhielt Forschungsunterstützung von Applied Therapeutics und The Medicines Company und Honorare für Vorträge von Abbott, Astra Zeneca, Bausch Health, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, HLS Therapeutics, Janssen, Medtronic, Merck, Novartis, Novo Nordisk und Sanofi. VF erhielt Honorare für Beraterentätigkeit von Abbott, Asahi Kasei Corporation, Bayer, Boehringer Ingelheim, Intarcia, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis und hält Aktien/ Anteile von Amgen, Bravo4health und Mellitus Health. RCR Keine. TA war Mitglied in Beratergremien von Astra Zeneca, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, erhielt Forschungsunterstützung von Servier und erhielt Referentenhonorare von Astra Zeneca, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis und Servier. AA und ES sind Mitarbeiterinnen von Sanofi und können Aktien und/oder Aktienoptionen von Sanofi halten. AB war Mitarbeiter von Sanofi und hält Aktien und/oder Anteile von Novo Nordisk A/S. PP ist eine von Sanofi unter Vertrag genommene Mitarbeiterin von IVIDATA, Levallois-Perret, Frankreich. JR war in Beratungsgremien für Applied Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Intarcia, Janssen, Novo Nordisk, Oramed, Sanofi und Zealand tätig, er erhielt Honorare für Beraterentätigkeit von Applied Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Intarcia, Novo Nordisk, Oramed und Sanofi, und erhielt Forschungsunterstützung von Applied Therapeutics, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Genentech, Glaxo Smith Kline, Intarcia, Janssen, Lexicon, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Oramed, Pfizer und Sanofi.

DANKSAGUNGEN

Die Autoren danken den Studienteilnehmern, Studienmitarbeitern und Prüfern für ihre Teilnahme. Wir danken Anders Boss, MD (bei Sanofi zum Zeitpunkt der Studie und der Entwicklung des Abstracts beschäftigt), für seine Rolle bei der Entwicklung des Abstracts. Diese Studie wurde von Sanofi, Paris, Frankreich, unterstützt. Redaktionelle Unterstützung wurde von Cam Hubert und Tamsin Brown von Fishawack Communications Ltd., Teil von Fishawack Health, geleistet und von Sanofi finanziert.