



## EINLEITUNG

- Diabetes ist eine häufige, fortschreitende Erkrankung, von der schätzungsweise 58 Millionen Menschen in Europa betroffen sind und die jährlich Kosten in Höhe von 145 Milliarden Euro verursacht<sup>1</sup>
- Es gibt vier Intensivierungsoptionen für die basal-unterstützte orale Therapie (BOT) bei suboptimal eingestellten Typ-2-Diabetespatienten, einschließlich der Umstellung auf ein Mischinsulin oder der Umstellung auf eine Fixkombination aus Basalinsulin und GLP-1-RA<sup>2,3</sup>
- SoliMix (EudraCT 2017-003370-13) ist die erste Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit einer Fixkombination aus Basalinsulin und GLP-1-RA (iGlarLixi) direkt mit einem Mischinsulinanalogon (BIAsp 30) verglichen wurde bei Typ-2-Diabetespatienten, deren Therapie von Basalinsulin plus OAD (BOT) intensiviert wurde<sup>4</sup>
- Zusammengefasst zeigten die Ergebnisse der SoliMix-Studie, dass iGlarLixi verglichen mit BIAsp 30 zu einer besseren Blutzuckerkontrolle mit Gewichts-vorteil und weniger Hypoglykämien führte<sup>5</sup>

## ZIELSETZUNG

Untersuchung der SoliMix-Studienendpunkte für Studienteilnehmer in europäischen Ländern

## 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 T2D (HbA<sub>1c</sub> 7,5–10,0 %) <sup>4</sup>

In der vorliegenden Subanalyse wurden die folgenden Endpunkte für Teilnehmer in Europa untersucht

### Primäre Wirksamkeitsendpunkte

- Nichtunterlegenheit von iGlarLixi versus BIAsp 30 bei der **HbA<sub>1c</sub>-Senkung** vom Ausgangswert bis Woche 26 (Nichtunterlegenheitsgrenze 0,3 %) ODER
- Überlegenheit von iGlarLixi versus BIAsp 30 bei der **Körpergewichtsänderung** vom Ausgangswert bis Woche 26

### Sekundäre Wirksamkeits-Hauptendpunkte

- Überlegenheit von iGlarLixi versus BIAsp 30 bei der
  - Patientenzahl, die das HbA<sub>1c</sub>-Ziel < 7 % erreichte ohne Gewichtszunahme in Woche 26
  - Patientenzahl, die das HbA<sub>1c</sub>-Ziel < 7 % erreichte ohne Gewichtszunahme in Woche 26 und ohne Hypoglykämien (< 70 mg/dl [ $\leq$  3,9 mmol/l]) während des Behandlungszeitraums
  - HbA<sub>1c</sub>-Senkung vom Ausgangswert bis Woche 26

### Explorative sekundäre Wirksamkeitsendpunkte

- Patientenzahl, die das HbA<sub>1c</sub>-Ziel < 7 % erreichte
- Änderung der täglichen Insulin-Gesamtdosis

### Sicherheitsendpunkte

- UE: behandlungsbedingt, schwerwiegend, zum Behandlungsabbruch führend, zum Tod führend
- ADA-Stufe-1-, -Stufe-2- und -Stufe-3-Hypoglykämien<sup>6</sup>

ADA-Stufe-1-Hypoglykämie: < 70 und  $\geq$  54 mg/dl (< 3,9 und  $\geq$  3,0 mmol/l);  
ADA-Stufe-2-Hypoglykämie: < 54 mg/dl (< 3,0 mmol/l);  
ADA-Stufe-3-Hypoglykämie: schwere Hypoglykämie, die Fremdhilfe erfordert

## ERGEBNISSE

- 382 Personen aus 9 Ländern in Europa wurden randomisiert
  - Österreich (n = 5)
  - Bulgarien (n = 51)
  - Tschechische Republik (n = 90)
  - Griechenland (n = 22)
  - Nordmazedonien (n = 40)
  - Rumänien (n = 30)
  - Serbien (n = 78)
  - Spanien (n = 36)
  - Schweden (n = 30)

- Es gab keine wesentlichen Unterschiede in den Ausgangscharakteristika zwischen der iGlarLixi- und der BIAsp 30-Gruppe bei den Teilnehmern in Europa (**Tabelle 1**)

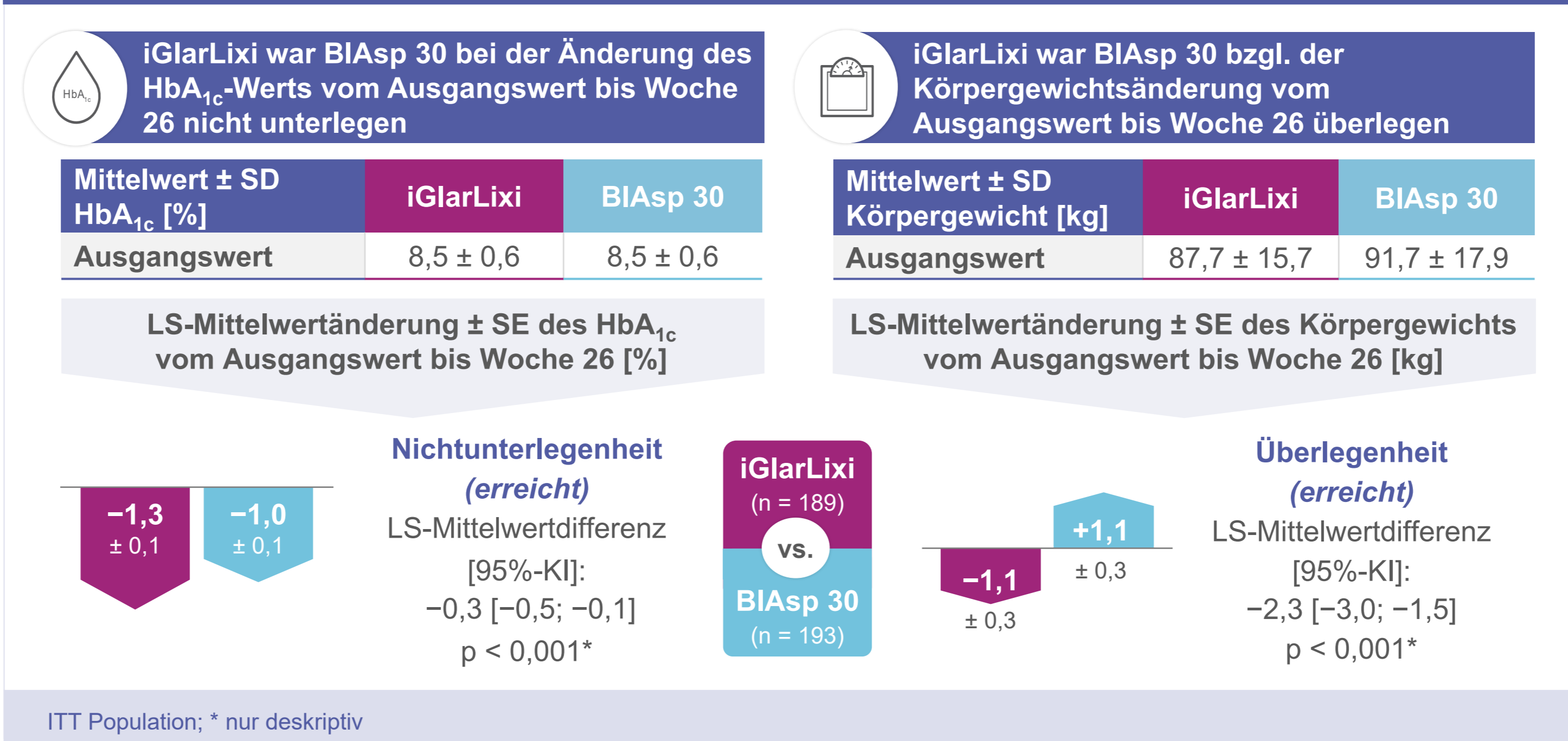
- Nachfolgende Tests zeigten – in Übereinstimmung mit den Gesamtergebnissen –, dass die HbA<sub>1c</sub>-Senkung mit iGlarLixi derjenigen mit BIAsp 30 überlegen war ( $p = 0,006$ , nur deskriptiv; sekundärer Hauptendpunkt der Gesamtauswertung) (**Abbildung 1**)

**Tabelle 1: Wesentliche Ausgangscharakteristika**

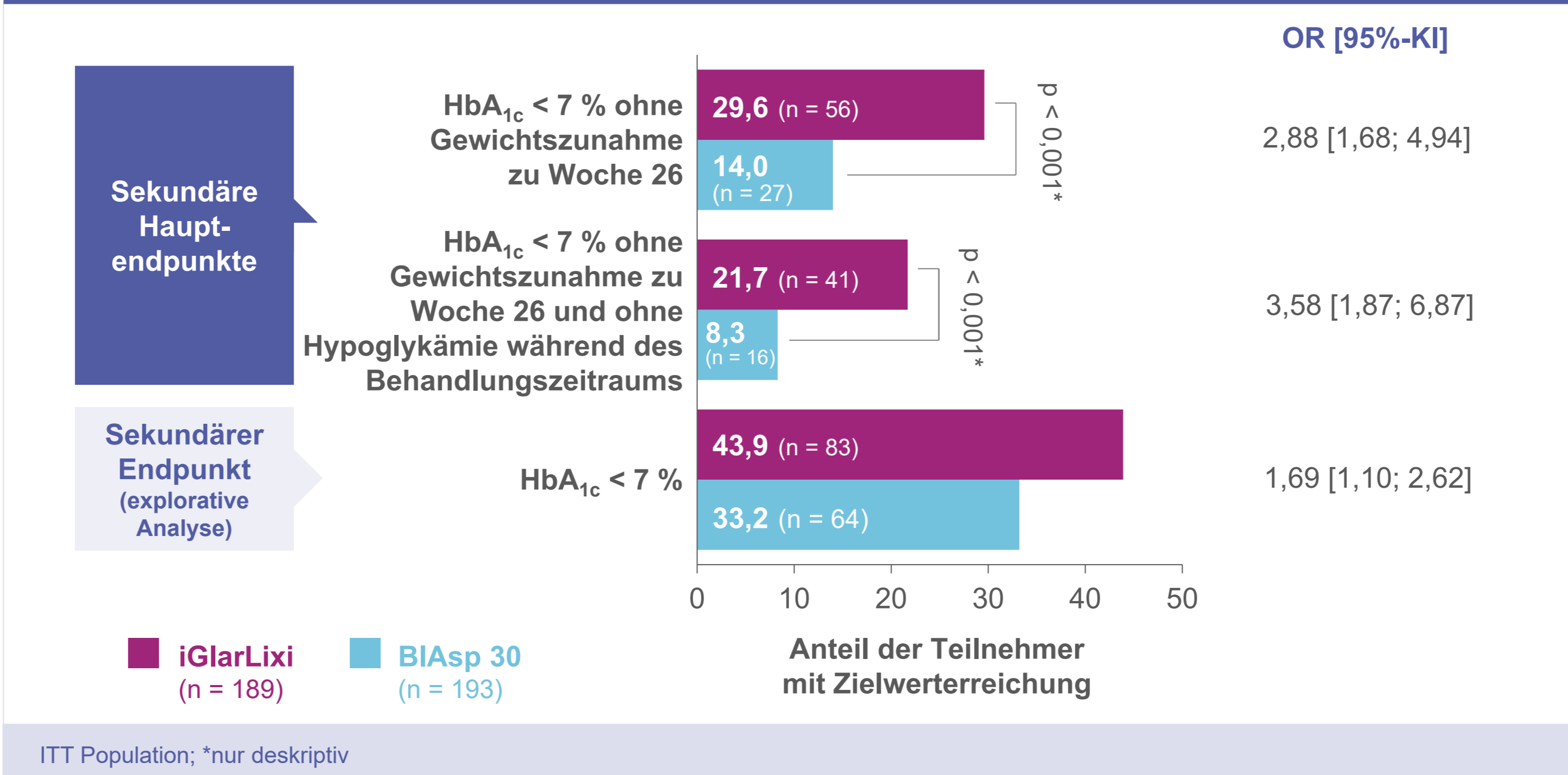
Merkmal	Alter [Jahre]	Geschlecht [% weiblich]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Dauer des T2D [Jahre]	HbA <sub>1c</sub> [%]	Durchschnittl. tägl. Basalinsulindosis [E/kg]
iGlarLixi (n = 189)	62,8 ± 9,2	52,4	31,2 ± 4,5	13,6 ± 7,0	8,5 ± 0,6	0,39 ± 0,12
BIAsp 30 (n = 193)	61,8 ± 9,2	48,2	32,2 ± 4,7	12,1 ± 6,3	8,5 ± 0,6	0,39 ± 0,12

Randomisierte Population; Daten sind als Mittelwert ± SD oder % angegeben

**Abbildung 1: Primäre Wirksamkeits-Endpunkte**



**Abbildung 2: Sekundäre Haupt- und sekundäre explorative Wirksamkeitsendpunkte**

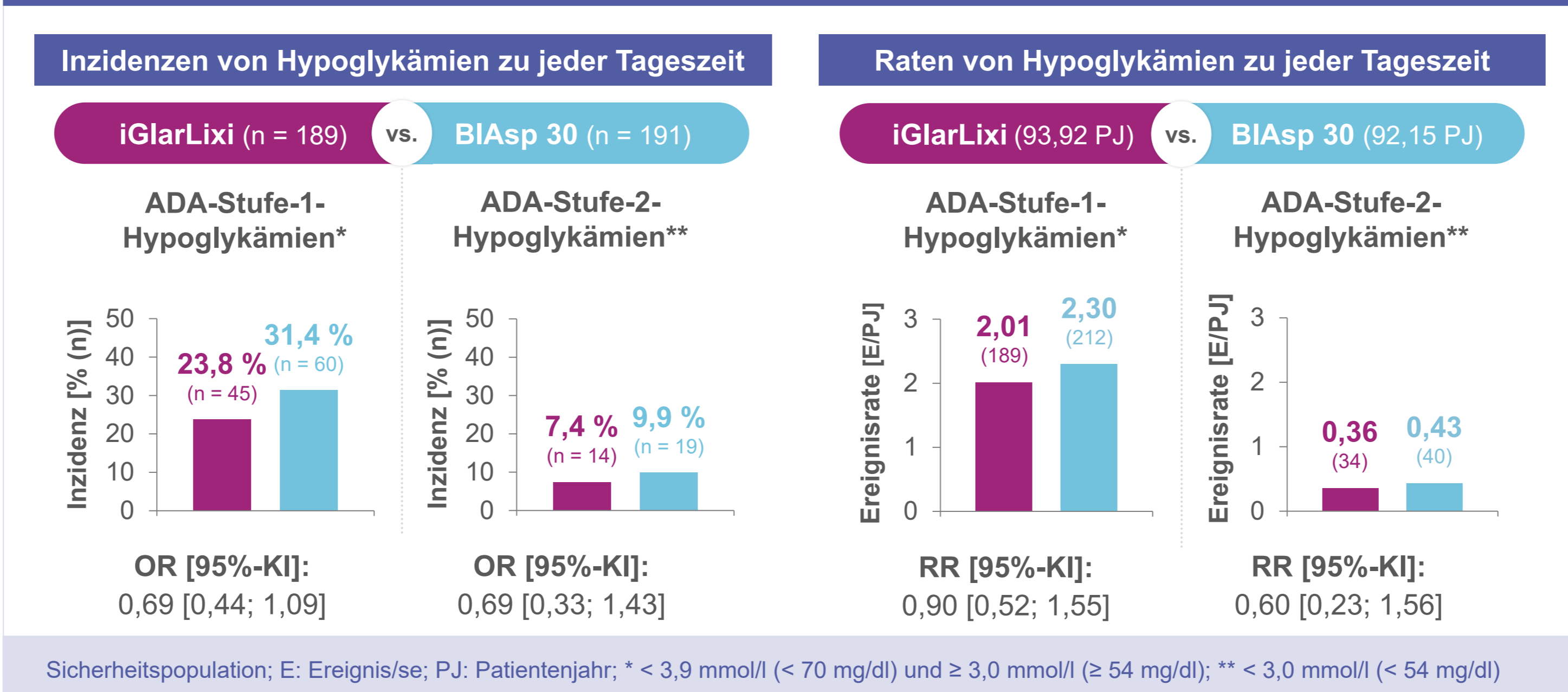


**Tabelle 2: Tägliche Insulin-Gesamtdosis**

Tägliche Insulin-Gesamtdosis [E]	iGlarLixi (n = 189)	BIAsp 30 (n = 193)
Ausgangswert [Mittelwert ± SD]	26,2 ± 6,2	33,6 ± 11,0
LS-Mittelwertänderung ± SE vom Ausgangswert bis Woche 26	+8,1 ± 2,0	+24,2 ± 1,7
LS-Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert	-16,2 [-20,2; -12,1]; < 0,001*	

ITT Population; E: Einheit/en; \*nur deskriptiv

**Abbildung 3: Hypoglykämien**



**Tabelle 3: Nebenwirkungen über den 26-Wochen-Zeitraum**

Sicherheitspopulation [n (%)]	iGlarLixi (n = 189)	BIAsp 30 (n = 191)	Sicherheitspopulation [n (%)]	iGlarLixi (n = 189)	BIAsp 30 (n = 191)
Jedes TBUE	63 (33,3)	48 (25,1)	Gastrointestinale UE	17 (9,0)	1 (0,5)
Jede SUE	6 (3,2)	6 (3,1)	Übelkeit	13 (6,9)	0
Jedes UE, das zu Behandlungsabbruch führte	2 (1,1)	1 (0,5)	Erbrechen	1 (0,5)	0
Jedes UE, das zum Tod führte	0	1 (0,5)	Diarrhöe	0	1 (0,5)

Sicherheitspopulation

## ERGEBNISSE (fortgesetzt)

- In Übereinstimmung mit den Ergebnissen zur Gesamtpopulation wurden beide primären Endpunkte erreicht, ebenso die Überlegenheit bei der HbA<sub>1c</sub>-Senkung von iGlarLixi versus BIAsp 30 gezeigt (**Abbildung 1**)
- Die zusammengesetzten Endpunkte und die Zielwerte wurden mit iGlarLixi besser erreicht versus BIAsp 30, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen zur Gesamtpopulation der Studie (**Abbildung 2**)
- Nach 26 Wochen war der Anstieg des LS-Mittelwerts der täglichen Insulin-Gesamtdosis in der iGlarLixi-Gruppe geringer als in der BIAsp 30-Gruppe (**Tabelle 2**)
- Inzidenzen und Raten von Hypoglykämien waren mit iGlarLixi numerisch niedriger als mit BIAsp 30 (**Abbildung 3**)
- Nur eine (0,01 E/PJ) schwere Hypoglykämie (ADA-Stufe 3) wurde mit BIAsp 30 berichtet
- Die am häufigsten gemeldeten UE waren Übelkeit bei iGlarLixi (6,9 % vs. 0 % bei BIAsp 30) und Nasopharyngitis bei BIAsp 30 (4,2 % vs. 4,2 % bei iGlarLixi), in Übereinstimmung mit den Ergebnissen zur gesamten Studienpopulation (**Tabelle 3**)
- In der BIAsp 30-Gruppe gab es ein tödliches UE, das als nicht mit der Studienbehandlung zusammenhängend eingestuft wurde (**Tabelle 3**)

## DISKUSSION

- Mischinsuline werden in einigen europäischen Ländern häufig verwendet<sup>7,8</sup>, trotz eines erhöhten Hypoglykämierisikos<sup>9</sup>
  - Fixkombinationen aus Basalinsulin und GLP-1-RA bieten eine alternative Therapieintensivierungsoption für Typ-2-Diabetespatienten, die mit einer BOT nicht ausreichend kontrolliert sind
- In Übereinstimmung mit den Gesamtergebnissen der Studie<sup>5</sup> zeigt iGlarLixi eine bessere glykämische Kontrolle mit Gewichtsvorteilen und numerisch weniger Hypoglykämien verglichen mit BIAsp 30 bei Teilnehmenden in Europa mit unter einer BOT suboptimal eingestelltem Typ-2-Diabetes
- Die bei Teilnehmenden in Europa beobachtete bessere Wirksamkeit von iGlarLixi versus BIAsp 30 wurde mit einer geringeren Insulindosis erreicht

## SCHLUSSFOLGERUNG

Ähnlich zur gesamten SoliMix-Kohorte ist bei Typ-2-Diabetespatienten in Europa, die ihr HbA<sub>1c</sub>-Ziel mit einer BOT nicht erreichen, einmal täglich iGlarLixi eine vorteilhaftere Alternative zu zweimal täglich BIAsp 30, die bessere Blutzuckerkontrolle, einen Gewichtsvorteil und numerisch weniger Hypoglykämien bietet

### ABKÜRZUNGEN

ADA: American Diabetes Association; BMI: Body-Mass-Index; BIAsp 30: biphasisches Insulin aspart 30 (30 % Insulin aspart und 70 % Insulin-aspart-Protamin); BOT: basal-unterstützte orale Therapie; E: Ereignis/se; E: Einheit/en; E/PJ: Ereignisse pro Patient\*enjahr; GLP-1-RA: Glukagon-ähnlicher Peptid-1-Rezeptoragonist; HbA<sub>1c</sub>: glykisiertes Hämoglobin A<sub>1c</sub>; iGlarLixi: Fixkombination aus Insulin glargin 100 E/ml und Lixisenatid; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square, nach der Methode der kleinsten Quadrate; OAD: orale/ Antidiabetikum/-a; OR: Odds Ratio, Chancenverhältnis; PJ: Patient\*enjahr; RR: Rate Ratio, Ratenverhältnis; SD: Standard deviation, Standardabweichung; SE: Standard error, Standardfehler; SUE: schwerwiegende/ unerwünschte/ Ereignis/se; T2D: Typ-2-Diabetes; TBUE: Therapie-bedingte/ unerwünschte/ Ereignis/se; UE: unerwünschte/ Ereignis/se.

### LITERATUR

1 IDF Europe. Integrating diabetes evidence into practice: Challenges and opportunities to bridge the gaps 2017; 2 American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl. 1): S111–24; 3 Davies M et al. *Diabetologia* 2018; 61: 2461–98; 4 McCrimmon R et al. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1221–31; 5 Rosenstock J et al. *Diabetes Care* 2021; 44: 2361–70; 6 American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl. 1): S73–84; 7 Polinski JM et al. *BMC Endocrine Disorders* 2015; 15: 46; 8 Aschner P et al. *Diabetologia* 2020; 63: 711–21; 9 Meece J. *Diabetes Ther* 2018; 9: 877–90

### OFFENLEGUNGEN

AC war in Beratergremien für Abbott, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, HLS Therapeutics, Janssen, Medtronic, Merck, Merck Sharp Dohme (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. RJMC war als Berater und Vortragender für Sanofi und Novo Nordisk tätig und erhielt Forschungsunterstützung von Astra Zeneca. VF erhielt Honorare für Beraterfähigkeit von Abbott, Asahi Kasei Corporation, Bayer, Boehringer Ingelheim, Intarcia, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis und hält Aktien/ Anteile von Amgen, BravoHealth und Mellitus Health. CT Keine. MH war in Beratergremien von Astra Zeneca, Eli Lilly und Novo Nordisk und erhielt Honorare für Beratertätigkeit von Sanofi. JS erhielt Honorare für Vorträge und/oder Beraterfähigkeit und/oder Forschungstätigkeit von Apitope, Astra Zeneca, Bayer, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb (BMS), Eli Lilly, G-Dynamics, Glaxo Smith Kline (GSK), Intarcia, Ipsen, Janssen, LifeScan, Medscape, Merck Sharp Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Omniamed, Pfizer, Roche, Sanofi, Servier, Takeda und Ypsomed. AA, ES und MB sind Mitarbeiterinnen von Sanofi und können Aktien und/oder Aktienoptionen von Sanofi halten. PP ist eine von Sanofi unter Vertrag genommene Mitarbeiterin von VIDATA. Levallois-Perret, Frankreich. JR war in Beratergremien für Applied Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Intarcia, Janssen, Novo Nordisk, Oramed, Sanofi und Zealand tätig, er erhielt Honorare für Beraterfähigkeit 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 Prüfräten für ihre Teilnahme. Diese Studie wurde von Sanofi, Paris, Frankreich, unterstützt. Redaktionelle Unterstützung wurde von Tamsin Brown und Jo Bentley von Fishawack Communications Ltd., Teil von Fishawack Health, geleistet und von Sanofi finanziert.