

Julio Rosenstock¹, Jochen Seufert², Rifat Emral³, Leobardo Sauque-Reyna⁴, Viswanathan Mohan⁵, Carlos Trescol⁶, Saud Al Sifri⁷, Nebojsa Lalic⁸, Agustina Alvarez⁹, Pascaline Picard¹⁰, Nacima Demil¹¹, Mireille Bonnemare¹², Rory J. McCrimmon¹³, im Namen der Prüferärzte der SoliMix-Studie

¹Dallas Diabetes Research Center at Medical City, Dallas, TX, USA; ²Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Freiburg, Deutschland; ³Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey; ⁴Instituto de Diabetes Obesidad y Nutrición S.C. Cuernavaca, Morelos, Mexico; ⁵IDF Centre of Excellence in Diabetes Care & ICMR Centre for Advanced Research on Diabetes, Chennai, India; ⁶Hospital Universitario de La Ribera, Alzira, Spain; ⁷Al Hada Military Hospital, Taif, Saudi Arabia; ⁸Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; ⁹Sanofi, Buenos Aires, Argentina; ¹⁰IVIDA Life Sciences, Levallois-Perret, France; ¹¹Sanofi, Chilly-Mazarin, France; ¹²Sanofi, Paris, France; ¹³University of Dundee, Dundee, UK



url.sanofi.de/DDG_2022

EINLEITUNG

- Bei mit basalunterstützter oraler Therapie (BOT) schlecht eingestelltem Typ-2-Diabetes gibt es vier Therapieintensivierungsoptionen^{1,2}
 - Hinzufügen eines GLP-1-RA
 - Hinzufügen von prandialem Insulin
 - Umstellung auf Mischinsulin
 - Umstellung auf eine Fixkombination aus Basalinsulin und GLP-1-RA
- In einigen Regionen der Welt werden Mischinsuline nach wie vor häufig verwendet, trotz erhöhten Risikos für Hypoglykämien und Gewichtszunahme gegenüber optimierter Basalinsulin-Therapie³⁻⁷
- iGlarLixi ist eine einmal täglich verabreichte titrierbare Fixkombination aus Insulin glargin 100 E/ml (iGlar) und Lixisenatid (Lixi)
- Bisher gab es noch keine RCT zum direkten Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer solchen Fixkombination mit einem Mischinsulin

ZIELSETZUNG

SoliMix ist die erste randomisierte direkte Vergleichsstudie, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Fixkombination (iGlarLixi) mit einem Mischinsulin-analogon (BIAsp 30) bei Erwachsenen mit T2D verglich, die suboptimal auf Basalinsulin plus 1-2 OAD (BOT) eingestellt waren⁸

METHODEN

- SoliMix (EudraCT 2017-003370-13) ist eine globale, multizentrische, offene, randomisierte, 26-wöchige Phase-3b-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von iGlarLixi vs. BIAsp 30 bei Erwachsenen mit T2D, suboptimal eingestellt auf Basalinsulin plus OAD (BOT)
- Einschlusskriterien
 - T2D 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
- Die Dosen von iGlarLixi und BIAsp 30 wurden wöchentlich auf Basis von Nüchtern- bzw. präprandialen SMPG-Werten auf einen Zielwert von 4,4–6,1 mmol/l (80–110 mg/dl) titriert
- Startdosis iGlarLixi
 - 20 E iGlar/10 µg Lixi, wenn die vorherige iGlar-Dosis < 30 E war [(10-40)-Pen]
 - 30 E iGlar/10 µg Lixi, wenn die vorherige iGlar-Dosis 30 E bis ≤ 50 E war [(30-60)-Pen]
- Startdosis BIAsp 30: 1:1 wie die vorherige Basalinsulindosis, aufgeteilt in zweimal tägliche Dosen

Abbildung 1: Studiendesign



Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte⁸

- Primäre Wirksamkeitsendpunkte***
 - Nichtunterlegenheit** von iGlarLixi versus BIAsp 30 bei der **HbA_{1c}-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 Wirksamkeitsendpunkte****
 - beim Erreichen des HbA_{1c}-Zielwerts < 7 % (< 53 mmol/mol) ohne Gewichtszunahme
 - beim Erreichen des HbA_{1c}-Zielwerts < 7 % (< 53 mmol/mol) ohne Gewichtszunahme zu Woche 26 und ohne Hypoglykämien (< 70 mg/dl [$< 3,9$ mmol/l]) während des Behandlungszeitraums
 - bei der HbA_{1c}-Senkung vom Ausgangswert
- Explorative sekundäre Wirksamkeitsendpunkte** Zu Woche 26
 - Anteil der Teilnehmer mit Erreichen des HbA_{1c}-Zielwerts < 7 % (< 53 mmol/mol)
 - Änderung der NPG vom Ausgangswert
 - Änderung der täglichen Insulin-Gesamtdosis vom Ausgangswert
- Sicherheitsendpunkte**
 - Hypoglykämien, einschließlich, aber nicht beschränkt auf ADA-Stufe-1- bis -Stufe-3-Hypoglykämien⁹
 - TBUE; SUE; UE, die zum Tod führten; UE, die zum Behandlungsabbruch führten

*Primäre und wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden auf Mehrfachtestung adjustiert; **Sekundäre Hauptendpunkte wurden in der angegebenen hierarchischen Reihenfolge getestet

Tabelle 1: Wesentliche Ausgangscharakteristika

Merkmal	Alter [Jahre]	Geschlecht [% weiblich]	BMI [kg/m ²]	Dauer des T2D [Jahre]	HbA _{1c} [%]	HbA _{1c} [mmol/mol]	Durchschnittl. tägl. Basalinsulindosis [E]*
Gesamt (n = 887)							
iGlarLixi (n = 443)	59,8 ± 10,3	49,4	29,7 ± 4,7	13,0 ± 7,1	8,6 ± 0,7	71 ± 7	33,8 ± 9,6
BIAsp 30 (n = 444)	59,8 ± 10,0	50,9	30,0 ± 5,1	13,0 ± 7,4	8,6 ± 0,7	70 ± 7	33,8 ± 9,9

Daten sind als Mittelwert ± SD oder % angegeben. *Innerhalb der letzten 3 Tage vor Randomisierung

Abbildung 2: Primäre Wirksamkeitsendpunkte

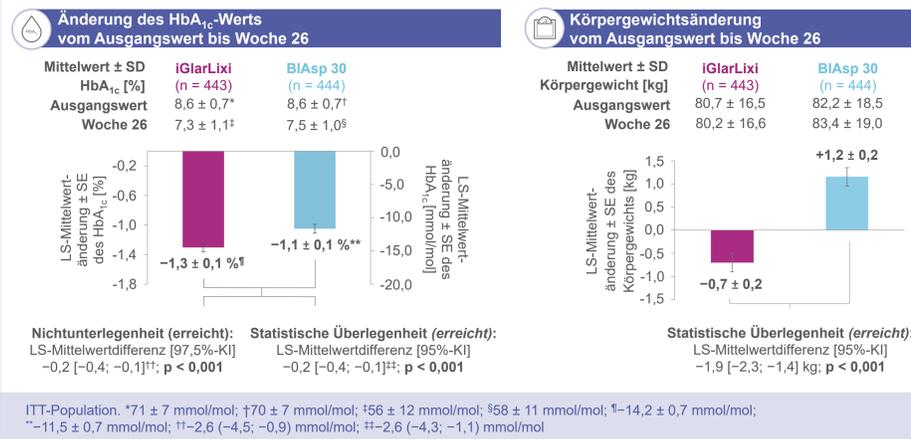


Abbildung 3: Sekundäre Haupt- und explorative sekundäre Endpunkte

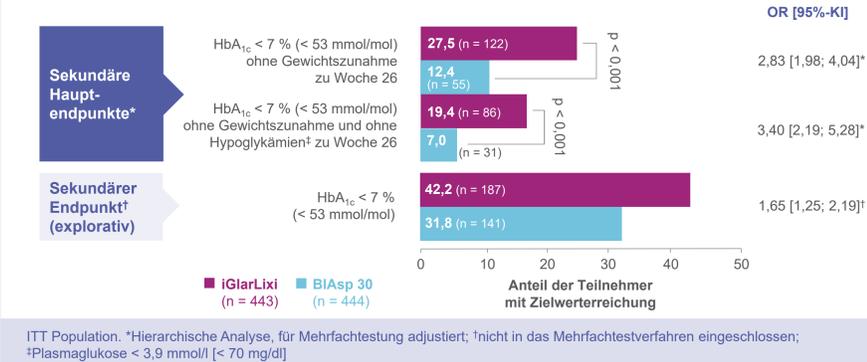


Abbildung 4: NPG und tägliche Insulin-Gesamtdosis

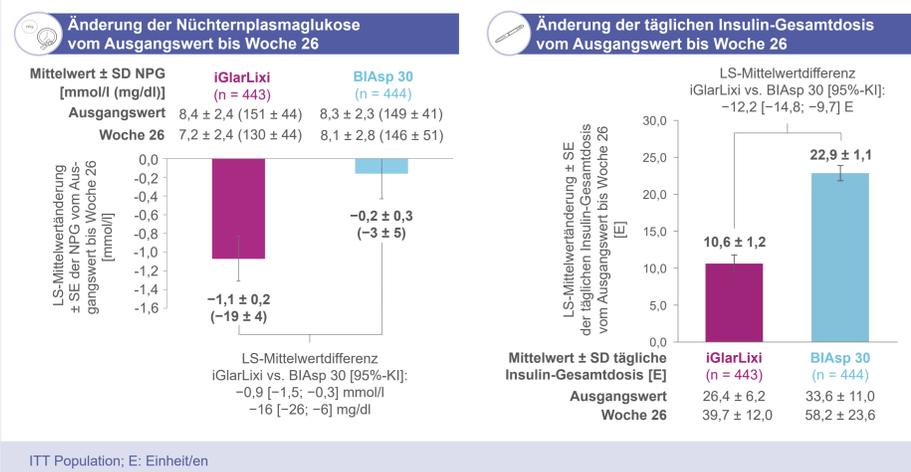


Abbildung 5: Hypoglykämien

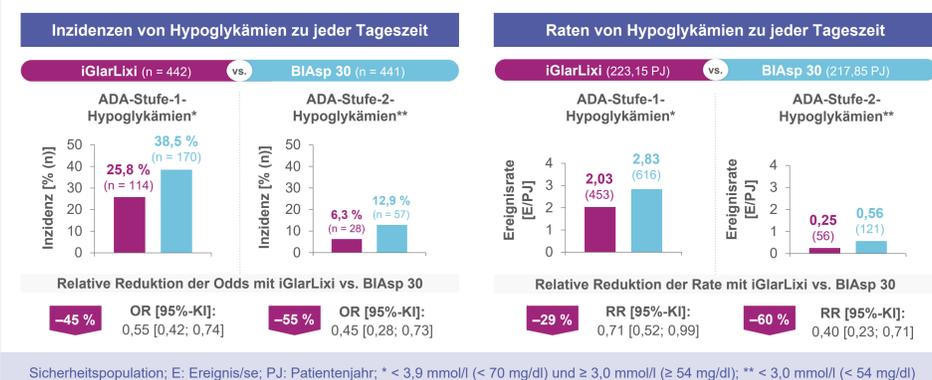


Tabelle 2: Nebenwirkungen über den 26-Wochen-Studienzeitraum

Sicherheitspopulation [n (%)]	iGlarLixi (n = 442)	BIAsp 30 (n = 441)	Sicherheitspopulation [n (%)]	iGlarLixi (n = 442)	BIAsp 30 (n = 441)
Jedes TBUE	144 (32,6)	122 (27,7)	Gastrointestinale UE	46 (10,4)	10 (2,3)
Jedes SUE	12 (2,7)	13 (2,9)	Übelkeit	34 (7,7)	0 (0,0)
Jedes UE, das zu Behandlungsabbruch führte	4 (0,9)	4 (0,9)	Erbrechen	5 (1,1)	1 (0,2)
Jedes UE, das zum Tod führte	0 (0,0)	2 (0,5)	Diarrhöe	4 (0,9)	5 (1,1)

Sicherheitspopulation

ERGEBNISSE

- Demographische Daten und Ausgangscharakteristika (Tabelle 1)**
 - 887 Personen aus 89 Zentren und 17 Ländern wurden zu iGlarLixi oder BIAsp 30 randomisiert
 - 95,2 % der Teilnehmer beendeten den 26-wöchigen Behandlungszeitraum (iGlarLixi: 96,6 %; BIAsp 30: 93,7 %)
 - Demographische Daten und Ausgangscharakteristika waren in den Behandlungsgruppen vergleichbar
- Primäre Wirksamkeitsendpunkte (Abbildung 2)**
 - Beide primären Wirksamkeitsendpunkte wurden erreicht
 - Nachfolgende hierarchische Tests zeigten die statistische Überlegenheit der HbA_{1c}-Senkung mit iGlarLixi vs. BIAsp 30 (sekundärer Hauptendpunkt)
- Sekundäre Haupt- und explorative Endpunkte**
 - Das Erreichen der sekundären Hauptendpunkte und des explorativen sekundären Endpunkts war mit iGlarLixi statistisch überlegen vs. BIAsp 30 (Abbildung 3)
 - iGlarLixi führte zu besserer Glukosekontrolle (NPG) und Gewichtsänderung vs. BIAsp 30 mit geringerer durchschnittlicher täglicher Insulin-Gesamtdosis zu Woche 26 (Abbildung 4)
- Hypoglykämien (Abbildung 5)**
 - Inzidenzen und Raten der Hypoglykämien waren mit iGlarLixi numerisch niedriger als mit BIAsp 30
 - Nur drei schwere Hypoglykämien (ADA-Stufe 3) wurden berichtet: eine mit iGlarLixi und zwei mit BIAsp 30
- Sicherheitsergebnisse (Tabelle 2)**
 - Die am häufigsten gemeldeten UE waren bei iGlarLixi Übelkeit (7,7 % vs. 0 % bei BIAsp 30) und bei BIAsp 30 Nasopharyngitis (2,7 % vs. 3,2 % bei iGlarLixi)
 - Keins der tödlichen UE wurde als mit der Studienbehandlung zusammenhängend eingestuft
 - Die Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile von iGlarLixi und BIAsp 30 stimmten mit denen aus früheren Studien überein

DISKUSSION

- SoliMix ist die erste randomisierte Studie, die direkt eine Fixkombination aus Basalinsulin und GLP-1-RA mit einem Mischinsulinanalogon vergleicht
 - Alle primären und sekundären Hauptendpunkte wurden für iGlarLixi vs. BIAsp 30 erreicht
 - Nicht-Unterlegenheit der HbA_{1c}-Senkung vom Ausgangswert bis Woche 26
 - Statistische Überlegenheit der Körpergewichtsänderung vom Ausgangswert bis Woche 26
 - Statistische Überlegenheit in der Teilnehmerzahl mit Erreichen eines HbA_{1c} < 7 % (< 53 mmol/mol) ohne Gewichtszunahme zu Woche 26
 - Statistische Überlegenheit in der Teilnehmerzahl mit Erreichen eines HbA_{1c} < 7 % (< 53 mmol/mol) ohne Gewichtszunahme zu Woche 26 und ohne Hypoglykämien (< 3,9 mmol/l) während des Behandlungszeitraums
 - Statistische Überlegenheit der HbA_{1c}-Senkung
- SCHLUSSELFOLGERUNG**
- Die einmal tägliche zu verabreichende Fixkombination iGlarLixi ist ein wirksames und gut verträgliches Therapieregime, das bessere Glukosekontrolle mit Gewichtsvorteil und weniger Hypoglykämien vs. BIAsp 30 bietet, als Alternative zur Therapieintensivierung bei unter BOT schlecht eingestellten Typ-2-Diabetespatienten

ABKÜRZUNGEN

ADA: American Diabetes Association; BMI: Body-Mass-Index; BIAsp 30: biphasisches Insulin aspart 30 (30 % Insulin aspart und 70 % Insulin-aspart-Protamin); BL: Basalinsulin; BOT: basalunterstützte orale Therapie; E: Einheit/en; E: Ereignis/se; E/PJ: Ereignis/se pro Patientenhjahr; GLP-1-RA: Glukagon-ähnlicher Peptid-1-Rezeptoragonist; HbA_{1c}: glykisiertes Hämoglobin A_{1c}; 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; NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: orale Antidiabetikum; OR: Odds Ratio, Chancenverhältnis; PJ: Patientenhjahr; RCT: randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie; RR: Rate Ratio, Ratenverhältnis; SD: Standard deviation, Standardabweichung; SE: Standard error, Standardfehler; SGLT2: Natrium-Glukose-Co-Transporter-2; SMPG: Self-measured plasma glucose, selbst gemessene Plasmaglukose; SUE: schwerwiegende/unerwünschte/s Ereignis/se; T2D: Typ-2-Diabetes; TBUE: Therapie-bezogene/unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

LITERATUR

1 American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl. 1): S111–24; 2 Davies M *et al. Diabetologia* 2018; 61: 2461–98; 3 Meece J. *Diabetes Ther* 2018; 9: 877–90; 4 Chang P. *Diabetes Ther* 2020; 11: 1001–1010; 5 Polinski JM *et al. BMC Endocr Disor* 2015; 15:48; 6 Aschner P *et al. Diabetologia* 2020; 63: 711–21; 7 J LN *et al. BMC Public Health* 2013; 13: 60; 8 McCrimmon R *et al. Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1221–31; 9 American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl. 1): S73–S84

OFFENLEGUNGEN

JR war in Beratungsgremien für Applied Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Intarcia, Janssen, Novo Nordisk, Oramed, Sanofi und Zealand tätig, er erhielt Honorare für Berateraktivität 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 (GSK), Intarcia, Janssen, Lexicon, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Oramed, Pfizer und Sanofi. JS erhielt Honorare für Vorträge und/oder Berateraktivität und/oder Forschungsunterstützung von Apollo, Astra Zeneca, Bayer, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb (BMS), Eli Lilly, GI-Dynamics, Glaxo Smith Kline (GSK), Intarcia, Ipsen, Janssen, LifeScan, Medscape, Merck Sharp Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Onmimed, Pfizer, Roche, Sanofi, Servier, Takeda und Ypsomed. RE erhielt Honorare für Berateraktivität von Eli Lilly und für Vorträge von Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk und Sanofi. LSR Keine. VM Keine. CT Keine. SAS Keine. NL Keine. AA, ND und NB sind Mitarbeiterinnen von Sanofi und können Aktien und/oder Aktienoptionen von Sanofi halten. PP ist eine von Sanofi unter Vertrag genommene Mitarbeiterin von IVIDATA, Levallois-Perret, Frankreich. RJMC war als Berater und Vortragender für Sanofi und Novo Nordisk tätig und erhielt Forschungsunterstützung von Astra Zeneca.

DANKSAGUNGEN

Die Autoren danken den Studienteilnehmern, Studienmitarbeitern und Prüferärzten für ihre Teilnahme. Diese Studie wurde von Sanofi, Paris, Frankreich, unterstützt. Redaktionelle Unterstützung wurde von Cam Hubert und Jo Bentley von Fishawack Communications Ltd., Teil von Fishawack Health, geleistet und von Sanofi finanziert.