

Rory J. McCrimmon¹, Robert Ritzel², Philip Home³, Alice Cheng⁴, Francesco Giorgino⁵, Vivian Fonseca⁶, Elisabeth Souhami⁷, Agustina Alvarez⁸, Lydie Melas-Melt⁹, Julio Rosenstock¹⁰¹Division of Systems Medicine, School of Medicine, University of Dundee, Dundee, UK; ²Städtisches Klinikum München GmbH, Klinikum Schwabing und Klinikum Bogenhausen, München, Deutschland; ³Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; ⁴Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Canada; ⁵Department of Emergency and Organ Transplantation, Section of Internal Medicine, Endocrinology, Andrology and Metabolic Diseases, University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy; ⁶School of Medicine, Tulane University, New Orleans, LA, USA; ⁷Sanofi, Paris, France; ⁸Sanofi, Buenos Aires, Argentina; ⁹IVIDATA, Levallois-Perret, France; ¹⁰Dallas Diabetes Research Center at Medical City, Dallas, TX, USA

EINLEITUNG

- Mischinsuline werden weltweit häufig als Option zur Therapieintensivierung bei Typ-2-Diabetespatienten mit suboptimal eingestellter basalunterstützter oraler Therapie (BOT) eingesetzt¹⁻⁴, trotz erhöhtem Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme⁵
- Fixkombinationen aus Basalinsulin und GLP-1-RA wie iGlarLixi (Insulin glargin 100 E/ml [iGlar] und der GLP-1-RA Lixisenatid [Lixi]) bieten eine alternative Therapieintensivierungsoption zu Mischinsulin
- SoliMix (EudraCT 2017-003370-13) ist die erste randomisierte Studie, in der direkt eine Fixkombination (iGlarLixi) mit einem Mischinsulinanalogon (BIAsp 30) bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes, die suboptimal auf Basalinsulin plus 1-2 OAD (BOT) eingestellt waren, verglichen wurde⁶
 - In SoliMix zeigten Teilnehmer, die iGlarLixi erhielten, einen verbesserten HbA_{1c} und einen Gewichtsvorteil versus BIAsp 30 (primäre Endpunkte), zusätzlich zu einer niedrigeren Hypoglykämie-Inzidenz und -Ereignisrate⁷

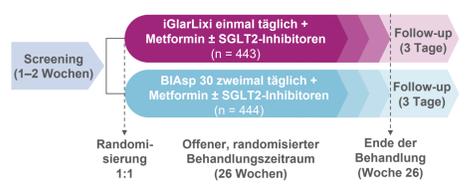
ZIELSETZUNG

Beurteilung der geschätzten Hypoglykämie-Ereignisraten für iGlarLixi versus BIAsp 30 während der SoliMix-Studie als Funktion des HbA_{1c} zu Woche 26

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

- 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)
- Post-hoc-Analysen**
Hypoglykämien wurden als Funktion des HbA_{1c} für die folgenden Zeitintervalle untersucht:
 - Gesamter Studienzeitraum (Woche 0–26) untersucht als Funktion des HbA_{1c} in Woche 26
 - Titrationzeitraum (Woche 0–12) untersucht als Funktion des HbA_{1c} in Woche 12
 - Erhaltungszeitraum (Woche 13–26) untersucht als Funktion des HbA_{1c} in Woche 26
- Statistisches Modell**
Geschätzte annualisierte Raten (Anzahl der Hypoglykämien pro Patientenjahr) als Funktion des HbA_{1c} wurden von einem negativen Binomial-Modell abgeleitet, mit der Gesamtzahl der Hypoglykämien, die vom Studienbeginn bis zum Ende des Zeitintervalls auftraten, als Reaktionsvariable, Behandlung und HbA_{1c} am Ende des Intervalls als Kovariaten und log-transformierte Periodendauer als Offset-Variable

Abbildung 2: Gesamter Studienzeitraum (Woche 0–26)

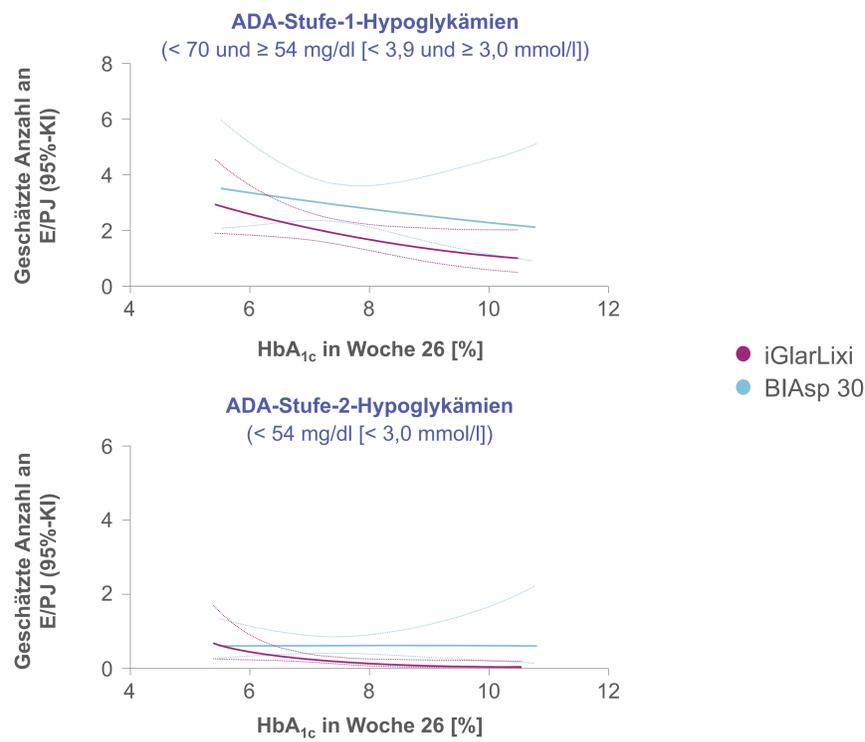


Abbildung 3: Titrationszeitraum (Woche 0–12)

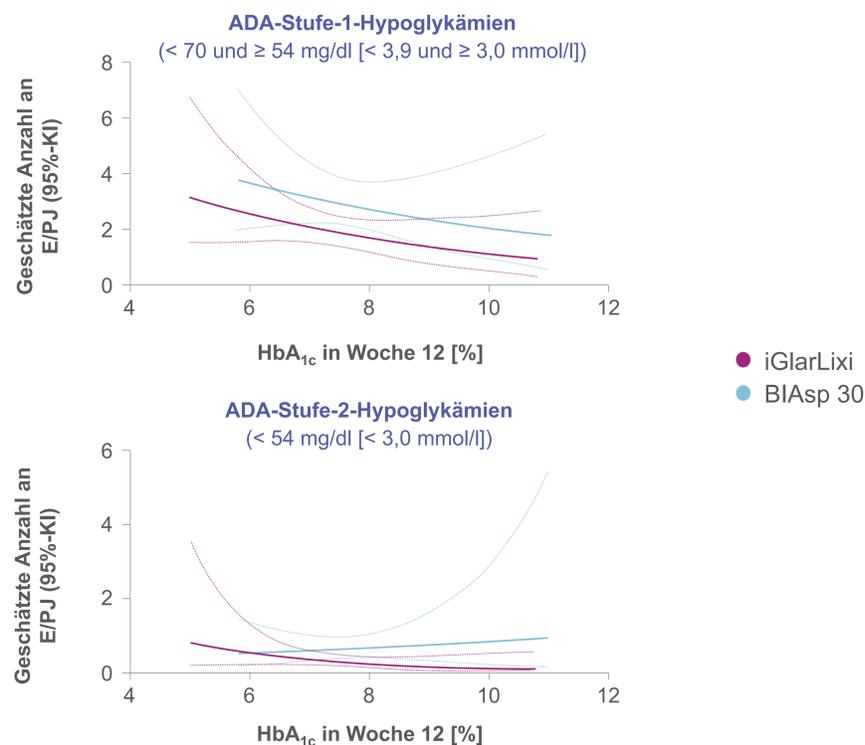
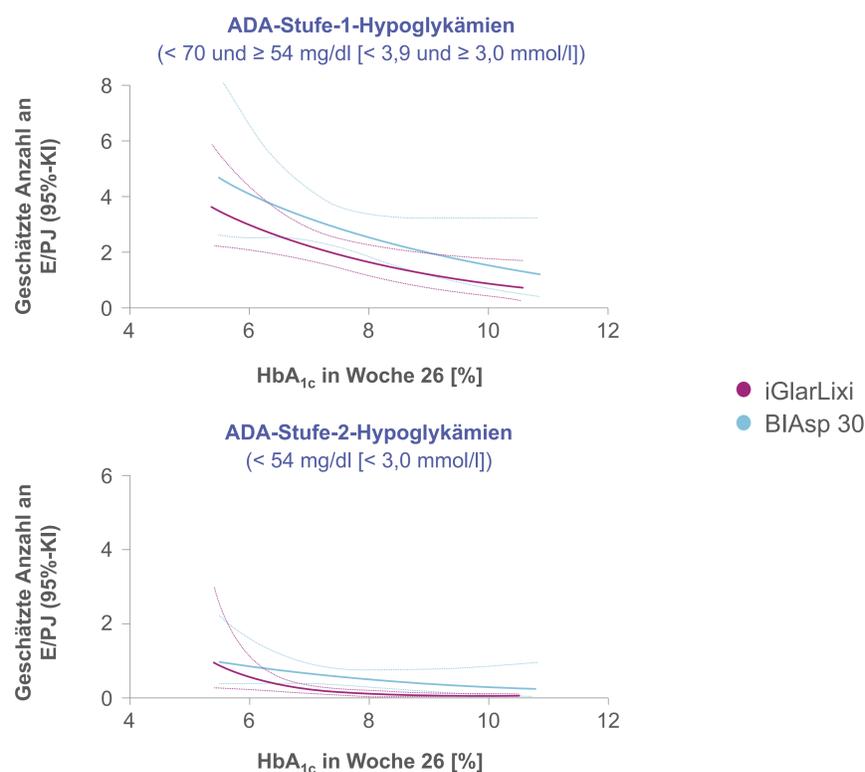


Abbildung 4: Erhaltungszeitraum (Woche 13–26)



Die Daten wurden erstmals präsentiert als Postervortrag #1-LB bei der 81. Jahrestagung (virtuell) der American Diabetes Association ADA, 25. – 29. Juni 2021.

ERGEBNISSE

- Im gesamten Studienzeitraum (Woche 0–26) war die geschätzte Ereignisrate von ADA-Stufe-1- und -Stufe-2-Hypoglykämien als Funktion des HbA_{1c} in Woche 26 unter iGlarLixi niedriger als unter BIAsp 30; dieser Unterschied zwischen den Behandlungen blieb über einen relativ breiten HbA_{1c}-Wertbereich aufrecht erhalten (Abbildung 2)
- Im Titrationszeitraum (Woche 0–12) war die geschätzte Ereignisrate von ADA-Stufe-1- und -Stufe-2-Hypoglykämien als Funktion des HbA_{1c} in Woche 12 ebenfalls unter iGlarLixi niedriger als unter BIAsp 30; dieser Unterschied zwischen den Behandlungen blieb über einen relativ breiten HbA_{1c}-Wertbereich aufrecht erhalten (Abbildung 3)
- Auch im Erhaltungszeitraum (Woche 13–26) war die geschätzte Ereignisrate von ADA-Stufe-1- und -Stufe-2-Hypoglykämien als Funktion des HbA_{1c} in Woche 26 unter iGlarLixi niedriger als unter BIAsp 30; dieser Unterschied zwischen den Behandlungen blieb über einen relativ breiten HbA_{1c}-Wertbereich aufrecht erhalten (Abbildung 4)
- Schwere Hypoglykämien (ADA-Stufe 3) waren zu selten für einen aussagekräftigen Vergleich (es traten eine in der iGlarLixi-Gruppe und zwei in der BIAsp 30-Gruppe auf)

DISKUSSION

- Die Unterschiede in den Hypoglykämie-Ereignisraten wurden im gesamten Studienzeitraum mit iGlarLixi versus BIAsp 30 über einen breiten Wertebereich des HbA_{1c} in Woche 26 aufrecht erhalten
- Ähnliche Ergebnisse wurden während des Titrationszeitraums in Woche 12 bzw. während des Erhaltungszeitraums in Woche 26 beobachtet
- ADA-Stufe-3-Hypoglykämieereignisse waren zu selten für einen aussagekräftigen Vergleich

SCHLUSSEFOLGERUNG

Während des Titrations- und Erhaltungszeitraums von SoliMix waren die geschätzten Ereignisraten von ADA-Stufe-1- und -Stufe-2-Hypoglykämien über einen breiten HbA_{1c}-Wertbereich, einschließlich beim oder unter dem empfohlenen HbA_{1c}-Zielwert, unter iGlarLixi niedriger als unter BIAsp 30

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 Patientenjahr; GLP-1-RA: Glukagon-ähnlicher Peptid-1-Rezeptorantagonist; HbA_{1c}: glykiiertes Hämoglobin A_{1c}; iGlarLixi: Fixkombination aus Insulin glargin 100 E/ml und Lixisenatid; KI: Konfidenzintervall; NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: orale/s Antidiabetikum/-a; PG: Plasmaglukose; SGLT2: Natrium-Glukose-Co-Transporter-2.

LITERATUR

- Chang P. Datamonitor Healthcare – Diabetes type 2 disease analysis report 2020;
- Polinski JM et al. *BMC Endocr Disord* 2015; 15: 46; 3. Aschner P et al. *Diabetologia* 2020; 63: 711–21; 4. Ji LN et al. *BMC Public Health* 2013; 13: 602; 5. Meece J. *J Diabetes Ther* 2018; 9: 877–90; 6. McCrimmon R 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. PH oder Institutionen, mit denen er zusammenarbeitet, haben Mittel für seine Forschungs-, Beratungs- und Vortragstätigkeit von Sanofi und Novo Nordisk sowie von anderen GLP-1-RA- und Insulinherstellern erhalten, darunter Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Gan & Lee, GlaxoSmithKline, Janssen, und Merck Sharp Dohme (MSD). 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. FG war als Berater tätig für Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Roche Diabetes und Sanofi und erhielt Forschungsunterstützung von Eli Lilly und Roche Diabetes. VF erhielt Honorare für Beratertätigkeit 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. ES und AA 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. LMM ist eine von Sanofi unter Vertrag genommene Mitarbeiterin von IVIDATA, Levallois-Perret, Frankreich. JR war in Beratergremien für Applied Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Intarcia, Janssen, Novo Nordisk, Oramed, Sanofi und Zealand tätig, erhielt Honorare für Beratertätigkeit 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.