

Vergleich der Wirksamkeit von Insulin glargin 300 E/ml (Gla-300) und Insulin degludec 100 E/ml (IDeg-100) bei insulin-naiven Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes (T2D): Die RESTORE-2-Studie

Gian Paolo Fadini¹, Jochen Seufert², Raffaella Buzzetti³, Antonio Nicolucci⁴, Maria Chiara Rossi⁴, Monica Larosa⁵, Domenico Cucinotta⁶ im Namen der RESTORE-2 Studiengruppe



url.sanofi.de/DDG_2022

¹Department of Medicine, University of Padova, Via Giustiniani 2, 35128, Padova, Italy; ²Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Freiburg, Deutschland; ³Sapienza University of Rome, Piazzale Aldo Moro, 5, 00185, Rome, RM, Italy; ⁴CORESEARCH, Center for Outcome Research and Clinical Epidemiology, Pescara, Italy; ⁵Sanofi, Milan, Italy; ⁶University of Messina, Piazza Pugliatti, 1, 98122, Messina, Italy.

EINLEITUNG

Basalinsuline (BI) der 2. Generation bieten im Vergleich zu BI der 1. Generation eine ähnliche oder optimierte Wirksamkeit mit einem besseren Sicherheitsprofil. Diese Ergebnisse wurden in RCTs wie EDITION (Gla-300) und BEGIN (iDeg-100) weitgehend nachgewiesen, die eine ähnliche Wirksamkeit in der glykämischen Kontrolle, aber weniger Hypoglykämien als Gla-100 bei Typ-2-Diabetes (T2D) gezeigt haben.¹

Diese Ergebnisse beruhen auf dem gleichmäßigeren, weniger variablen und länger anhaltenden PK/PD-Profil von BI der 2. Generation gegenüber BI der 1. Generation.² Die BRIGHT-Studie, eine RCT mit insulin-naiven Patienten mit T2D, und die DELIVER Naive D Real-World-Studie haben gezeigt, dass Gla-300 und iDeg-100 eine ähnliche Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei vergleichbaren, relativ geringen Hypoglykämie-Ergebnissen und Abbruchraten bewirken.^{3,4}

Real-World-Daten zu BI der 2. Generation bei Erwachsenen mit T2D sind daher unerlässlich, um die Ergebnisse von RCTs vollständig zu bestätigen, wobei sie noch begrenzt sind.

ZIELSETZUNG

Ziel dieser Studie war der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von BI der 2. Generation (Gla-300 vs. iDeg-100) bei Insulin-naiven Patienten mit T2D in einer realistischen italienischen Umgebung.

METHODEN

Studiendesign

RESTORE-2 war eine retrospektive, multizentrische, auf elektronischen Patientendaten basierte Nichtunterlegenheitsstudie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Gla-300 vs. iDeg-100 bei insulin-naiven T2D-Patienten nach 6 Monaten verglich.

Alle T2D-Patienten, die zuvor mit BOT/BB-Therapien (Gla-100; Detemir; NPH; NPL) und/oder OAD behandelt wurden und innerhalb des Zeitraums von 2017-2020 auf Gla-300 oder Deg-100 umgestellt oder damit begonnen haben, wurden im Verhältnis 1:1 nach dem Propensity-Score gematcht (Abbildung 1).

Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte

- Primärer Wirksamkeitsendpunkt**
 - Nichtunterlegenheit von Gla-300 vs. iDeg-100 bei der **HbA_{1c}-Senkung** nach 6 Monaten (Nichtunterlegenheitsmarge 0,30 %)
- Andere Wirksamkeitsendpunkte**
 - Änderung des **NBZ** vom Ausgangswert
 - Änderung des **Körpergewichts** vom Ausgangswert
 - Änderung der täglichen **Insulin-Gesamtdosis** vom Ausgangswert
 - Post-hoc-Analyse der HbA_{1c}-Änderung nach 12 Monaten
- Sicherheitsendpunkte**
 - Inzidenzrate (Episode/Patientenmonat) von hypoglykämischen Ereignissen** (BZ ≤70 mg/dl und <54 mg/dl) während des 6-monatigen Behandlungszeitraums

Statistische Analyse

- Die Hauptanalyse wurde an der zu behandelnden Population (ITT) durchgeführt.
- Die Per-Protocol-Population (PP) wurde definiert als Patienten, deren HbA_{1c}-Wert zu Studienbeginn und nach 6 Monaten vorlag.
- Die Sicherheitspopulation umfasst alle ITT-Patienten für die Bewertung der schweren Hypoglykämie.
- Bewertung der Hypoglykämie in der Subgruppe der Patienten, für die mindestens ein SMPG-Wert vorliegt.

Datenauswertung

- Vordefinierte Variablen, die bei Studienbeginn statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufwiesen, wurden für das Propensity-Score-Matching (PSM) berücksichtigt (Tabelle 1)
- Nach dem PSM wurde ein gutes Gleichgewicht zwischen den beiden Gruppen erreicht (standardisierte Differenz war <10 für alle betrachteten Variablen)
- Lineare gemischte Modelle für wiederholte Messungen wurden angewandt, um Veränderungen des HbA_{1c}-Wertes, des Nüchternblutzuckers (NBZ), des Körpergewichts und der Insulindosen während der sechs Monate zu bewerten.
- Die Inzidenzraten (IR) der hypoglykämischen Ereignisse wurden anhand von Poisson-Regressionsmodellen verglichen.

ERGEBNISSE

Ausgangscharakteristika der Patienten (Tabelle 2)

- Jeweils 357 Patienten in jeder PSM-Kohorte konnten identifiziert werden
- Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 69 Jahre und die Diabetesdauer 14 Jahre
- Der geschätzte mittlere Ausgangswert des HbA_{1c} betrug 9,2 %
- Das mittlere Ausgangsgewicht betrug 82 kg

Abbildung 1: Flussdiagramm der Studie

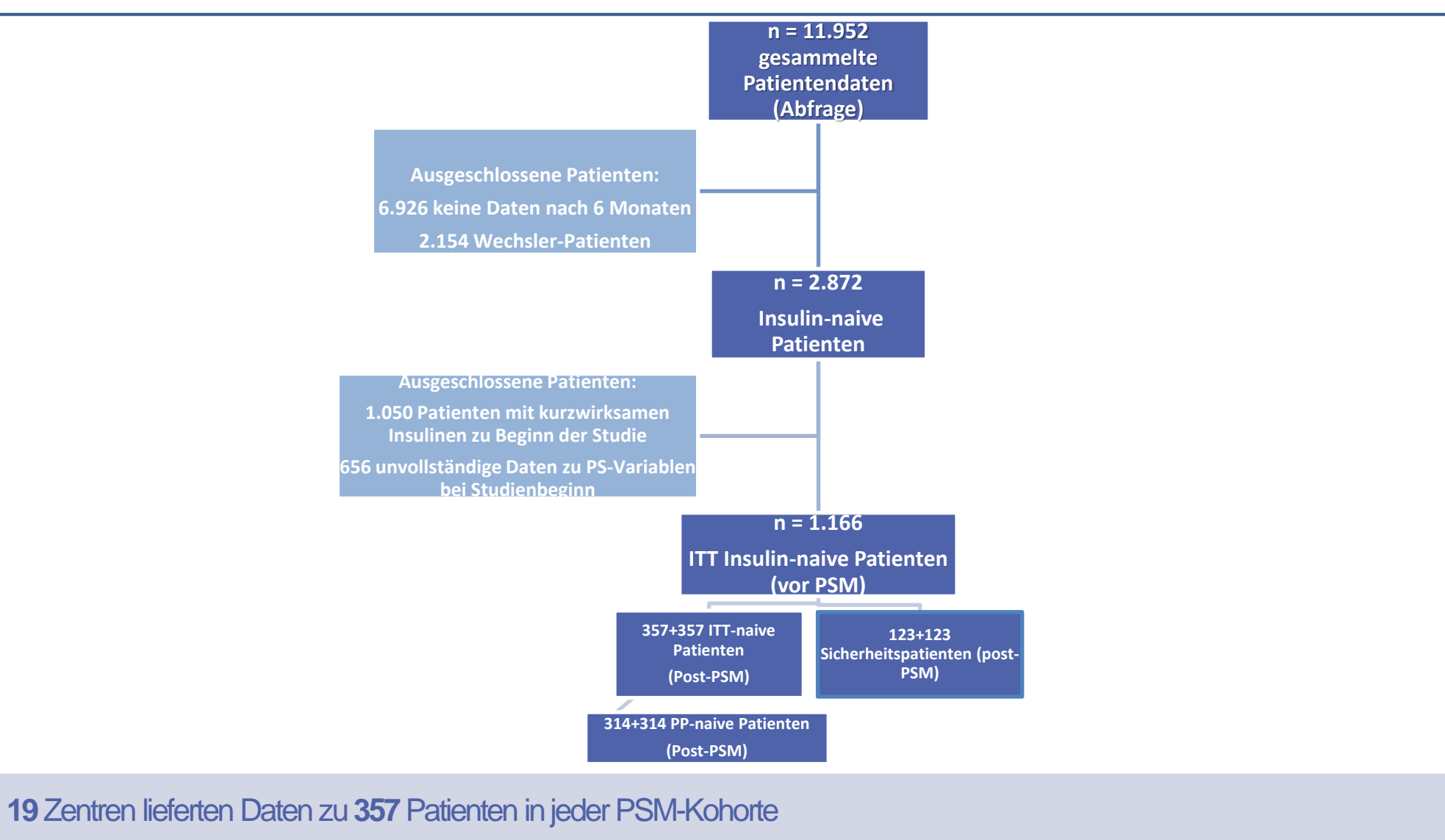


Abbildung 2: Primärer Wirksamkeitsendpunkt: HbA_{1c}

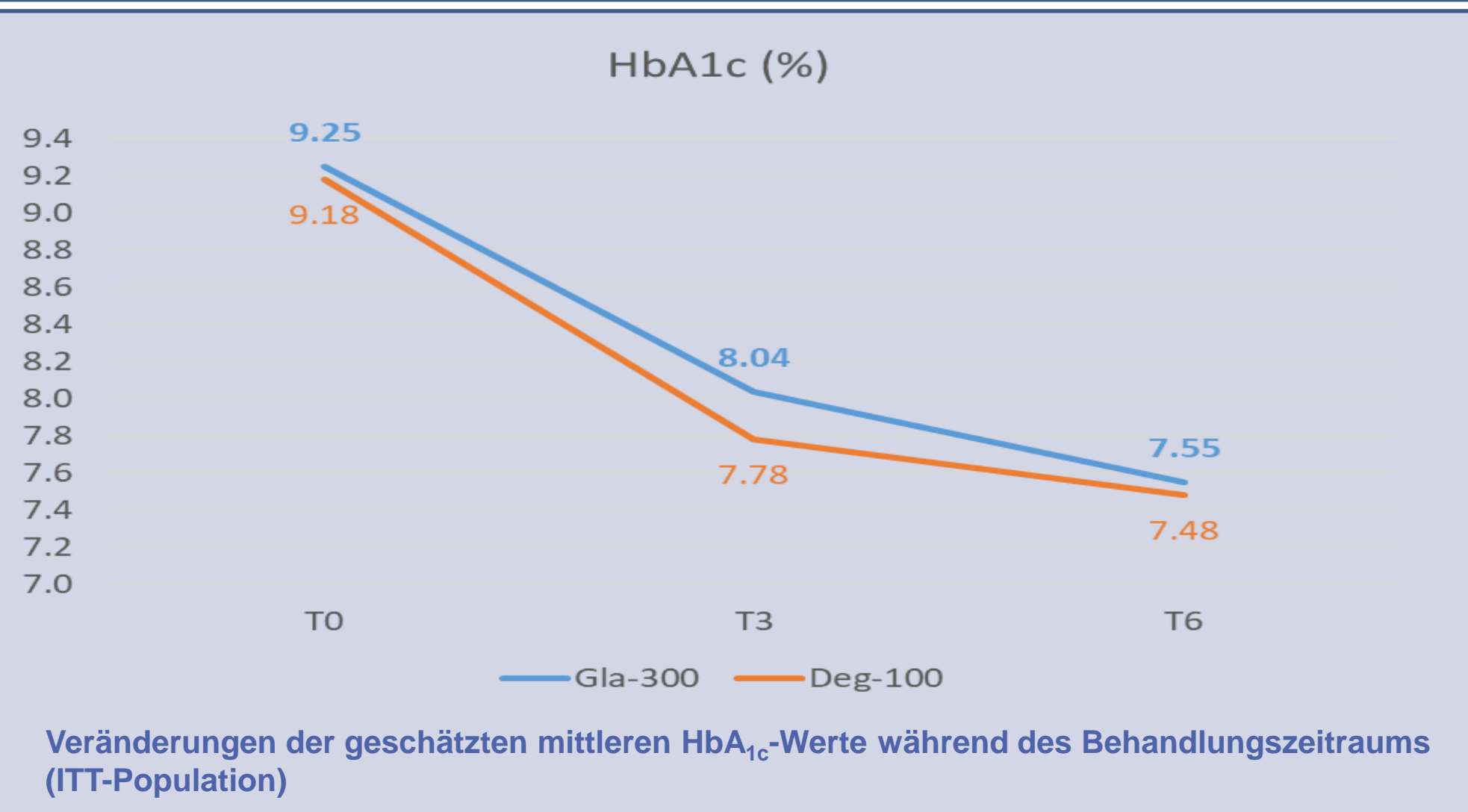


Tabelle 1: Patientencharakteristika vor dem PSM

Variable	Merkmal der Patienten vor dem Matching (ITT-Population)			
	Gla-300	iDeg-100	p-Wert	Standardabweichung
Anzahl der Patienten	808	358	-	-
BMI, kg/m ²	29,31 (5,79)	29,89 (5,64)	0,068	10,0
GLP-1RAs, %	150 (18,56)	84 (23,46)	0,054	-12,0
SGLT2-Hemmer, %	222 (27,48)	70 (19,55)	0,004	18,8
Glitazone, %	48 (5,94)	40 (11,17)	0,002	-18,8
Sekretagoga, %	344 (42,57)	179 (50,00)	0,019	-14,9

Tabelle 2: Ausgangscharakteristika der Patienten

Variable	Gla-300	iDeg-100	p-Wert
Anzahl der Patienten	357	357	-
Alter, Jahre	68,7±11,7	69,8±10,9	0,32
Männer, Anzahl (%)	217 (60,8)	213 (59,7)	0,76
Diabetesdauer, Jahre	13,6±10,6	13,5±7,4	0,32
Gewicht, kg	82,5±18,3	82,1±17,9	0,85
BMI, kg/m ²	29,9±6,1	29,9±6,6	0,75
HbA _{1c} , %	9,3±1,9	9,2±1,6	0,87
HbA _{1c} , mmol/l	77,7±21,0	76,9±17,8	0,99
Nüchternblutzucker, mg/dl	212,3±74,9	201,9±63,1	0,16
eGFR <60 ml/min/1,73 m ² , n (%)	59 (34,1)	38 (32,8)	0,81
Mikroalbuminurie, n (%)	56 (31,5)	54 (31,0)	0,93
Diabetes-Komplikationen, n (%)	23 (6,4)	23 (6,4)	1,00
Blutzuckersenkende Therapie:			
Tägliche Basalinsulindosis (E)	11,8±5,5	12,5±6,3	0,24
<2 Nicht-Insulin-Medikamente, n (%)	72 (20,2)	68 (19,0)	0,71
≥2 Nicht-Insulin-Medikamente, n (%)	285 (79,8)	289 (81,0)	
Metformin, n (%)	275 (77,0)	285 (79,8)	0,36
Sekretagoga, n (%)	161 (45,1)	178 (49,9)	0,20
Glitazone, n (%)	32 (9,0)	39 (10,9)	0,38
Acarbose, n (%)	11 (3,1)	17 (4,8)	0,25
DPP-4-Hemmer, n (%)	180 (50,4)	175 (49,0)	0,71
GLP-1RAs, n (%)	79 (22,1)	84 (23,5)	0,66
SGLT-2-Hemmer, n (%)	67 (18,8)	70 (19,6)	0,78

Tabelle 3: Hypoglykämien

Parameter	Gruppe	Anzahl der Patienten	SMPG-Anzahl	Ereignisse	Personenmonate	IR (95%-KI)	IRR (95%-KI)	Zwischen den Gruppen p-Wert
Blutzucker ≤ 70 mg/dl	Gla-300	123	18.353	81	615	0,13 (0,07;0,26)	0,92 (0,36;2,38)	0,87
Blutzucker ≤ 70 mg/dl	iDeg-100	123	19.621	90	631,7	0,14 (0,07;0,27)		
Blutzucker < 54 mg/dl	Gla-300	123	18.353	15	615	0,02 (0,01;0,05)	1,54 (0,45;5,30)	0,49
Blutzucker < 54 mg/dl	iDeg-100	123	19.621	10	631,7	0,02 (0,01;0,04)		

Tabelle 4: Post-hoc-Analyse von HbA_{1c} nach 12 Monaten

Parameter	Zeit	Gla-300			iDeg-100			Unterschied zwischen den Gruppen (Gla-300 vs. Deg-100)	Zw. den Gruppen p-Wert**
		Mittlerer Wert (95%-KI)	Geschätzter Unterschied zu T0 (95%-KI)	p-Wert innerhalb der Gruppe	Mittlerer Wert (95%-KI)	Geschätzter Unterschied zu T0 (95%-KI)	p-Wert innerhalb der Gruppe		
HbA _{1c} (%)	T0	9,25 (9,07; 9,43)	-	-	9,18 (9,00; 9,36)	-	-	-	-
	T12	7,55 (7,37; 7,73)	-1,71 (-1,94; -1,48)	<0,0001	7,74 (7,56; 7,92)	-1,44 (-1,67; -1,21)	<0,0001	-0,27 (-0,59; 0,05)	0,052

Primärer Wirksamkeitsendpunkt (Abbildung 2)

- Nichtunterlegenheit von Gla-300 gegenüber iDeg-100 in der HbA_{1c}-Senkung als primärer Wirksamkeitsendpunkt konnte bestätigt werden.
- Nach 6 Monaten wurde eine deutliche Senkung des HbA_{1c} dokumentiert:
 - 1,70%; (95%-KI -1,90; -1,50) in der Gla-300-Gruppe
 - 1,69%; (95%-KI -1,89; -1,49) in der iDeg-100-Gruppe
- Mittlerer Unterschied zwischen den Gruppen: 0,01; 95%-KI -0,29; 0,27, p-Wert 0,49**

Andere Wirksamkeitsendpunkte

- Der NBZ wurde in beiden Gruppen um etwa **60 mg/dl** gesenkt, von initial **213 mg/dl auf 149 mg/dl in der Gla-300-Gruppe und 202 mg/dl auf 140 mg/dl in der iDeg-100-Gruppe.**
- Geringfügige Veränderungen des Körpergewichts wurden dokumentiert mit **82,55/82,28 kg (T0/T6) in der Gla-300-Gruppe und 82,12/82,09 kg (T0/T6) in der iDeg-100-Gruppe.**
- In beiden Gruppen betrug die mittlere verordnete **Insulin-Tagesdosis etwa 12 E (0,15 E/kg)** und wurde im Laufe von 6 Monaten leicht bis auf **+4 E (0,20 E/kg)** titriert.

Hypoglykämien (Tabelle 3)

- Kein Unterschied** zwischen den Gruppen hinsichtlich der Inzidenz von **BZ-Ereignissen ≤70 mg/dl und <54 mg/dl** innerhalb von 6 Monaten
- Keine schweren hypoglykämischen Episoden wurden gemeldet*
*Schwere Hypoglykämie: Wenn der Betroffene nicht in der Lage ist, etwas oral einzunehmen und die Hilfe einer anderen Person für die systemische Behandlung benötigt.

Post-hoc-Analyse von HbA_{1c}-Werten nach 12 Monaten (Tabelle 4)

- Aus der PSM Population war ein gültiger HbA_{1c}-Wert nach 12 Monaten für 121 insulin-naive Patienten in der Gla-300-Gruppe und für 133 Patienten in der iDeg-100-Gruppe verfügbar.
- In dieser Patienten-Subgruppe wurde die **Senkung des HbA_{1c}-Wertes in beiden Gruppen beibehalten**; die Senkung war in der Gla-300-Gruppe nominell größer, wobei der Unterschied zwischen beiden Gruppen keine statistische Signifikanz erreichte (p=0,052).

SCHLUSSFOLGERUNG

In dieser italienischen retrospektiven Real-World-Studie, die bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mittels Auswertung elektronischer Patientendaten durchgeführt wurde, konnte die **Nichtunterlegenheit von Gla-300 gegenüber iDeg-100** nachgewiesen werden, was mit den Ergebnissen von BRIGHT (RCT) und DELIVER Naive D (Real-World-Studie) übereinstimmt^{3,4}.

- In Bezug auf das HbA_{1c} wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Gla-300 und iDeg-100 nach 6 Monaten festgestellt.
- Die anderen Wirksamkeitsendpunkte (insbesondere der NBZ) verbesserten sich signifikant ohne Auswirkungen auf das Körpergewicht trotz suboptimaler Titration. Der Anstieg der Insulindosis war größer als bei RESTORE-1⁵ (T1D), was auf eine stärkere Tendenz zur Titration schließen lässt.

Bezüglich der Sicherheit waren die **Hypoglykämieraten niedrig und zwischen den beiden Gruppen vergleichbar**, ohne schwere Hypoglykämien.

Es wurde eine anhaltende Langzeitwirkung (12 Monate) beobachtet.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die **Einleitung einer Insulintherapie mit Gla-300 oder iDeg-100 in der realen klinischen Praxis mit ähnlichen Verbesserungen der glykämischen Kontrolle, keiner Gewichtszunahme und geringen Hypoglykämieraten verbunden** war. Diese Ergebnisse können dazu beitragen, die klinische Trägheit bei der Initiierung von BI und der Dosisititration bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes zu überwinden.

ABKÜRZUNGEN

ADA: American Diabetes Association; BMI: Body-Mass-Index; BB: Basal-Bolus-Therapie; BI: Basalinsulin; BOT: basalisunterstützte orale Therapie; Detemir: Insulin detemir; DPP-4-Hemmer: Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer; eGFR: estimated (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate; E: Einheit/en; E: Ereignis/se; E/PM: Ereignis/se pro Patientenmonat; Gla-300: Insulin glargin 300 E/ml; GLP-1-RA: Glukagon-ähnlicher Peptid-1-Rezeptoragonist; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; iDeg-100: Insulin Degludec 100 E/ml; IR: Inzidenzrate; IRR: incidence rate ratio; Verhältnis der Inzidenzraten; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Square, nach der Methode der kleinsten Quadrate; NBZ: Nüchternblutzucker; NPH: Normal Protamin Hagedorn; NPL: Insulin Lispro Protamin; OAD: orale Antidiabetikum; PSM: Propensity-Score-Match; RCT: randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie; RR: Rate Ratio, Ratenverhältnis; SD: Standard deviation, Standardabweichung; SE: Standard error, Standardfehler; SGLT2: Natrium-Glucose-Co-Transporter-2; SMPG: Self-measured plasma glucose, selbst gemessene Plasmaglukose; T2D: Typ-2-Diabetes; T0: Ausgangswert zum Zeitpunkt 0; T6: Wert nach 6 Monaten; T12: Wert nach 12 Monaten.

LITERATUR

1. R. Roussel et al. *Diabetes & Metabolism* Volume 44, Issue 5, November 2018, Pages 402-409; 2. Reinhard H.A. Becker et al. *Diabetes Care* Apr 2015, 38 (4) 637-643; 3. J. Rosenstock et al. *Diabetes Care* 2018 Oct;41(10):2147-2154; 4. S.D. Sullivan et al. *Diabetes Obes Metab* 2019 Sep;21(9):2123-2132; 5. Laviola L et al. *Diabetes Ther*. 2021 Feb;12(2):509-525.

OFFENLEGUNGEN

G. Fadini hat Zuschüsse, Vortragshonorare oder sonstige Honorare von Abbott, AstraZeneca, Boehringer, Lilly, Mundipharma, Novo Nordisk und Sanofi erhalten. J. Seufert hat Zuschüsse, Vortragshonorare oder sonstige Honorare von Apitope, AstraZeneca, Bayer, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb (BMS), Eli Lilly, Gl-Dynamics, Glaxo Smith Kline (GSK), Intarcia, Ipsen, Janssen, LifeScan, Medscape, Merck Sharp Dome (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Omniumed, Pfizer, Roche, Sanofi, Servier, Takeda und Ypsomed erhalten. R. Buzzetti: Keine. A. Nicolucci war im Beratungsgremium von AstraZeneca und hat Forschungsförderung von Novo Nordisk, Sanofi, Shionogi & Co. Ltd. und SOBI erhalten. M. Rossi hat Forschungsförderung von Novo Nordisk, Sanofi, Shionogi & Co. Ltd. und Swedish Orphan Biovitrum AB erhalten. M. Larosa ist Mitarbeiterin von Sanofi und kann Aktien und/oder Aktienoptionen von Sanofi halten. D. Cucinotta: Keine.

DANKSAGUNGEN

Die Autoren danken den Studienteilnehmern, Studienmitarbeitern und Prüfärzten für ihre Teilnahme. Diese Studie wurde von Sanofi, Paris, Frankreich, unterstützt und finanziert.