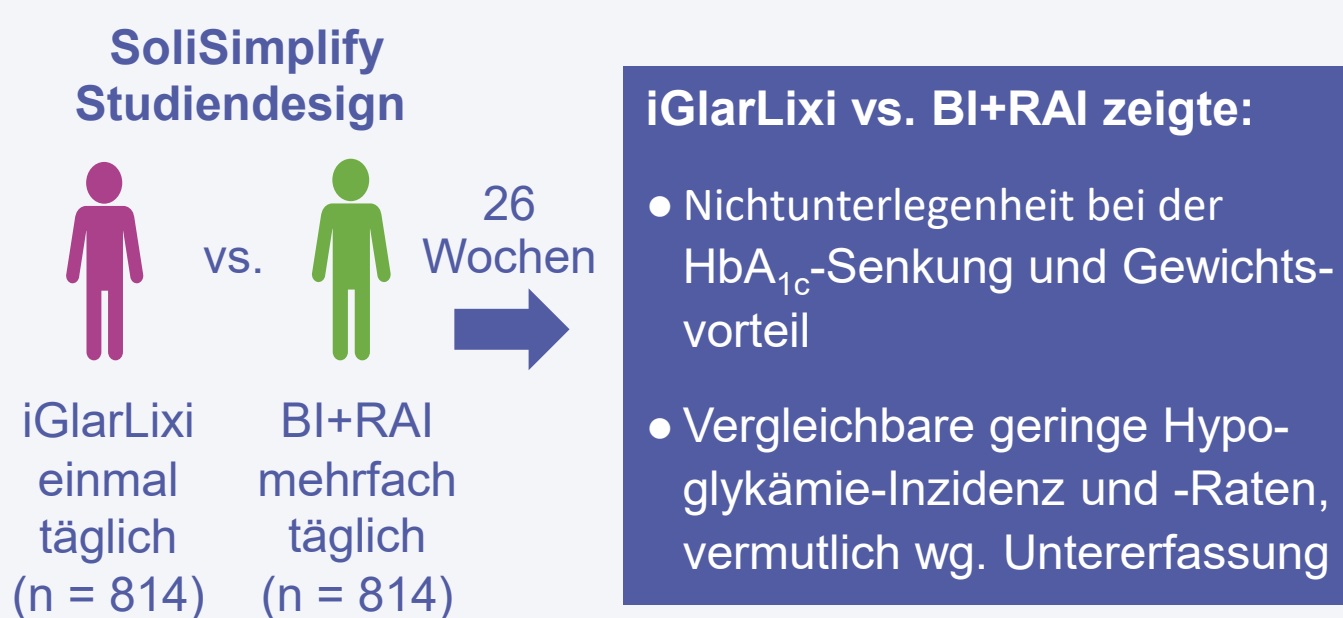




KURZFASSUNG

SoliSimplify war eine retrospektive vergleichende Kohorten-Beobachtungsstudie mit anonymen Patientendaten aus der Datenbank OMOP US Ambulatory EMRs mittels PMS zu iGlarLixi vs. BI+RAI bei T2D-Patienten, die von Basalinsulin-Therapie (± OAD; BOT) intensiviert wurden.



iGlarLixi führte in der Versorgungsrealität vs. BI+RAI zu ähnlichen glykämischen Ergebnissen mit den Vorteilen einer günstigeren Gewichtsentwicklung und eines einfacheren Behandlungsregimes

EINLEITUNG

- Für Menschen mit Typ-2-Diabetes (T2D), die mit einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) sub-optimal eingestellt sind, gibt es mehrere Optionen zur Verbesserung der Behandlung¹
 - Hinzufügen von GLP-1-RA oder rasch wirksamem Insulin (RAI) zu einem bestehenden BOT-Regime
 - Umstellung auf ein Mischinsulin oder eine Fixkombination aus Basalinsulin (BI) + GLP-1-RA
- Alle Therapieoptionen verbessern die glykämische Kontrolle eines BOT-Regimes, jedoch ist die Wahl von BI+RAI oder Mischinsulin im Vergleich zu einer Fixkombination aus BI + GLP-1-RA verbunden mit:
 - Körpergewichtszunahme^{2,3}
 - erhöhtem Hypoglykämierisiko^{2,3}
 - der Notwendigkeit komplexerer Therapien mit intensiverer Überwachung
- Derzeit gibt es keine direkten Vergleichsstudien zwischen iGlarLixi und einem BI+RAI-Regime

ZIELSETZUNG

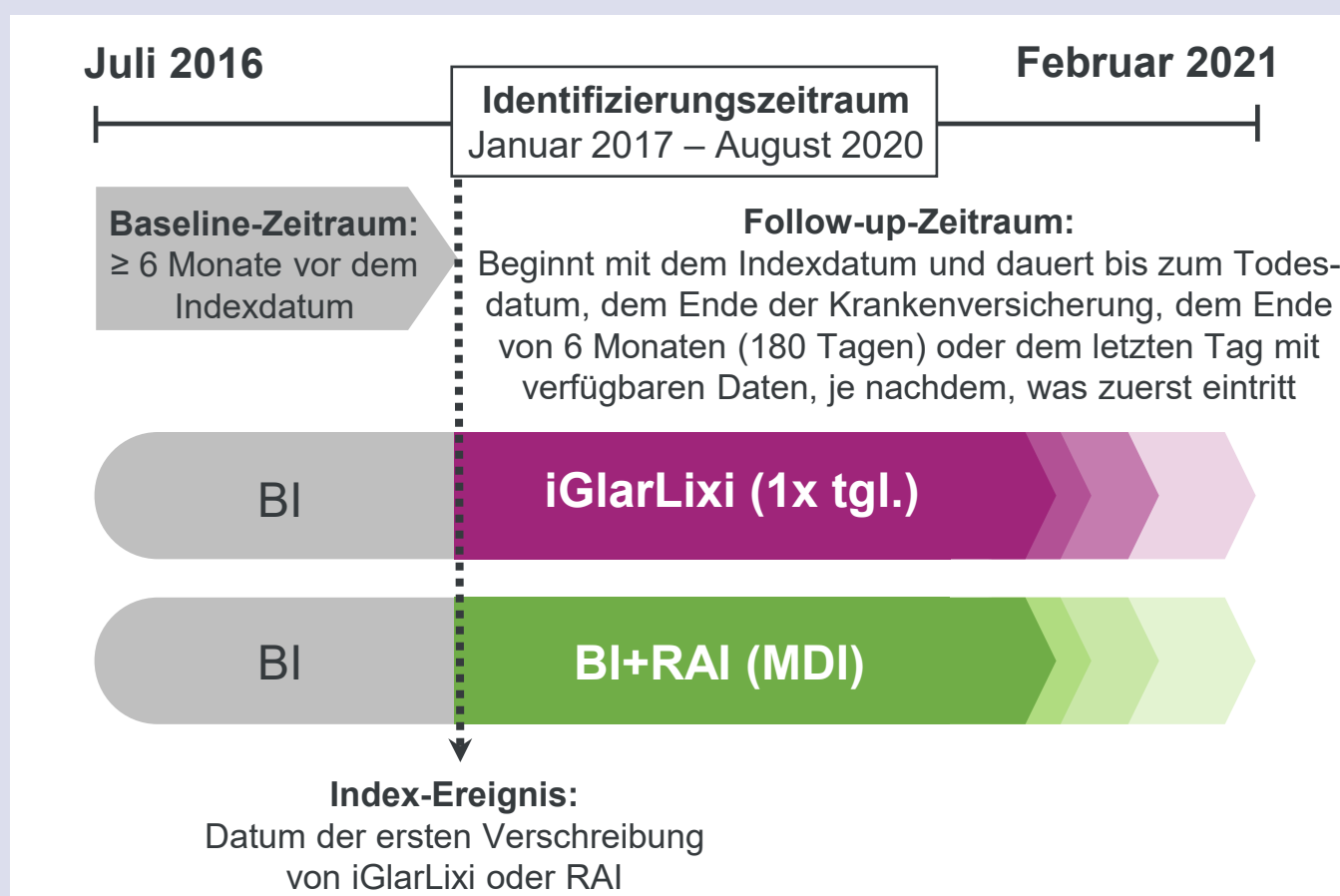
Vergleich der Wirksamkeit von iGlarLixi und BI+RAI bei Menschen mit T2D, die von einer BOT intensiviert werden, unter Verwendung von Real-World-Evidenz (RWE)

METHODEN

- Das Design der SoliSimplify-Studie ist in **Abbildung 1** dargestellt
- Eingeschlossen wurden Menschen mit T2D, ≥ 18 Jahre alt, mit mindestens einer Verschreibung von BI innerhalb des Baseline-Zeitraums und mit validen HbA_{1c}- und Körpergewichtsangaben während des Baseline- und des Post-Index-Zeitraums
- Teilnehmer wurden den Gruppen iGlarLixi und BI+RAI im Verhältnis 1:1 durch Propensity-Score-Matching (PMS) zugeordnet

Abbildung 1: Design der SoliSimplify-Studie

Retrospektive Kohorten-Beobachtungsstudie mit anonymisierten Patientendaten aus der Datenbank OMOP US Ambulatory EMRs



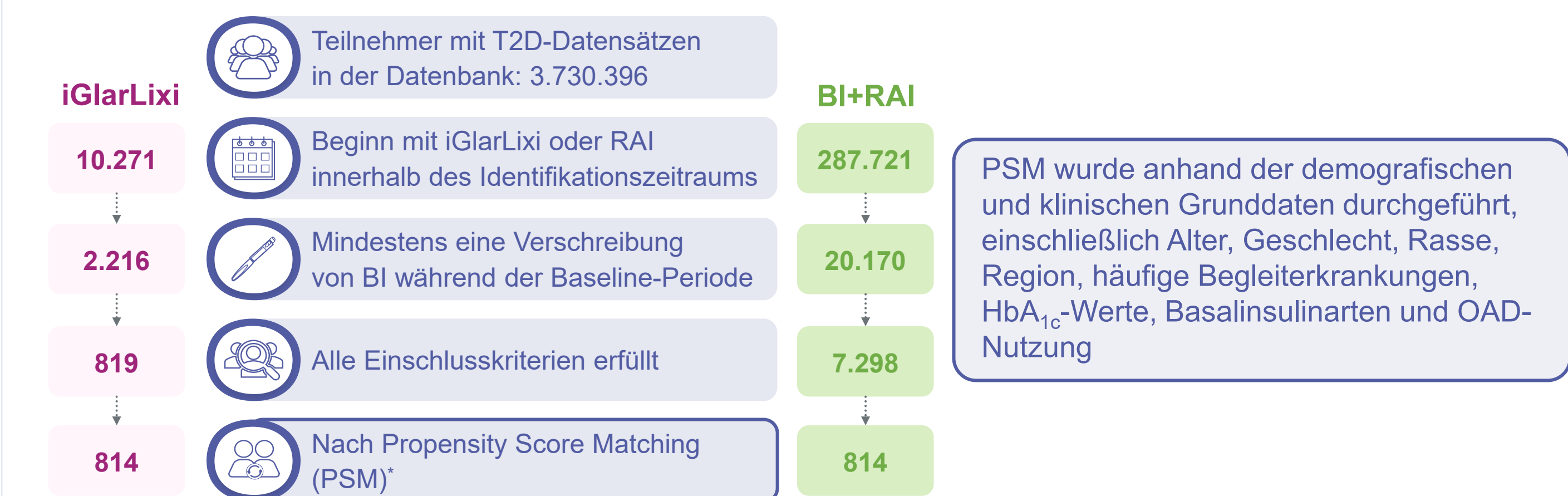
Primärer Endpunkt: Nicht-Unterlegenheit von iGlarLixi vs. BI+RAI in der HbA_{1c}-Änderung vom Ausgangswert (Baseline [BL]) bis 6 Monate (Nicht-Unterlegenheitsgrenze 0,3 %)

- Sekundäre Endpunkte (hierarchisch):**
- Änderung des Körpergewichts von BL bis 6 Monate
 - Erreichen des zusammengesetzten Endpunktes eines HbA_{1c} < 7 % (< 53 mmol/mol) ohne Hypoglykämien[‡] und ohne Gewichtszunahme nach 6 Monaten
 - Änderung des HbA_{1c} von BL bis 6 Monate

Weitere Endpunkte: Hypoglykämie-Inzidenz und -Raten nach 6-monatigem Follow-up; Subgruppenanalyse bei Teilnehmern ≥ 65 Jahren und mit HbA_{1c} ≥ 9 % (≥ 75 mmol/mol)

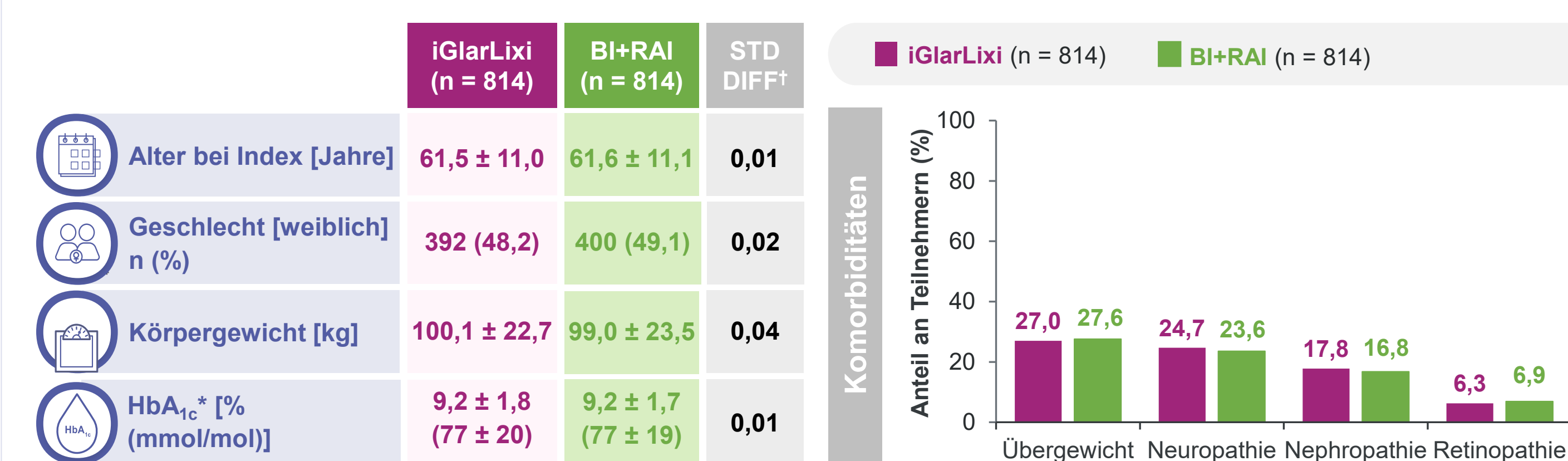
[‡] Definiert als ICD-10-CM-Code E16.2 und SNOMED-Code 4154498 oder Blutzucker < 70 mg/dl (< 3,9 mmol/l), der entweder durch Labor-tests oder Beobachtungsergebnisse bestätigt wurde
 BI: Basalinsulin; BL: Baseline, Ausgangswert; EMR: electronic medical record, elektronische Krankenakte; iGlarLixi: Insulin glargin 100 E/ml + Lixisenatid; MDI: multiple daily injections, tägliche Mehrfach-Injektionen; OMOP: Observational Medical Outcomes Partnership; PSM: Propensity Score Matching; RAI: rapid acting insulin, rasch wirkendes Insulin

Abbildung 2: Studienteilnehmer nach Auswahlkriterien und PSM



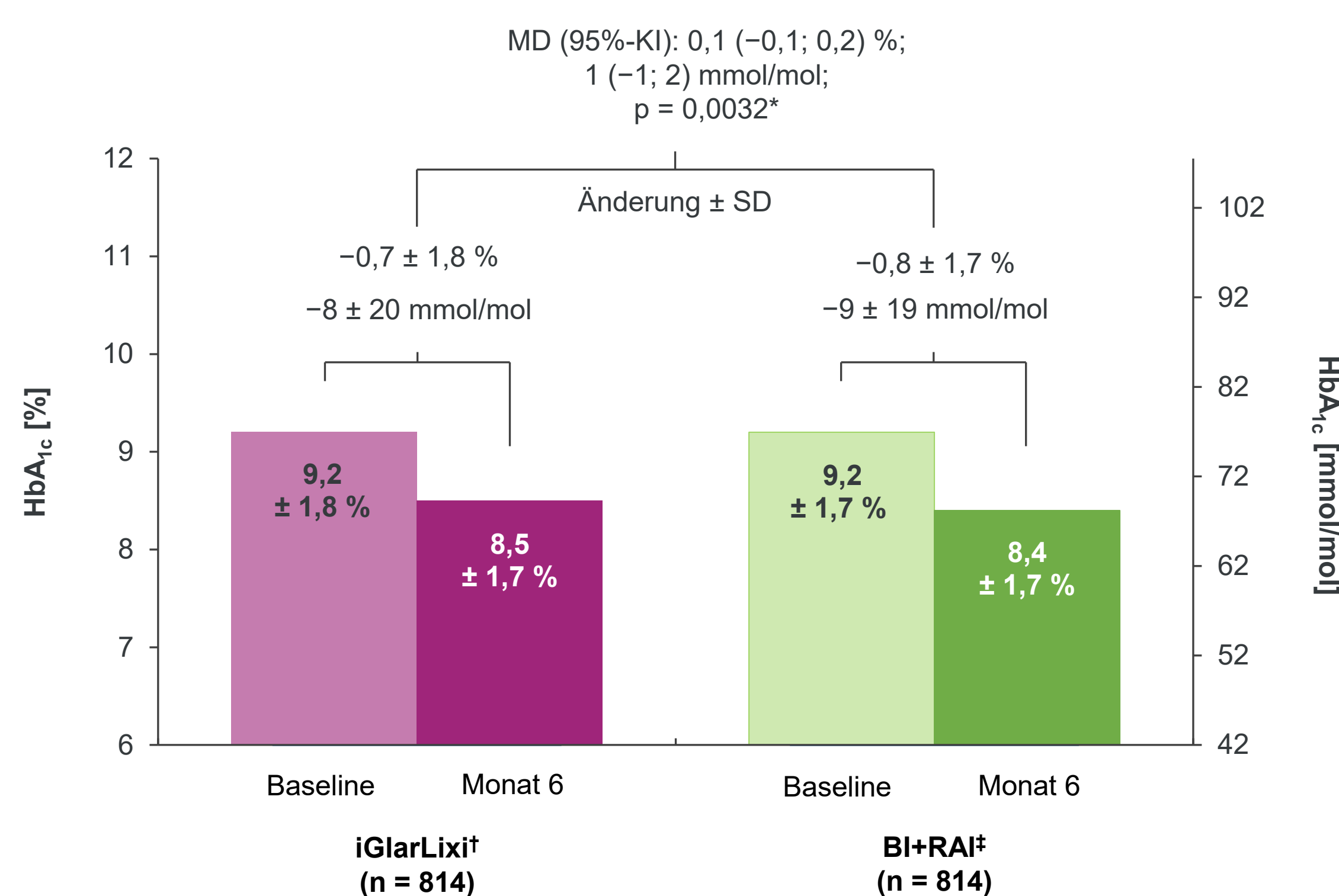
Für jeden Teilnehmer wurden mittels logistischer Regression Propensity Scores erstellt. Die Scores repräsentierten die Wahrscheinlichkeit, dass ein Teilnehmer iGlarLixi auf der Grundlage der beobachteten demografischen und klinischen Ausgangsdaten erhielt. Die Ausgewogenheit zwischen Propensity Score gematchten Gruppen wurde mit STDDIFF und einem Schwellenwert von 0,1 untersucht.
 BI: Basalinsulin; iGlarLixi: Fixkombination aus Insulin glargin 100 E/ml + Lixisenatid; HbA_{1c}: glykiiertes Hämoglobin A_{1c}; OAD: orale/-s Antidiabetika/-um; PSM: Propensity Score Matching; RAI: Rapid acting insulin, rasch wirksames Insulin; STDDIFF: standardisierte mittlere Differenz; T2D: Typ-2-Diabetes

Abbildung 3: Ausgangscharakteristika nach Propensity Score Matching



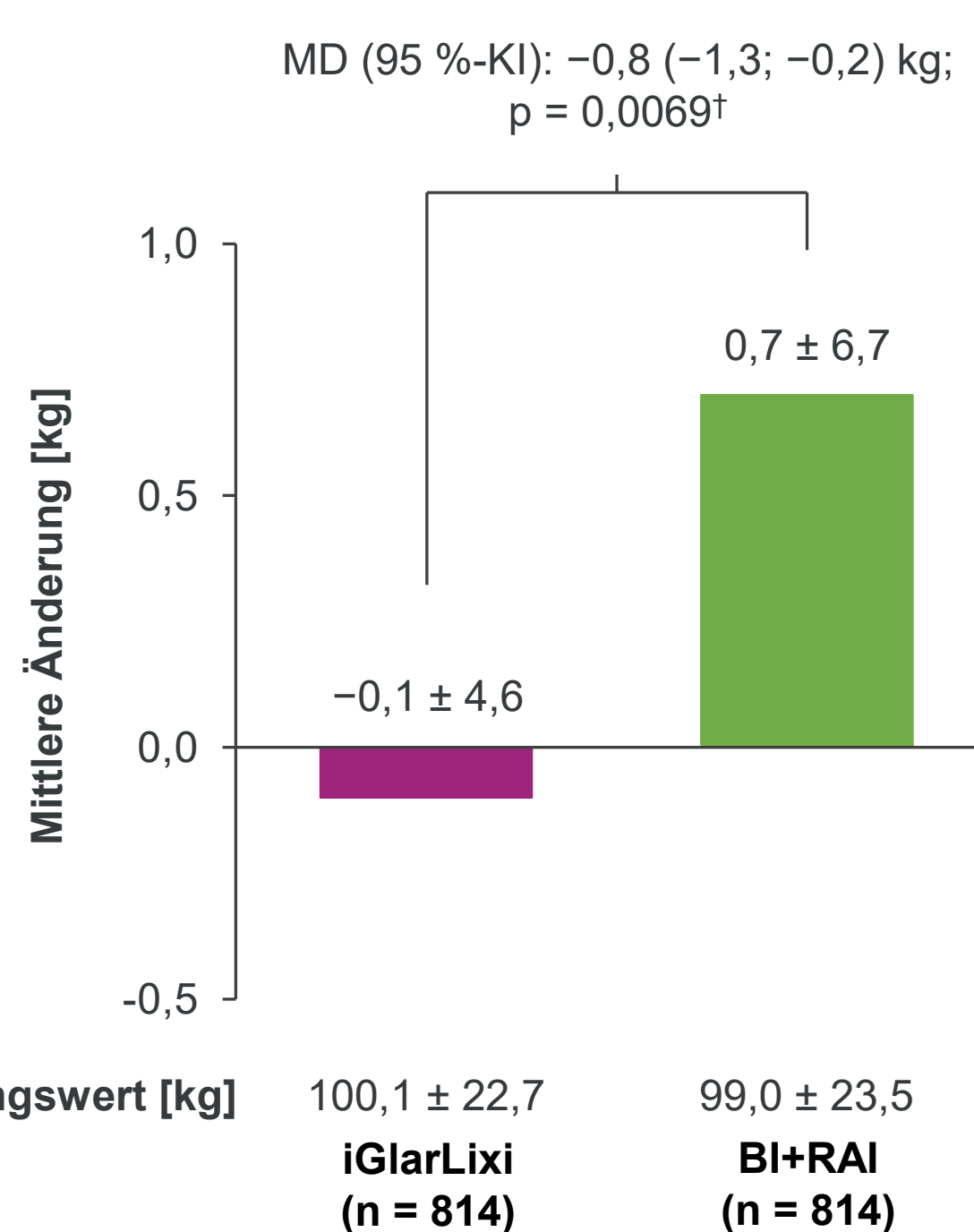
Angaben sind Mittelwerte ± Standardabweichung, sofern nichts anderes vermerkt ist. * Am nächsten zum Indexdatum; † Ausgewogenheit zwischen den PSM-Gruppen bewertet mit STDDIFF und einem Schwellenwert von 0,1.
 BI: Basalinsulin; iGlarLixi: Fixkombination aus Insulin glargin 100 E/ml + Lixisenatid; HbA_{1c}: glykiiertes Hämoglobin A_{1c}; OAD: orale/-s Antidiabetika/-um; PSM: Propensity Score Matching; RAI: Rapid acting insulin, rasch wirksames Insulin; STDDIFF: standardisierte mittlere Differenz; T2D: Typ-2-Diabetes

Abbildung 4: Mittlere Änderung des HbA_{1c}



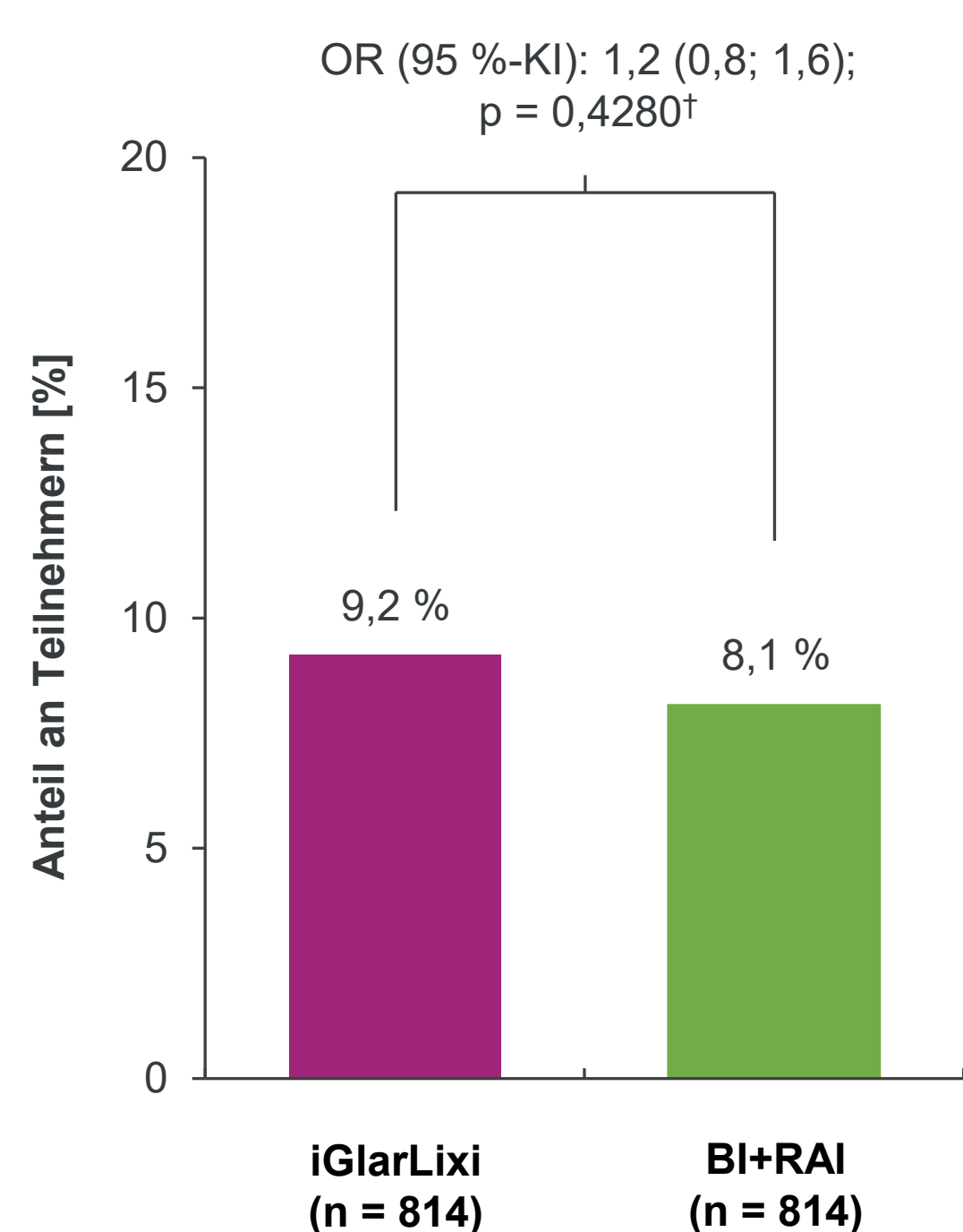
* Einseitiger p-Wert zur Untersuchung der Nicht-Unterlegenheit von iGlarLixi vs. BI+RAI mit Nicht-Unterlegenheitsgrenze = 0,3 % (3 mmol/mol); † Die mmol/mol-Werte von iGlarLixi waren 77 ± 20 zu Baseline und 69 ± 19 beim Follow-up; ‡ Die mmol/mol-Werte von BI+RAI waren 77 ± 19 zu Baseline und 68 ± 19 beim Follow-up.
 BI: Basalinsulin; KI: Konfidenzintervall; iGlarLixi, Insulin glargin 100 E/ml + Lixisenatid; MD: mittlere Differenz; RAI: rapid acting insulin, rasch wirkendes Insulin; SD: standard deviation, Standardabweichung.

Abbildung 5: Mittlere Änderung des Körpergewichts



[†] Zweiseitiger p-Wert zur Untersuchung der Überlegenheit von iGlarLixi vs. BI+RAI.
 BI: Basalinsulin; KI: Konfidenzintervall; iGlarLixi: Insulin glargin 100 E/ml + Lixisenatid; MD: Mittlere Differenz; OR: Odds Ratio, Chancenverhältnis; RAI: rapid acting insulin, schnell wirkendes Insulin

Abbildung 6: HbA_{1c} < 7 % ohne Hypoglykämien und Gewichtszunahme*



* Anteil der Teilnehmer, die beim 6-monatigen Follow-up einen HbA_{1c} < 7 % (< 53 mmol/mol) ohne Hypoglykämien und ohne Körpergewichtszunahme erreichten; † Zweiseitiger p-Wert zur Untersuchung der Überlegenheit von iGlarLixi vs. BI+RAI.
 BI: Basalinsulin; KI: Konfidenzintervall; iGlarLixi: Insulin glargin 100 E/ml + Lixisenatid; MD: Mittlere Differenz; OR: Odds Ratio, Chancenverhältnis; RAI: rapid acting insulin, schnell wirkendes Insulin

ERGEBNISSE

- Von 3.730.396 Teilnehmern mit T2D aus der Datenbank standen nach Auswahlkriterien und PSM 814 aus jeder Kohorte für die Analysen zur Verfügung (**Abbildung 2**). Die mittels PSM generierten Kohorten hatten ausgewogene Ausgangscharakteristika (**Abbildung 3**)
- iGlarLixi und BI+RAI verbesserten beide die Blutzuckereinstellung; iGlarLixi war BI+RAI bezüglich der HbA_{1c}-Änderung von BL bis Monat 6 nicht unterlegen (**Abbildung 4**)
- iGlarLixi war BI+RAI bei der Gewichtsänderung von BL bis 6 Monate überlegen (**Abbildung 5**). Da keine Überlegenheit von iGlarLixi vs. BI+RAI bei Erreichung des zusammengesetzten Endpunktes gezeigt wurde (**Abbildung 6**), wurde nicht mehr auf Überlegenheit bei der HbA_{1c}-Änderung getestet
- Nach 6-monatigem Follow-up wurden in beiden Behandlungsgruppen nur sehr wenige Hypoglykämien registriert, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen bei Häufigkeit und Raten (Daten nicht gezeigt). Sensitivitäts-Analysen zeigten ähnliche Ergebnisse (Daten nicht gezeigt)
- Teilnehmer ≥ 65 Jahre**
 - Ähnlicher mittlerer HbA_{1c} von BL bis 6 Monate bei iGlarLixi vs. BI+RAI; die Größenordnung war mit dem der Gesamt-Studienpopulation vergleichbar
 - Einen HbA_{1c} < 7 % ohne Hypoglykämien oder Gewichtszunahme erreichten 11,6 % bzw. 7,7 % der mit iGlarLixi bzw. BI+RAI behandelten Teilnehmer
- Teilnehmer mit einem HbA_{1c}-Ausgangswert ≥ 9 %**
 - iGlarLixi und BI+RAI führten zu ähnlicher HbA_{1c}-Senkung von BL bis 6 Monate
 - Einen HbA_{1c} < 7 % ohne Hypoglykämien oder Gewichtszunahme erreichten ~ 5,0 % der Teilnehmer in beiden Behandlungsgruppen

DISKUSSION

- iGlarLixi war BI+RAI bei der HbA_{1c}-Senkung nach 6-monatiger Therapie nicht unterlegen
- iGlarLixi führte nicht zu Gewichtszunahme, während mit BI+RAI Gewichtszunahme beobachtet wurde
- Hypoglykämien waren bei beiden Behandlungsgruppen gering – wahrscheinlich durch Untererfassung – ohne Unterschiede zwischen den Behandlungen
- Diese RWE-Ergebnisse stützen Ergebnisse der DUAL VII-RCT, in der eine Fixkombination aus BI+GLP-1-RA mit einem BI+RAI-Schema verglichen wurde³
- SoliSimplify ist die erste Vergleichsstudie von iGlarLixi mit BI+RAI-Behandlungsschemata für T2D in einem RWE-Setting; robuste Sensitivitätsanalysen bestätigen die Hauptergebnisse
- Limitationen sind das Nicht-RCT-Design, wodurch Selektionsbias, geringere Therapietreue und fehlende Informationen in der Datenbank möglich sind; PMS kann helfen, Bias durch potenzielle Störfaktoren zu reduzieren

SCHLUSSFOLGERUNG

Diese Daten aus der Versorgungsrealität zeigen, dass iGlarLixi nach 6 Monaten zu ähnlichen glykämischen Ergebnissen wie BI+RAI führte, mit dem zusätzlichen Vorteil einer geringeren Gewichtszunahme und eines einfacheren Behandlungsregimes

ABKÜRZUNGEN

ADA: American Diabetes Association; BI: Basalinsulin; BL: Baseline, Ausgangs-; BOT: basal-unterstützte orale Therapie; EMR: Electronic medical record, elektronische Krankenakte; GLP-1-RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist, glukagon-ähnliches Peptid-1-Rezeptor-agonist; HbA_{1c}: glykiiertes Hämoglobin A_{1c}; iGlarLixi: Fixkombination aus Insulin glargin 100 E/ml und Lixisenatid; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Differenz; MDI: Multiple daily injections, tägliche Mehrfach-Injektionen; OAD: orale/-s Antidiabetika/-um; OR: Odds-Ratio, Chancenverhältnis; PSM: Propensity Score Matching; RAI: Rapid acting insulin, rasch wirksames Insulin; RCT: randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie; RWE: Real-World-Evidenz; SD: Standard deviation, Standardabweichung; STD DIFF: standardisierte mittlere Differenz; T2D: Typ-2-Diabetes.

LITERATUR

- American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl. 1): S125–43
- Rosenstock J et al. *Diabetes Care* 2021; 44: 2361–70
- Billings LK et al. *Diabetes Care* 2018; 41: 1009–16.

OFFENLEGUNGEN

RJM war als Berater und Referent für Sanofi und NovoNordisk tätig. JR war in Beratungsgremien für Applied Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Intarcia, Janssen, Novo Nordisk, Oramed, Sanofi und Zealand tätig und erhielt Forschungsunterstützung von Applied Therapeutics, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Genentech, Glaxo Smith Kline (GSK), Intarcia, Janssen, Lexicon, Merck, Novo Nordisk, Oramed, Pfizer und Sanofi. AYYC erhielt Berater- und/oder Referentenhonorare von Abbott, AstraZeneca, Bausch, Bayer, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, Insulet, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi, HLS Therapeutics, Medtronic und Takeda; und hat an klinischen Studien teilgenommen, die von Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Sanofi und Applied Therapeutics unterstützt wurden. RR erhielt Beraterhonorare von AstraZeneca, Novo Nordisk, Sanofi und Referentenhonorare von AstraZeneca, Eli Lilly, Merck Sharpe & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi. GG hat an Beratungsgremien teilgenommen für MSD, AstraZeneca, Novo Nordisk, Sanofi, Abbott und Pfizer, und war Referent für Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Servier und Takeda. KD, XL und MC sind Mitarbeiter von Sanofi und können Aktien und/oder Aktienoptionen des Unternehmens halten. JF erhielt Forschungsunterstützung von Akero, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb (BMS), 89bio, Eli Lilly, Intercept, IONIS, Janssen, Madrigal, Metacrine, Merck, North Sea Therapeutics, Novartis, Novo Nordisk, Oramed, Pfizer, Poxel, Sanofi und Theracos; hat an Beratungsgremien und Beratungsgremien teilgenommen für Akero, Altimmune, Axcella Health, Becton Dickinson, Boehringer Ingelheim, Carmot Therapeutics, Echosens, 89bio, Eli Lilly, Gilead, Intercept, Metacrine, Merck, Novo Nordisk, Pfizer und Sanofi; und war Referent für Eli Lilly, Merck und Sanofi.

DANKSAGUNGEN

Die Autoren danken Ana Merino-Trigo, PhD (Sanofi) für die Koordination der Entwicklung dieses Posters und für die freundliche Durchsicht. Redaktionelle Unterstützung wurde von Marketa Borkovcova von Fishawack Communications Ltd., einem Unternehmen von Fishawack Health, geleistet.

FINANZIERUNG

Diese Studie wurde von Sanofi, Paris, Frankreich, unterstützt. Redaktionelle Unterstützung von Fishawack Communications Ltd., einem Unternehmen von Fishawack Health, wurde von Sanofi finanziert.