

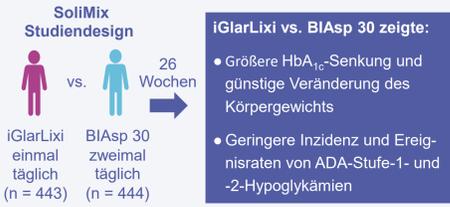


Philip D. Home¹, Rory J. McCrimmon², Julio Rosenstock³, Matthias Blüher⁴, Thorsten Siegmund⁵, Katrin Pegelow⁶, Lydie Melas-Melt⁷, Khier Djaballah⁸, Francesco Giorgino⁹

¹Newcastle University, Translation and Clinical Research Institute, Newcastle upon Tyne, Großbritannien; ²University of Dundee, School of Medicine, Dundee, Großbritannien; ³University of Texas at Dallas, Dallas Diabetes Research Center at Medical City, Dallas, TX, USA; ⁴Universität Leipzig, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie, Leipzig, Deutschland; ⁵Isar Klinikum, Diabetes-, Hormon- und Stoffwechsellabor am Isar Klinikum, München, Deutschland; ⁶Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Medical Affairs Primary Care – Diabetes, Berlin, Deutschland; ⁷IVIDATA Life Sciences, Department of Biostatistics, Levallois-Perret, Frankreich; ⁸Sanofi, Global Medical Incretins, Paris, Frankreich; ⁹Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Dipartimento della Emergenza e Trapianti d'Organo (DETO), Bari, Italien

KURZFASSUNG

SoliMix war die erste klinische Studie zum direkten Vergleich von iGlarLixi mit dem Mischinsulin BIAsp 30 bei Erwachsenen mit T2D, die von Basalinsulin + 1–2 oralen Antidiabetika (BOT) intensiviert wurden



Die Ergebnisse der SoliMix-Studie wurden unabhängig von Ausgangs-HbA_{1c}, -Insulindosis oder -BMI beobachtet

HbA _{1c} [%]: ≥ 7,5–< 8,0 > 8,0–< 9,0 > 9,0–< 10,0	Insulindosis [E/Tag]: < 30 ≥ 30	BMI [kg/m ²]: < 25,0 ≥ 25,0–< 30,0 ≥ 30,0–< 35,0 ≥ 35,0
--	---------------------------------------	---

EINLEITUNG

- Ausgangs-Charakteristika können die Behandlungsergebnisse bei Menschen mit Typ-2-Diabetes (T2D) beeinflussen^{1,2}
- In Leitlinien wird die Bedeutung einer Individualisierung der Behandlung hervorgehoben. Subgruppenanalysen können Behandlungsentscheidungen verbessern, indem sie Wirksamkeit und Sicherheit bei bestimmten Teilnehmern belegen³
- Die primären Ergebnisse der SoliMix-Studie zeigten eine stärkere HbA_{1c}-Senkung und eine günstige Veränderung des Körpergewichts bei geringerer Hypoglykämie-Inzidenz und -Raten mit iGlarLixi vs. BIAsp 30 bei Erwachsenen mit T2D, die von einer BOT intensiviert wurden⁴

ZIELSETZUNG

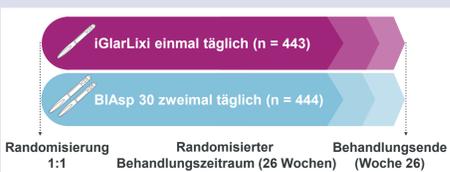
Die Endpunkte der SoliMix-Studie wurden nach Ausgangs-HbA_{1c}-Wert, -Insulindosis und -BMI analysiert

METHODEN

- Das Design der SoliMix-Studie ist in **Abbildung 1** dargestellt⁵
- Analysen der Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich Veränderungen von HbA_{1c} und Körpergewicht wurden für die Subgruppen nach Basalinsulindosis und BMI vorab definiert. Alle anderen Bewertungen, einschließlich der Heterogenitäts-p-Werte, erfolgten *post hoc*

Abbildung 1: Design der SoliMix-Studie

Eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-3b-Studie bei Erwachsenen mit T2D und HbA_{1c} ≥ 7,5 % bis ≤ 10,0 %, die von Basalinsulin plus ein oder zwei OAD* intensiviert wurden (EudraCT: 2017-003370-13)^{4,5}



Primäre Endpunkte: Nichtunterlegenheit der HbA_{1c}-Änderung (Grenze 0,30 %) oder Überlegenheit der Körpergewichtsänderung vom Ausgangswert bis Woche 26

*Metformin ± SGLT2-Inhibitor
BIAsp 30: biphasisches Insulin aspart 30 (30 % Insulin aspart + 70 % Insulin aspart-Protamin); iGlarLixi: Insulin glargin 100 E/ml + Lixisenatid; OAD: orale/-s Antidiabetika/-um; SGLT2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; T2D: Typ-2-Diabetes

ERGEBNISSE

- Demografische Daten der Teilnehmer und Ausgangs-Charakteristika der Gesamtpopulation sind in **Tabelle 1** aufgeführt
- Es wurde keine Heterogenität des Behandlungseffekts nach Subgruppen für Veränderungen des HbA_{1c}-Werts, des Körpergewichts oder der Insulindosis vom Ausgangswert bis Woche 26 festgestellt (**Abbildung 2** und **Tabelle 2**)

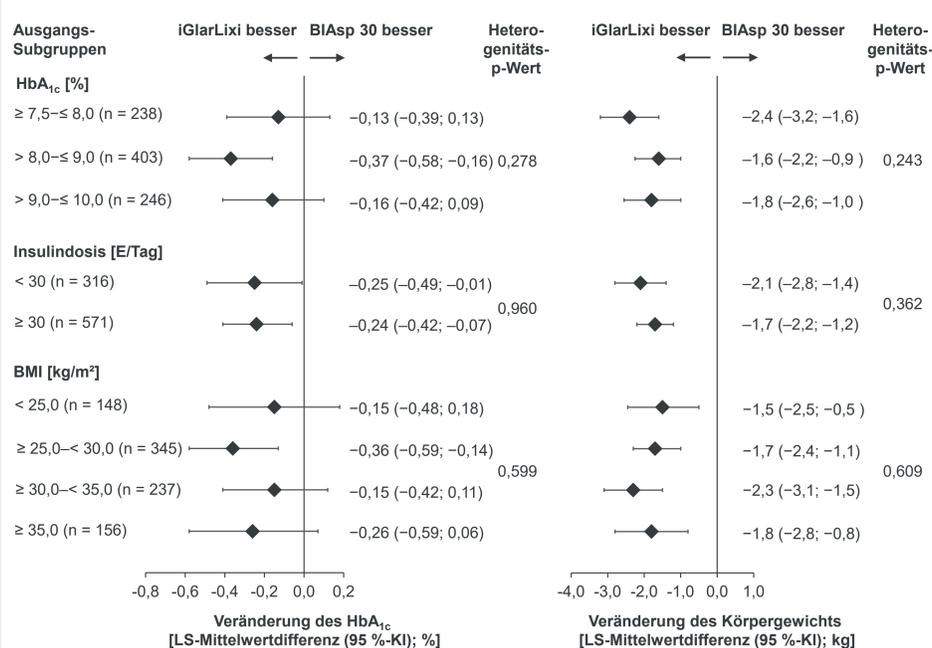
Tabelle 1: Demografische Daten der Teilnehmer und Ausgangs-Charakteristika nach Ausgangs-HbA_{1c}, -Insulindosis und -BMI

	HbA _{1c}			Insulindosis	
	≥ 7,5–< 8,0 % (n = 238)	> 8,0–< 9,0 % (n = 403)	> 9,0–< 10,0 % (n = 246)	< 30 E/Tag (n = 316)	≥ 30 E/Tag (n = 571)
Alter [Jahre]	60,7 ± 10,5	59,9 ± 10,1	58,7 ± 10,0	59,6 ± 10,5	59,9 ± 10,0
BMI [kg/m ²]	30,1 ± 5,0	30,0 ± 4,9	29,5 ± 4,8	28,9 ± 4,6	30,4 ± 5,0
Dauer des T2D [Jahre]	13,1 ± 7,4	12,7 ± 7,0	13,4 ± 7,4	12,3 ± 7,1	13,4 ± 7,3
HbA _{1c} [%]	7,8 ± 0,2	8,5 ± 0,3	9,5 ± 0,3	8,6 ± 0,7	8,6 ± 0,6
HbA _{1c} [mmol/mol]	62 ± 2	70 ± 3	80 ± 3	70 ± 8	71 ± 7
Insulindosis [E/Tag]	32,1 ± 9,7	33,3 ± 9,4	32,9 ± 10,0	23,0 ± 3,1	38,9 ± 6,9

	BMI			
	< 25,0 kg/m ² (n = 148)	≥ 25,0–< 30,0 kg/m ² (n = 345)	≥ 30,0–< 35,0 kg/m ² (n = 237)	≥ 35,0 kg/m ² (n = 156)
Alter [Jahre]	59,2 ± 10,1	60,2 ± 10,2	60,4 ± 9,9	58,8 ± 10,2
BMI [kg/m ²]	23,2 ± 1,3	27,5 ± 1,4	32,4 ± 1,5	37,6 ± 1,5
Dauer des T2D [Jahre]	12,6 ± 8,1	13,7 ± 7,1	13,2 ± 6,7	11,6 ± 7,3
HbA _{1c} [%]	8,6 ± 0,7	8,6 ± 0,7	8,6 ± 0,7	8,6 ± 0,7
HbA _{1c} [mmol/mol]	70 ± 7	71 ± 7	70 ± 7	70 ± 7
Insulindosis [E/Tag]	31,5 ± 8,2	31,6 ± 9,5	33,4 ± 9,7	36,5 ± 10,4

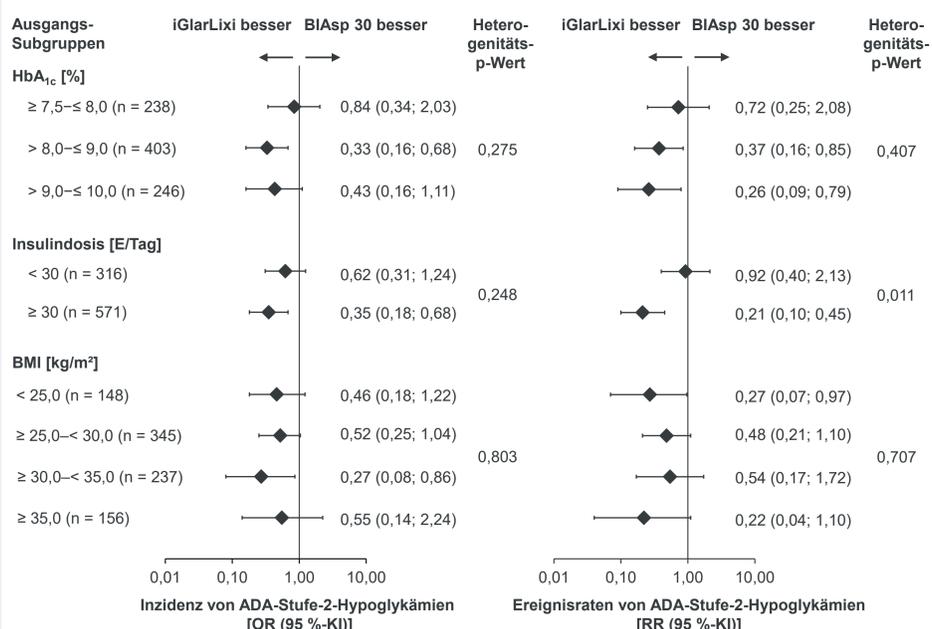
Randomisierte Population. Die Daten sind Mittelwerte ± SD. BMI: Body-Mass-Index; E: Einheit/en; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; SD: Standard deviation, Standardabweichung; T2D: Typ-2-Diabetes

Abbildung 2: Veränderung des HbA_{1c} und des Körpergewichts vom Ausgangswert bis Woche 26



MITT-Population. BMI: Body-Mass-Index; E: Einheit/en; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares, nach der Methode der kleinsten Quadrate; MITT: modifizierte Intention-to-Treat

Abbildung 3: Inzidenz und Ereignisraten von ADA-Stufe-2-Hypoglykämien



MITT-Population. ADA-Stufe-2-Hypoglykämien: Plasmaglukose < 54 mg/dl (< 3,0 mmol/l). BMI: Body-Mass-Index; E: Einheit/en; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares, nach der Methode der kleinsten Quadrate; MITT: modifizierte Intention-to-Treat; OR: Odds-Ratio, Chancenverhältnis; RR: Rate-Ratio, Ratenverhältnis

ERGEBNISSE (Fortsetzung)

Tabelle 2: Änderung der Insulindosis vom Ausgangswert bis Woche 26

Ausgangs-Subgruppen	iGlarLixi vs. BIAsp 30 LS-Mittelwertdifferenz [(95 %-KI); E/Tag]	Heterogenitäts-p-Wert
HbA _{1c} [%]		
≥ 7,5–< 8,0 (n = 238)	-12,4 (-55,3; 30,6)	1,000*
> 8,0–< 9,0 (n = 403)	-12,0 (-50,9; 27,0)	
> 9,0–< 10,0 (n = 246)	-12,3 (-45,6; 20,9)	
Insulindosis [E/Tag]		
< 30 (n = 316)	-10,7 (-50,5; 29,1)	0,909
≥ 30 (n = 571)	-13,3 (-46,7; 20,1)	
BMI [kg/m ²]		
< 25,0 (n = 148)	-11,4 (-47,4; 24,5)	0,994
≥ 25,0–< 30,0 (n = 345)	-11,7 (-47,0; 23,6)	
≥ 30,0–< 35,0 (n = 237)	-16,3 (-60,2; 27,6)	
≥ 35,0 (n = 156)	-9,7 (-56,3; 37,0)	

MITT-Population; *0,9998
BMI: Body-Mass-Index; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares, nach der Methode der kleinsten Quadrate; MITT: modifizierte Intention-to-Treat

- Inzidenz und Raten von ADA-Stufe-2-Hypoglykämien zeigten keinen nachweisbaren Effekt nach Ausgangs-HbA_{1c} oder -BMI. Die Hypoglykämie-Ereignisraten nach Insulindosis ergaben jedoch einen Heterogenitäts-p-Wert von 0,011 (**Abbildung 3**)
- Inzidenz und Raten von ADA-Stufe-1-Hypoglykämien zeigten keine Heterogenität des Behandlungseffekts nach Subgruppen (alle p > 0,10, Daten nicht gezeigt)

DISKUSSION

- Die primären Ergebnisse der SoliMix-Studie zeigten keinen nachweisbaren Effekt in Abhängigkeit von Ausgangs-HbA_{1c}-Wert, -Insulindosis oder -BMI. Inzidenz und Ereignisraten von Hypoglykämien der ADA-Stufen 1 und 2 zeigten überwiegend keine Hinweise auf eine Heterogenität des Behandlungseffekts in Abhängigkeit von Ausgangs-HbA_{1c}-Wert, Insulindosis oder BMI
- In Anbetracht des einzigen signifikanten p-Wertes unter allen Tests, der für die Ereignisraten von ADA-Hypoglykämien der Stufe 2 festgestellt wurde, ist es nicht möglich zu bestimmen, ob es einen echten Unterschied zwischen den Subgruppen gibt; die fehlende Signifikanz bei den Inzidenzdaten lässt dies jedoch unwahrscheinlich erscheinen
- Zu den Limitationen dieser Analysen gehören die geringe Stichprobengröße in einigen Subgruppen und der explorative Charakter der Analysen

SCHLUSSFOLGERUNG

Die in der SoliMix-Studie mit iGlarLixi vs. BIAsp 30 nachgewiesene stärkere HbA_{1c}-Senkung, die günstige Körpergewichtsänderung und weniger Hypoglykämie-Ereignisse wurden unabhängig von Ausgangs-HbA_{1c}-Wert, -Insulindosis oder -BMI beobachtet

ABKÜRZUNGEN

ADA: American Diabetes Association; 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; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; iGlarLixi: Fixkombination aus Insulin glargin 100 E/ml und Lixisenatid; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares, nach der Methode der kleinsten Quadrate; MITT: modifizierte Intention-to-Treat; NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: orale/-s Antidiabetika/-um; OR: Odds-Ratio, Chancenverhältnis; RR: Rate-Ratio, Ratenverhältnis; SD: Standard deviation, Standardabweichung; SGLT2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; T2D: Typ-2-Diabetes.

LITERATUR

- Porcellati F et al. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e6022
- Miller ME et al. *BMJ* 2010; 340: b5444
- American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl. 1): S111–24
- Rosenstock J et al. *Diabetes Care* 2021; 44: 2361–70
- McCrimmon RM et al. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1221–31

OFFENLEGUNGEN

PDH oder Institutionen, mit denen er in Verbindung steht, haben von Sanofi und Novo Nordisk sowie von anderen GLP-1-RA- und Insulinherstellern, einschließlich AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Gan & Lee, GlaxoSmithKline (GSK), Janssen und Merck Sharp & Dohme (MSD) finanzielle Mittel für seine Forschungs-, Beratungs- und Vortragstätigkeiten erhalten. **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, GSK, Intarcia, Janssen, Lexicon, Merck, Novo Nordisk, Oramed, Pfizer und Sanofi. **MB** erhielt Honorare als Berater und Referent von Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Novartis und Sanofi. **TS** hat Vortragshonorare von Abbott, Ascensia, AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb, Bayer, Berlin Chemie, Biogen, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Roche und Sanofi erhalten und an Beratungsgremien von Abbott, Ascensia, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, MSD, Novo Nordisk, Roche und Sanofi teilgenommen. **KP** und **KD** sind Mitarbeiter von Sanofi und können Aktien und/oder Aktienoptionen des Unternehmens halten. **LMM** ist eine Angestellte von IVIDATA, Levallois-Perret, Frankreich, im Auftrag von Sanofi. **FG** war als Berater für AstraZeneca tätig, hat als Forschungsbeauftragter für Eli Lilly gearbeitet, war als Referent für AstraZeneca und Eli Lilly tätig, war als Berater für Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Roche Diabetes Care und Sanofi tätig und hat Zuschüsse von Eli Lilly, Lifescan und Roche Diabetes Care erhalten.

DANKSAGUNGEN

Die Autoren danken den Studienteilnehmern, Studienmitarbeitern und Prüfern für ihre Teilnahme. Wir danken Ana Merino-Trigo, PhD (Sanofi) für die Koordination der Entwicklung dieses Posters und für die freundliche Durchsicht. Redaktionelle Unterstützung wurde von Cam Hubert, PhD, und Hannah Brown, PhD, von Fishawack Communications Ltd., einem Unternehmen von Fishawack Health, geleistet.

FINANZIERUNG

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