

Philip D. Home¹, Julio Rosenstock², Francesco Giorgino³, Matthias Blüher⁴, Thorsten Siegmund⁵, Khier Djaballah⁶, Katrin Pegelow⁷, Lydie Melas-Melt⁸, Rory J. McCrimmon⁹

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

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

SoliMix Studiendesign

Primäre Studienergebnisse:

- Größere HbA_{1c}-Senkung und Vorteil beim Körpergewicht mit iGlarLixi vs. BIAsp 30
- Geringere Inzidenz und Ereignisraten von ADA-Stufe-1- und -2-Hypoglykämien mit iGlarLixi vs. BIAsp 30

Die primären Ergebnisse der SoliMix-Studie wurden unabhängig von Ausgangs-Alter, -Diabetesdauer oder -Nierenfunktion beobachtet

Alter [Jahre]	T2D-Dauer [Jahre]	Nierenfunktion (eGFR) [ml/min/1,73 m ²]
< 65 [Jahre]: ≥ 65	< 10 [Jahre]: ≥ 10	≥ 90 ≥ 60-< 90 < 60

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 potenzielle Unterschiede in der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit bei bestimmten Teilnehmern aufzeigen³
- 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

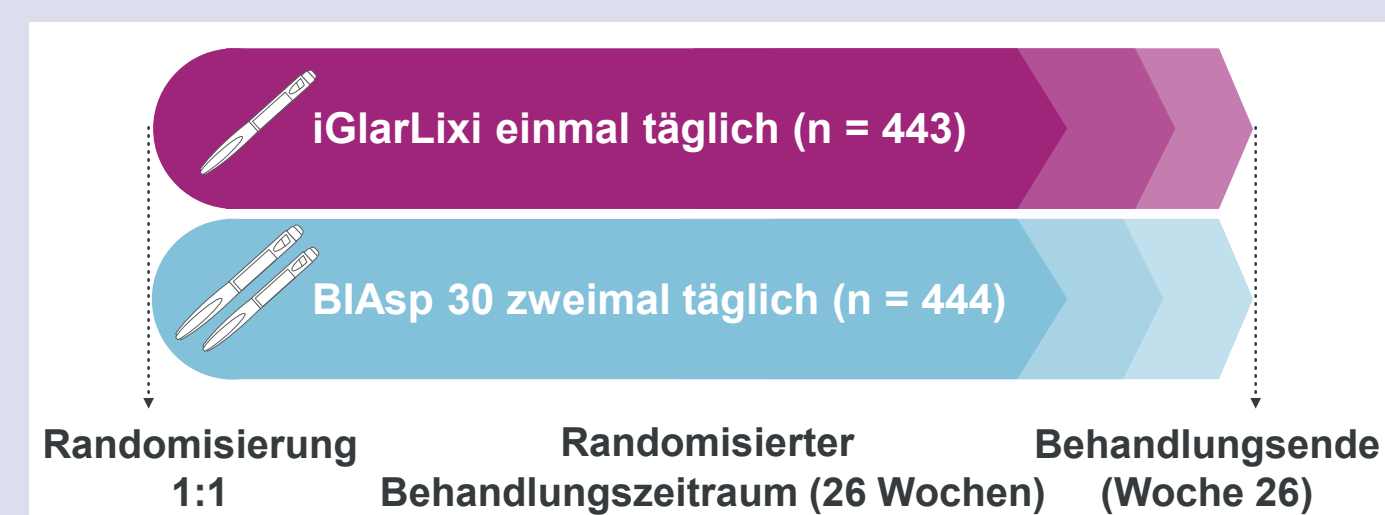
Die Endpunkte der SoliMix-Studie wurden nach Subgruppen basierend auf Alter, Diabetesdauer und Nierenfunktion zu Studienbeginn analysiert

METHODEN

- Das Design der SoliMix-Studie ist in **Abbildung 1** dargestellt⁵
- Analysen der Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich HbA_{1c} und Körpergewicht wurden für die Subgruppen nach T2D-Dauer 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** dargestellt
- Es wurde keine Heterogenität des Behandlungseffekts für Veränderungen des HbA_{1c}-Werts, des Körpergewichts oder der Insulindosis vom Ausgangswert bis Woche 26 in Abhängigkeit vom Alter, der Diabetesdauer oder der Nierenfunktion zu Studienbeginn beobachtet (**Abbildung 2** und **Tabelle 2**)

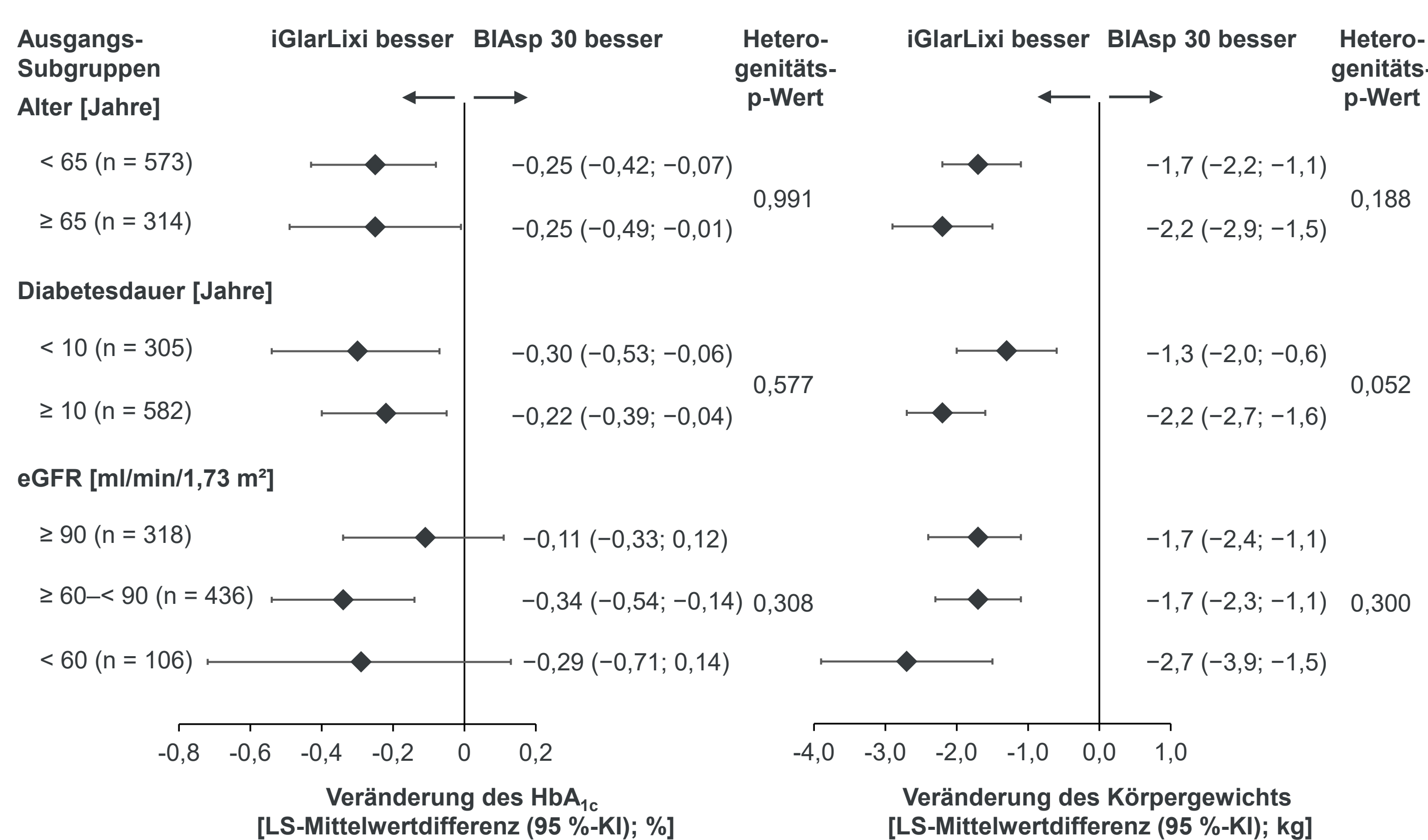
Tabelle 1: Demografische Daten der Teilnehmer und Ausgangs-Charakteristika nach Ausgangs-Alter, -Diabetesdauer und -Nierenfunktion

	Alter		Diabetesdauer	
	< 65 Jahre (n = 573)	≥ 65 Jahre (n = 314)	< 10 Jahre (n = 305)	≥ 10 Jahre (n = 582)
Alter [Jahre]	54,1 ± 7,7	70,1 ± 4,1	54,9 ± 10,3	62,4 ± 9,1
BMI [kg/m ²]	29,9 ± 5,0	29,9 ± 4,7	30,2 ± 5,3	29,7 ± 4,7
Dauer des T2D [Jahre]	11,0 ± 6,1	16,7 ± 7,6	5,6 ± 2,4	16,8 ± 5,8
HbA _{1c} [%]	8,6 ± 0,7	8,5 ± 0,7	8,5 ± 0,7	8,6 ± 0,7
HbA _{1c} [mmol/mol]	71 ± 7	70 ± 7	70 ± 7	71 ± 7
Insulindosis [E/Tag]	32,6 ± 9,6	33,3 ± 9,8	32,0 ± 9,5	33,3 ± 9,7

	eGFR		
	≥ 90 ml/min/1,73 m ² (n = 318)	≥ 60-< 90 ml/min/1,73 m ² (n = 436)	< 60 ml/min/1,73 m ² (n = 106)
Alter [Jahre]	55,2 ± 10,9	62,0 ± 8,6	65,3 ± 8,1
BMI [kg/m ²]	29,5 ± 4,9	30,1 ± 5,0	29,7 ± 4,5
Dauer des T2D [Jahre]	11,5 ± 7,2	13,4 ± 7,0	15,2 ± 7,2
HbA _{1c} [%]	8,6 ± 0,7	8,6 ± 0,7	8,5 ± 0,7
HbA _{1c} [mmol/mol]	71 ± 8	70 ± 7	70 ± 7
Insulindosis [E/Tag]	32,0 ± 9,7	33,6 ± 9,6	32,7 ± 8,9

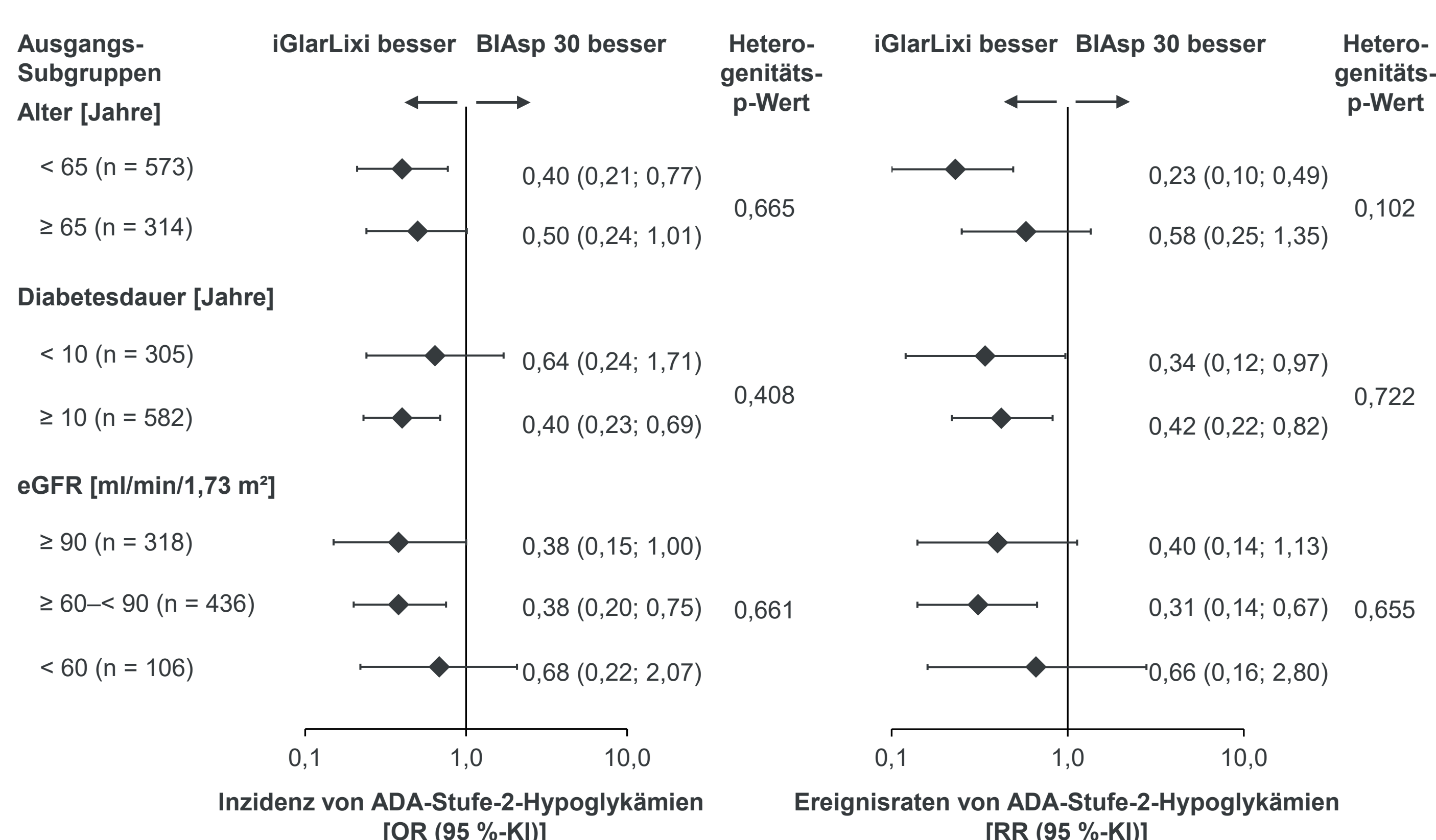
Randomisierte Population. Die Daten sind Mittelwerte ± SD. BMI: Body-Mass-Index; E: Einheit/en; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: glykisiertes Hämoglobin A_{1c}; SD: Standard deviation, Standardabweichung; T2D: Typ-2-Diabetes

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



mITT-Population. KI: Konfidenzintervall; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: glykisiertes Hämoglobin A_{1c}; 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). KI: Konfidenzintervall; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; 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
Alter [Jahre]		
< 65 (n = 573)	-11,9 (-47,4; 23,6)	0,991
≥ 65 (n = 314)	-12,2 (-48,9; 24,4)	
Diabetesdauer [Jahre]		
< 10 (n = 305)	-14,5 (-49,5; 20,4)	0,804
≥ 10 (n = 582)	-10,8 (-40,6; 19,1)	
eGFR [ml/min/1,73 m ²]		
≥ 90 (n = 318)	-12,8 (-50,0; 24,4)	0,999
≥ 60-< 90 (n = 436)	-12,5 (-39,7; 14,8)	
< 60 (n = 106)	-11,6 (-82,5; 59,2)	

mITT-Population
KI: Konfidenzintervall; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LS: least squares, nach der Methode der kleinsten Quadrate; mITT: modifizierte Intention-to-Treat

- Es wurde keine Heterogenität des Behandlungseffekts in allen Subgruppen hinsichtlich Inzidenz und Ereignisraten von ADA-Stufe-2-Hypoglykämien beobachtet (**Abbildung 3**)
- Ähnliche Ergebnisse wurden für ADA-Stufe-1-Hypoglykämien beobachtet (alle p > 0,10, Daten nicht gezeigt)

DISKUSSION

- Bei den primären Ergebnissen der SoliMix-Studie wurde kein nachweisbarer Effekt in Abhängigkeit von Ausgangs-Alter, -Diabetesdauer oder -Nierenfunktion festgestellt
- Auch für die mit iGlarLixi vs. BIAsp 30 nachgewiesene geringere Inzidenz und Ereignisraten von Hypoglykämien der ADA-Stufen 1 und 2 wurden keine detektierbaren Hinweise auf eine Heterogenität des Behandlungseffekts nach Ausgangs-Alter, -Diabetesdauer oder -Nierenfunktion gefunden
- Zu den Limitationen gehören die geringe Stichprobengröße in einigen Subgruppen und die explorative Natur 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 waren unabhängig von Ausgangs-Alter, -Diabetesdauer oder -Nierenfunktion

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; eGFR: estimated glomerular filtration rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}: glykisiertes 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; 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: e06022
- 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. 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. 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. 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, Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Medtronic, MSD, Novo Nordisk, Roche und Sanofi teilgenommen. KD und KP 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. RJM war als Berater und Referent für Sanofi und NovoNordisk tätig.

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 Heather St. Michael, BSc, 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.