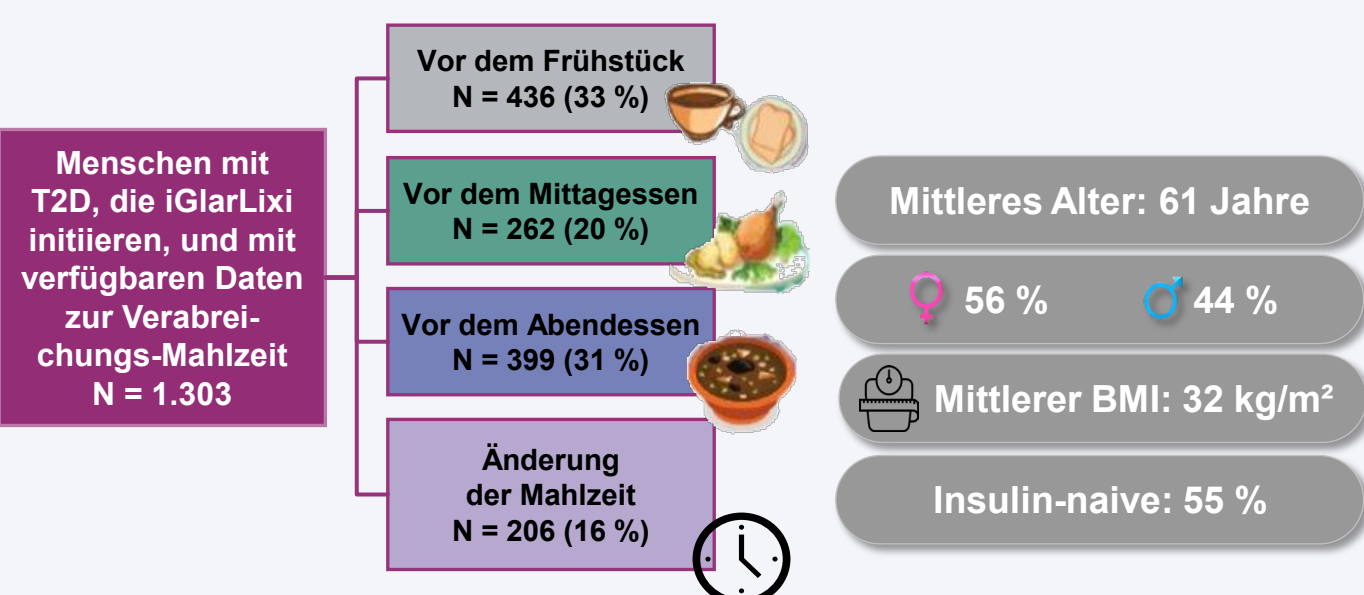
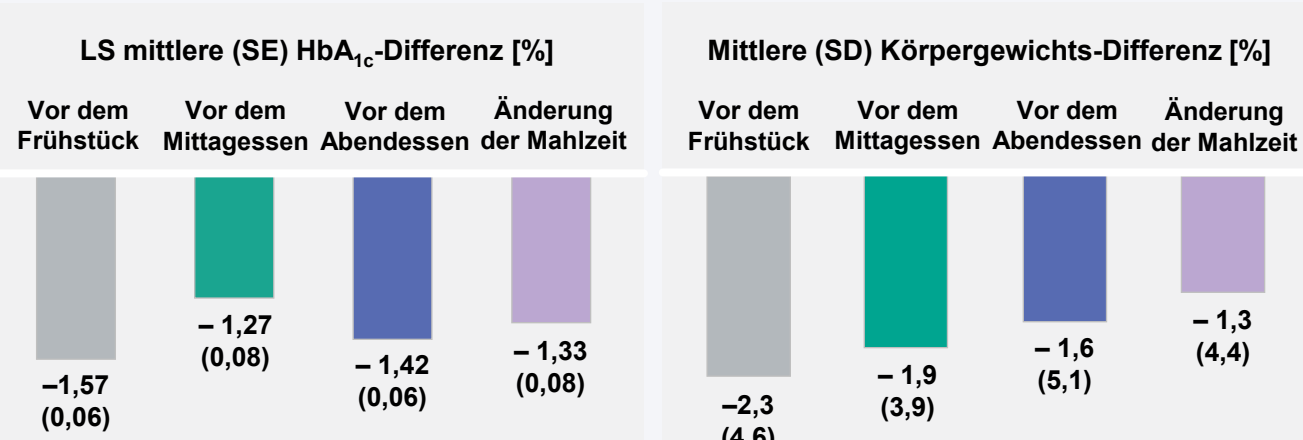


KURZFASSUNG

EU REALI gepoolte Daten auf Patientenebene



Robuste HbA_{1c}- und Körpergewichtssenkung vom Ausgangswert bis Woche 24 in allen Gruppen, mit größerer Verbesserung in der Vor-dem-Frühstück-Gruppe



EINLEITUNG

- iGlarLixi (Insulin glargin 100 E/ml und Lixisenatid) wird derzeit in verschiedenen klinischen Leitlinien für die Anwendung bei Menschen mit Typ-2-Diabetes (T2D) empfohlen, die mit Basalinsulin und/oder anderen Blutzucker-(BZ-)senkenden Medikamenten unzureichend eingestellt sind.^{1,2}
- Laut Produktzulassung in Europa wird empfohlen, iGlarLixi einmal täglich innerhalb einer Stunde vor der am besten geeigneten Mahlzeit (oder der ersten Mahlzeit laut der US-amerikanischen Zulassung) zu verabreichen, vorzugsweise jeden Tag vor der gleichen Mahlzeit.^{3,4}
- Es ist jedoch nicht bekannt, ob der Zeitpunkt der Verabreichung von iGlarLixi in der klinischen Praxis die glykämische Kontrolle und Sicherheit beeinflusst, da die Evidenz aus klinischen Studien hauptsächlich auf der Verabreichung vor dem Frühstück basiert.^{3,4}

ZIELSETZUNG

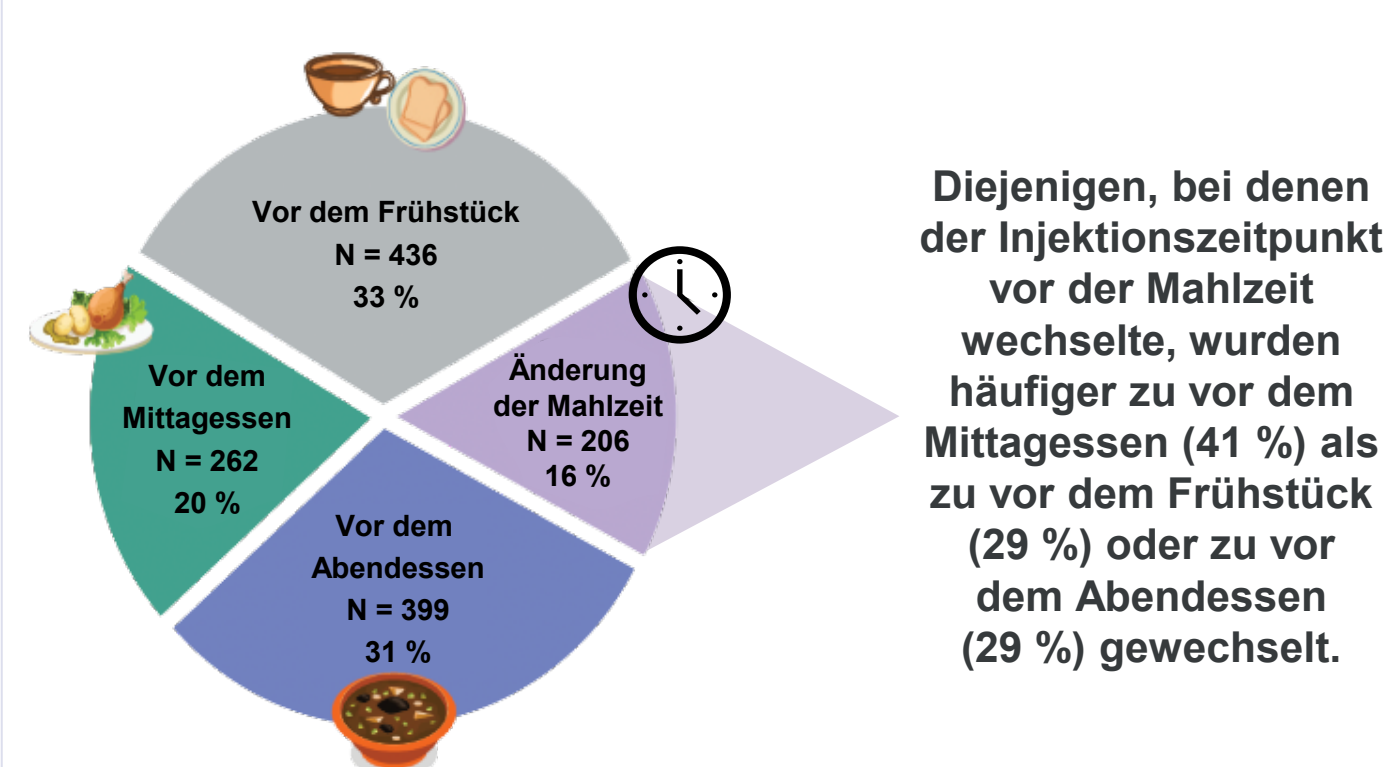
Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von iGlarLixi in der klinischen Praxisroutine in Abhängigkeit vom täglichen Verabreichungszeitpunkt.

METHODEN

- Ziel des REALI-Projekts ist es, gepoolte Daten auf Patientenebene aus allen individuellen prospektiven iGlarLixi-Studien, die nach der Markteinführung in Europa durchgeführt wurden, zu analysieren.⁵
- In dieser europäischen gepoolten Datenbank REALI analysierten wir die verfügbaren Daten von 1.303 Menschen mit T2D, die 24 Wochen lang mit iGlarLixi behandelt wurden.^{6,7}
- Die Veränderung des HbA_{1c}-Werts vom Ausgangswert bis Woche 24 der iGlarLixi-Behandlung wurde anhand eines Mixed-Effect-Modells für wiederholte Messungen (*mixed model for repeated measures*, MMRM) ausgewertet.
- Andere Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen wurden deskriptiv durchgeführt. Es wurde keine Imputation fehlender Daten durchgeführt.

ERGEBNISSE

Abbildung 1: Verteilung nach Verabreichungszeitpunkt



Diejenigen, bei denen der Injektionszeitpunkt vor der Mahlzeit wechselte, wurden häufiger zu vor dem Mittagessen (41 %) als zu vor dem Frühstück (29 %) oder zu vor dem Abendessen (29 %) gewechselt.

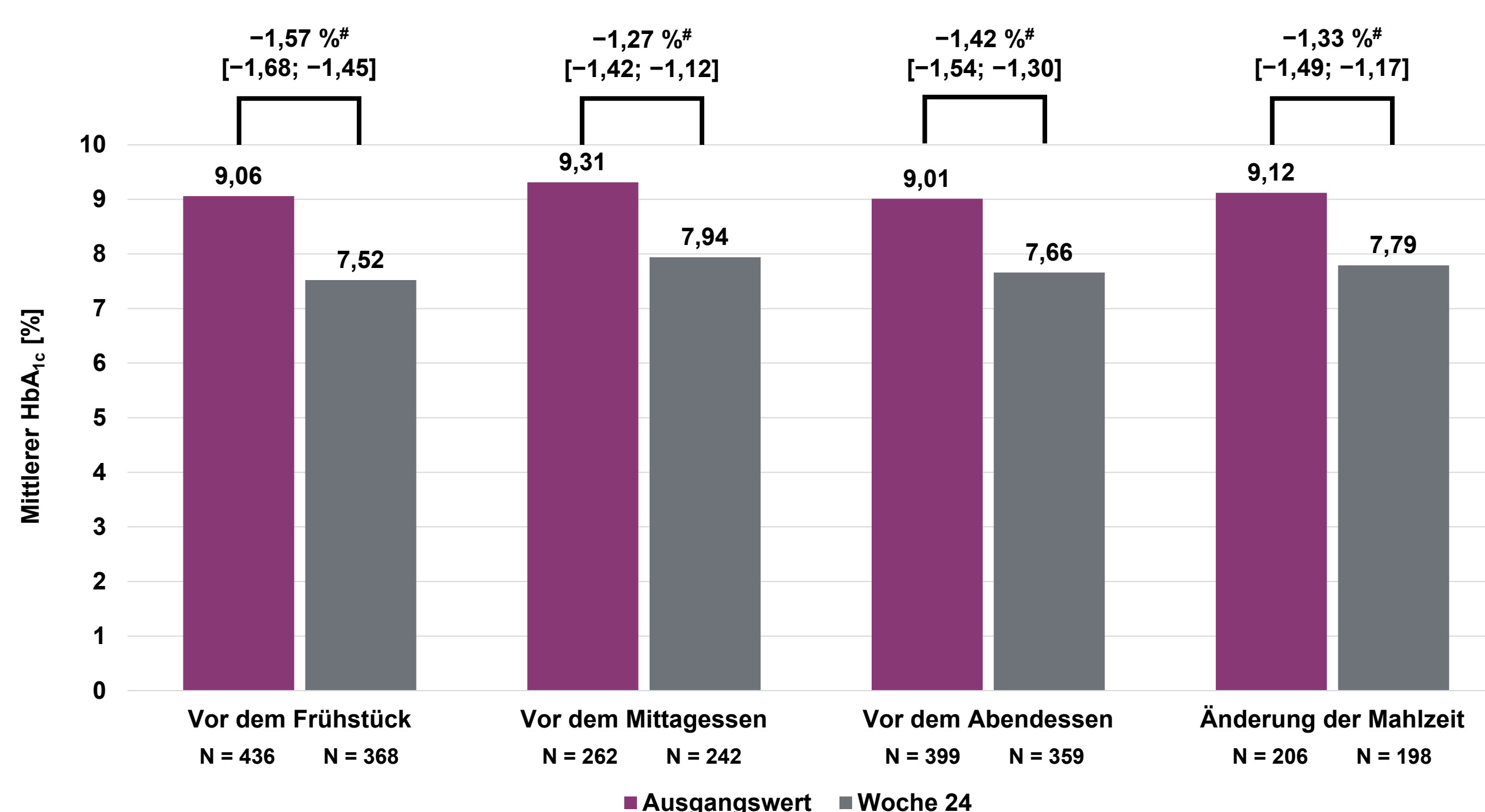
Insgesamt wurden 1.317 Menschen mit T2D eingeschlossen. Für insgesamt 1.303 von 1.315 behandelten Menschen mit T2D waren Daten zum Zeitpunkt der Verabreichung verfügbar.

Tabelle 1: Demografische Daten der Teilnehmer und Ausgangs-Charakteristika

	Vor dem Frühstück N = 436	Vor dem Mittagessen N = 262	Vor dem Abendessen N = 399	Änderung der Mahlzeit N = 206
Alter [Jahre]	61,7 (9,2)	62,5 (8,0)	60,0 (9,3)	59,5 (9,3)
Weiblich [n (%)]	250 (57,3)	157 (59,9)	210 (52,6)	112 (54,4)
BMI [kg/m²]	32,4 (6,0)	32,2 (5,1)	32,2 (5,4)	32,0 (5,1)
Dauer des T2D [Jahre; Median (Q1;Q3)]	9,0 (4,5;13,0)	10,0 (5,0;14,0)	9,0 (4,0;12,0)	8,0 (5,0;12,0)
Insulin-Vortherapie[§] [n (%)]				
Insulin glargin	142 (67,9)	99 (76,7)	102 (60,7)	57 (67,9)
Insulin detemir	24 (11,5)	21 (16,3)	33 (19,6)	17 (20,2)
NPH-Insulin	43 (20,6)	7 (5,4)	33 (19,6)	10 (11,9)
BZ-senkende Nicht-Insulin-Vortherapie [n (%)]	434 (99,5)	258 (98,5)	396 (99,2)	205 (99,5)
1 Wirkstoff	242 (55,8)	152 (58,9)	230 (58,1)	115 (56,1)
≥ 2 Wirkstoffe	192 (44,2)	106 (41,1)	166 (41,9)	90 (43,9)
HbA_{1c} [%]	9,06 (1,36)	9,31 (1,39)	9,01 (1,36)	9,12 (1,40)

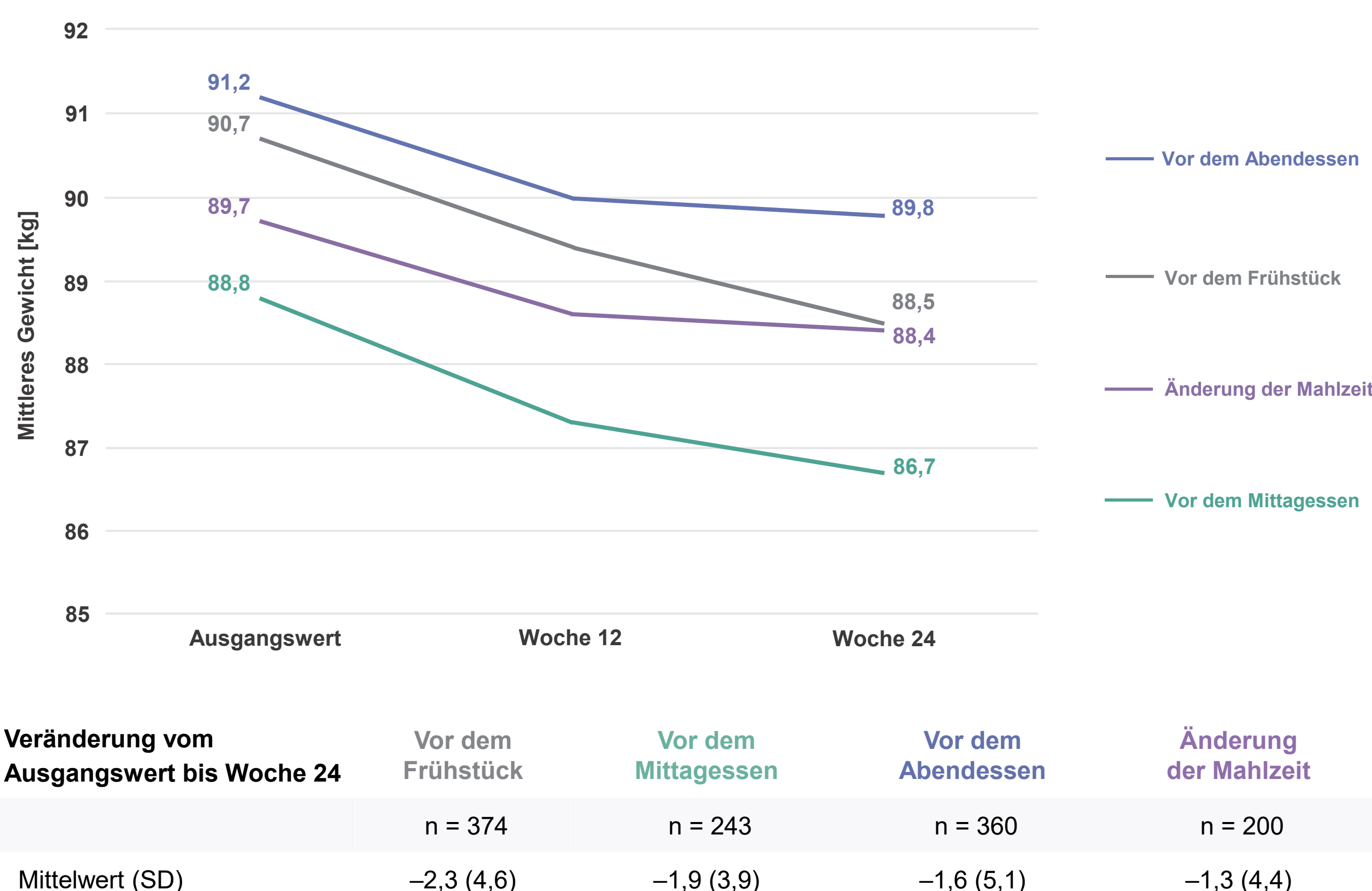
Die Daten sind Mittelwerte ± SD, sofern nicht anders angegeben. Die Prozentsätze basieren auf der Gesamtzahl der Personen in jeder Gruppe oder Kategorie. § Mindestens ein Basalinsulin; zwei Menschen mit T2D in der Vor-dem-Mittagessen-Gruppe (1,6 %) wurden mit einem Insulin behandelt, das nicht im Prüfbogen aufgeführt ist („Sonstiges“). BMI: Body-Mass-Index; BZ: Blutzucker; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; NPH: Neutral Protamin Hagedorn; Q: Quartil; SD: standard deviation, Standardabweichung; T2D: Typ-2-Diabetes.

Abbildung 2: HbA_{1c}-Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 während der Behandlung mit iGlarLixi basierend auf dem Zeitpunkt der Verabreichung



LS mittlere Veränderung [95 %-KI] von Baseline bis Woche 24, geschätzt unter Verwendung eines MMRM, adjustiert auf Studie, Insulinkategorie, Interaktion Insulinkategorie nach Besuch, Ausgangs-HbA_{1c}, Interaktion Ausgangs-HbA_{1c} nach Besuch, Alter, Interaktion Alter nach Besuch, BMI und Interaktion BMI nach Besuch. BMI: Body-Mass-Index; KI: Konfidenzintervall; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; LS: least squares, nach der Methode der kleinsten Quadrate; MMRM: mixed model for repeated measures, Mixed-Effect-Modell für wiederholte Messungen.

Abbildung 3: Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert bis Woche 24 während der Behandlung mit iGlarLixi basierend auf dem Zeitpunkt der Verabreichung



SD, standard deviation, Standardabweichung.

ERGEBNISSE

WIRKSAMKEIT

- Der HbA_{1c}-Wert verbesserte sich von einem Mittelwert ± SD von 9,1 ± 1,4 % zu Studienbeginn auf 7,7 ± 1,2 % in Woche 24, mit einer mittleren Senkung in der Gesamtgruppe nach der Methode der kleinsten Quadrate (*least squares mean*, LSM) von -1,4 % [95 %-KI: -1,50; -1,36]; die stärkste Senkung war in der Vor-dem-Frühstück-Gruppe zu verzeichnen, wie in **Abbildung 2** dargestellt.
- Insgesamt sank der Mittelwert ± SD der Nüchternplasmaglukose (NPG) um 50 ± 54 mg/dl von 184 ± 52 mg/dl zu Studienbeginn auf 135 ± 32 mg/dl in Woche 24, wobei kein Unterschied zwischen den Gruppen bestand.

SICHERHEIT

- In allen Gruppen wurden nur wenige Hypoglykämien gemeldet.
- Das Körpergewicht nahm bis Woche 24 insgesamt um -1,8 ± 4,6 kg (Mittelwert ± SD) ab, wobei es keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Gruppen gab (**Abbildung 3**).

DISKUSSION

- Die Mehrheit der Patienten erhielt iGlarLixi vor dem Frühstück (33 %) oder vor dem Abendessen (31 %), was den üblichen Zeitpunkten der Basalinsulin-Verabreichung in der derzeitigen klinischen Praxis entspricht.
- Während der Behandlung mit iGlarLixi verbesserte sich die glykämische Kontrolle in allen Gruppen, wobei eine größere Verbesserung in der Vor-dem-Frühstück-Gruppe beobachtet wurde.
- Die NPG-Werte in Woche 24 blieben über den meisten empfohlenen NPG-Zielwerten, was auf eine suboptimale iGlarLixi-Titration hinweist.

SCHLUSSFOLGERUNG

Diese Analyse bestätigt die Wirksamkeit von iGlarLixi zu allen Verabreichungs-Zeitpunkten während des Tages; die Gabe vor dem Frühstück kann vorzuziehen sein, wenn es sich um eine Option handelt, die mit den Mahlzeitenmustern der Patienten vereinbar ist.

ABKÜRZUNGEN

ADA: American Diabetes Association; BMI: Body-Mass-Index; BZ: Blutzucker; 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; MMRM: mixed model for repeated measures, Mixed-Effect-Modell für wiederholte Messungen; NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: orale/-s Antidiabetika/-um; SD: Standard deviation, Standardabweichung; SE: Standard error, Standardfehler; T2D: Typ-2-Diabetes.

LITERATUR

- Davies M et al. *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–701
- American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl. 1): S1–284
- Suliqua[®] Fachinformation, Stand: Dezember 2022, erhältlich unter: <https://mein.sanofi.de/produkte/suliqua/downloads?id=resources/SPC/0901ec8480225f10/ata&pdfName=0901ec8480225f10>
- Suliqua[®] 100/33 Prescribing Information, FDA, Stand: Juni 2022, erhältlich unter: <https://products.sanofi.us/suliqua100-33/suliqua100-33.pdf>
- Freemantle N et al. *BMJ Open* 2020; 10: e033659
- Kis JT et al. *Diabetes Ther* 2021; 12: 2517–29
- Guja C et al. *Diabetologia* 2021; 64 (Suppl. 1): S268–9, Abstr. 512, präsentiert als Poster auf der Jahrestagung der European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2021

OFFENLEGUNGEN

MH Beschäftigung/Beratungstätigkeit: MH fungierte als Berater für Boehringer Ingelheim International GmbH, Novo Nordisk und Sanofi und war Referent für Abbott Diabetes, AstraZeneca, Lilly Diabetes und Novartis. JS erhielt Honorare für Vorträge und/oder Beratungstätigkeit und/oder Forschungsmittel von Apitope, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb (BMS), Eli Lilly, GI-Dynamics, Glaxo Smith Kline (GSK), Intarcia, Ipsen, Janssen, LifeScan, MedScape, Merck Sharpe & Dohme (MSD), Novartis, Novo Nordisk, Omniamed, Pfizer, Roche, Sanofi, Servier, Takeda und Ypsomed. CG war Mitglied in wissenschaftlichen Beiräten und erhielt Beratungshonorare von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Krka, Merck KGaA, MSD, Novo Nordisk, Sanofi und Servier. MB ist Mitarbeiterin von Sanofi und kann Aktien und/oder Aktienoptionen des Unternehmens halten. GB ist ein Angestellter von IVIDATA, Levallois-Perret, Frankreich, im Auftrag von Sanofi. MT ist eine Angestellte vom International Drug Development Institute (IDDI), Louvain-la-Neuve, Belgien, im Auftrag von Sanofi. JTK hat Forschungsmittel von Sanofi erhalten. NF hat Forschungsunterstützung erhalten und war als Berater für Gedeon Richter, Abbott Singapore, Galderma, ALK, AstraZeneca, Ipsen, Vertex, Sanofi, Thea, Aimmune, Novartis, Novo Nordisk, Allergan, Alliance und MSD tätig.

DANKSAGUNGEN

Redaktionelle Unterstützung gemäß den Richtlinien für gute Publikationspraxis (GPP3; <http://www.ismpp.org/gpp3>) wurde von Cynthia Abi Abdallah und Thomas Rohban, MD, von Partner 4 Health (Paris, Frankreich), geleistet.

FINANZIERUNG

Diese Studie wurde von Sanofi, Paris, Frankreich, unterstützt. Redaktionelle Unterstützung wurde von Partner 4 Health (Paris, Frankreich), bereitgestellt und von Sanofi finanziert.