

Wirksamkeit und Sicherheit von iGlarLixi bei unter basalunterstützter oraler Therapie (BOT) unzureichend eingestellten Typ-2-Diabetepatienten – Ergebnisse der prospektiven Beobachtungsstudie CHANCE

Tobias Wiesner¹, Martin Pfohl², Katrin Pegelow³, Julia Kenzler³, Jochen Seufert⁴

¹Medizinisches Versorgungszentrum Stoffwechselforschung Leipzig, Leipzig, Deutschland; ²Medizinische Klinik I, Evangelisches Bethesda-Krankenhaus Duisburg, Duisburg, Deutschland; ³Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland; ⁴Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Medizinische Klinik II, Medizinisches Zentrum - Universität Freiburg, Medizinische Fakultät, Freiburg, Deutschland

CHANCE



EINLEITUNG

- iGlarLixi 100/33 kann eine einfache und wirksame Behandlungsoption bei Menschen mit Typ-2-Diabetes (MmT2D) zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle im Vergleich zu einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT)¹ oder zu Intensivierungsoptionen wie Mischinsulin²- oder Basal-Bolus³-Regimen bieten.
- In aktuellen Leitlinien wird die Verwendung von Fixkombinationen aus Basalinsulin + GLP-1 Rezeptoragonisten empfohlen.^{4,5}
- Wirksamkeit und Sicherheit der Intensivierung einer BOT auf iGlarLixi wurde in der Phase-3-Studie LixiLan-L festgestellt.¹ Prospektive Datenbewertungen zur Translation dieser Studienergebnisse in die tägliche klinische Praxis sind jedoch noch selten.

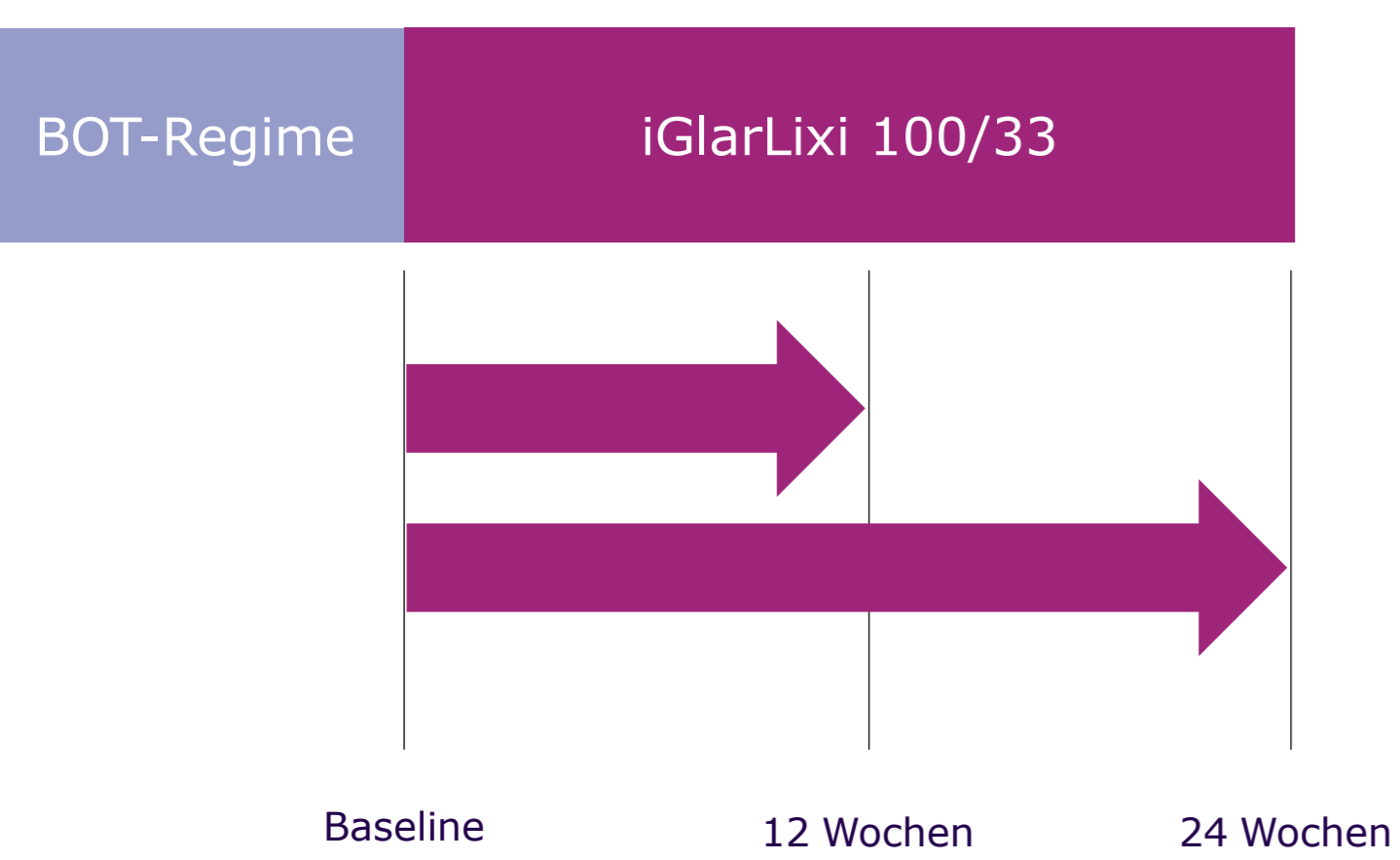
ZIELSETZUNG

Die Beobachtungsstudie CHANCE⁶ wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Intensivierung der antidiabetischen Behandlung mit iGlarLixi 100/33 bei MmT2D, die suboptimal mit einer BOT eingestellt sind, in der täglichen klinischen Praxis in Deutschland zu beurteilen.

METHODEN

- Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie bei MmT2D in der Primärversorgung (Hausärzte, Internisten und Diabetologen) in Deutschland.
- Einschluss von MmT2D nach vorab erfolgter Entscheidung des Arztes, auf iGlarLixi 100/33 umzustellen, unabhängig von der Aufnahme in diese Studie, sowie nach der Einwilligungserklärung des Patienten.
- Vorliegende BOT mit suboptimaler glykämischer Kontrolle (HbA_{1c} bei Baseline [BL] 7,5-10 %).
- Primärer Endpunkt: Absolute Veränderung des HbA_{1c} (%) von Baseline bis ca. 12 bzw. 24 Wochen.
- Sekundäre Endpunkte: Änderungen von Baseline bis ca. 12 und 24 Wochen in Nüchternplasmaglukose (NPG), Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI), iGlarLixi 100/33-Dosis und Erfassen der vorherigen Baseline-Basalinsulindosis, dem Patientenanteil im individualisierten, vordefinierten HbA_{1c}-Zielbereich und dem NPG-Zielbereich ≤ 110 mg/dl (≤ 6,1 mmol/l), Hypoglykämie-Inzidenz und -Raten, sowie Sicherheit.
- Bei einer Subgruppe mit Flash-Glukose-Monitoring (FGM) wurde die Zeit im Blutzucker-Zielbereich (TIR), sowie die Zeit über (TAR) bzw. unter (TBR) dem Blutzucker-Zielbereich ausgewertet.
- Bei Patienten mit selbstgemessener Blutglukose (SMBG) wurde die durch Berechnungen aus 7-Punkte-Blutzucker-Tagesprofilen abgeleitete (= derived) TIR (dTIR), dTAR bzw. dTBR untersucht.

Abbildung 1: Studiendesign



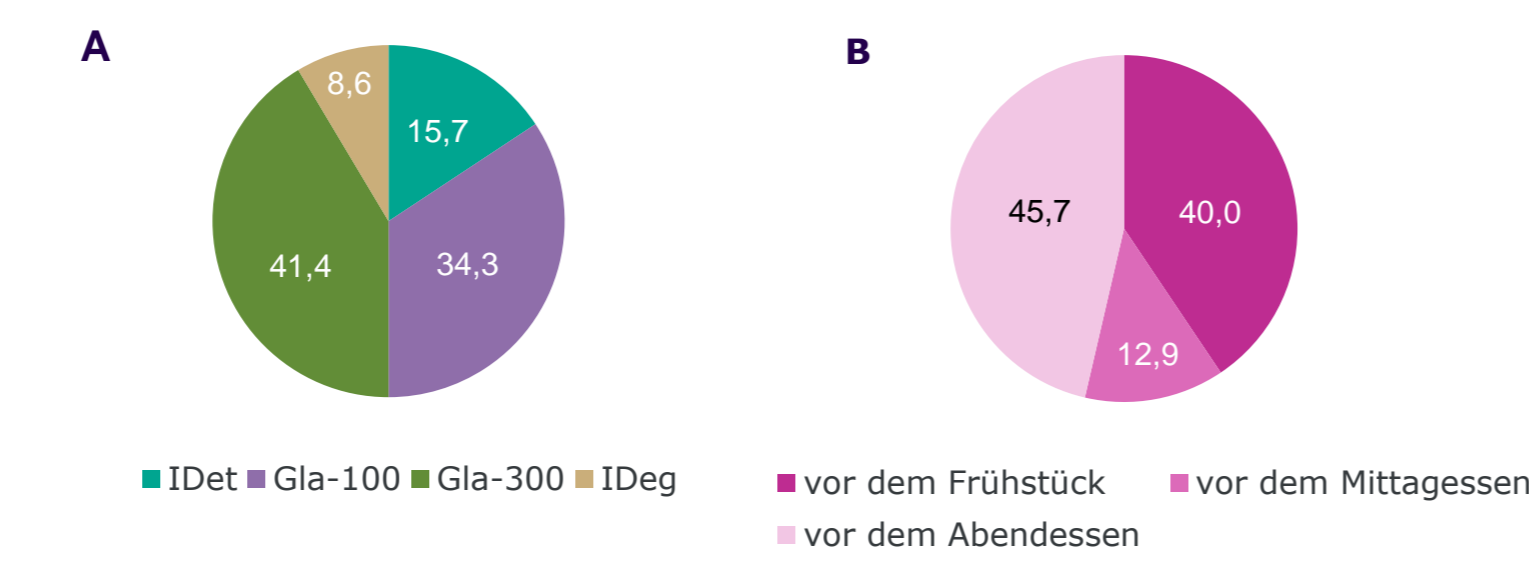
Demografische Daten und Ausgangsmerkmale wurden nur zu Beginn der Studie erfasst. Primärer und sekundärer Endpunkt(e) wurden zu Studienbeginn und nach etwa 12 bzw. 24 Wochen dokumentiert. Darüber hinaus wurden die selbst gemessene NPG und die aktuelle iGlarLixi-Dosis monatlich dokumentiert.

Tabelle 1: Demografische Daten und Baseline-Merkmale

	FAS n = 70	FGM n = 20	SMBG n = 50
Alter [Jahre]	64,6 (9,5)	60,3 (7,9)	66,4 (9,6)
Männlich [n (%)]	42 (60,0)	12 (60,0)	30 (60,0)
Gewicht [kg]	104,3 (22,5)	107,0 (23,1)	103,1 (22,4)
BMI [kg/m ²]	35,1 (7,2)	35,8 (7,6)	34,8 (7,0)
T2D-Dauer [Jahre]	12,3 (6,7)	14,3 (8,3)	11,6 (6,1)
NPG* [mg/dl]	174,3 (44,6)	159,3 (27,3)	180,6 (49,0)
NPG* [mmol/l]	9,68 (2,48)	8,85 (1,52)	10,03 (2,72)
HbA _{1c} ** [%]	8,5 (0,8)	8,4 (0,8)	8,5 (0,9)
Indiv. Ziel-HbA _{1c} [%]	6,9 (0,4)	6,9 (0,5)	7,0 (0,3)

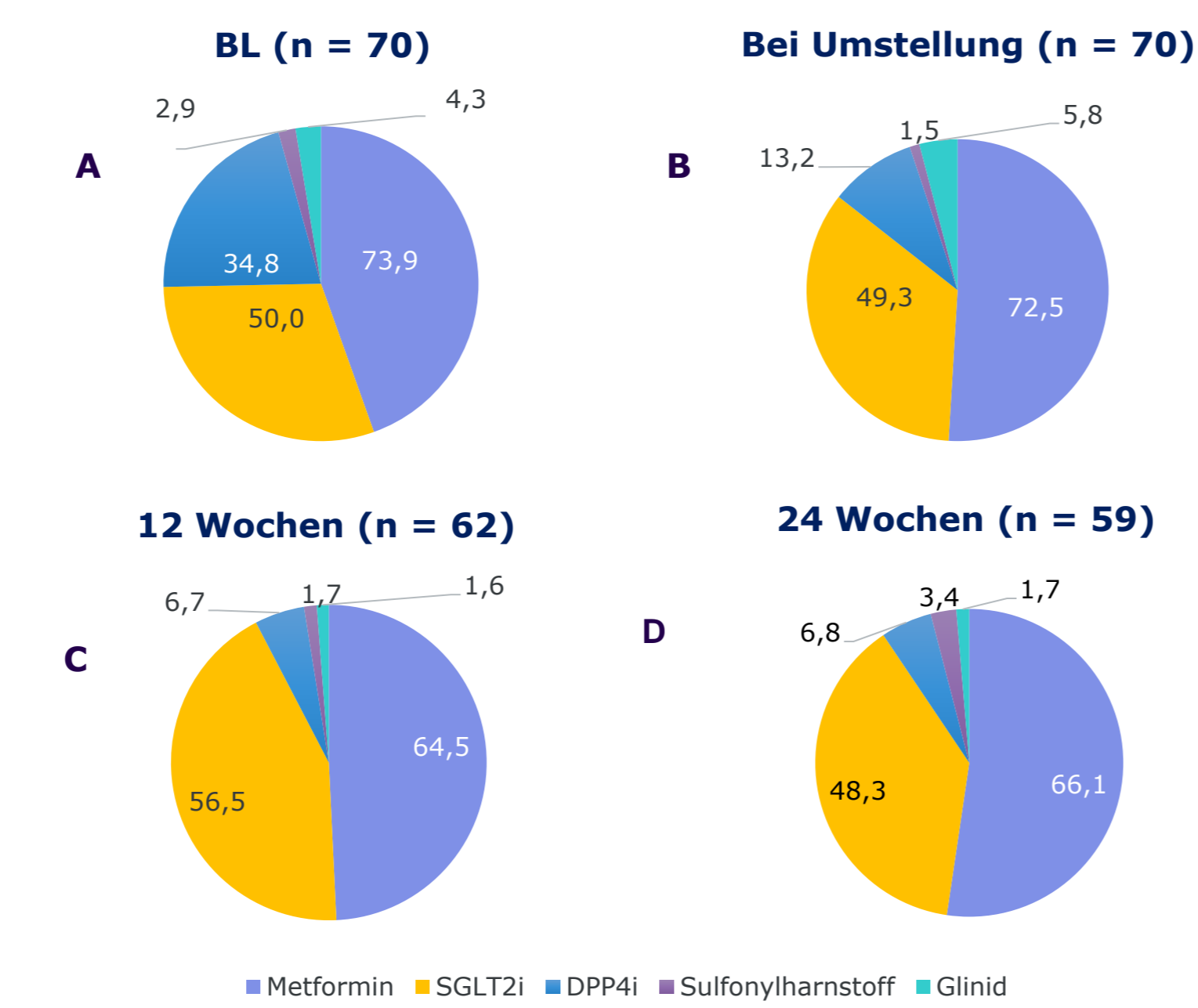
Die Daten sind Mittelwert (SD, Standardabweichung), sofern nicht anders angegeben. * Selbstgemessener Nüchternplasmaglukose-Spiegel; ** Letzter Wert innerhalb der letzten 3 Monate. BMI: Body-Mass-Index; FAS: Full Analysis Set; FGM: Flash-Glukose-Monitoring; NPG: Nüchternplasmaglukose; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; indiv.: individuell; SD: Standardabweichung; SMBG: Selbstgemessene Blutglukose; T2D: Typ-2-Diabetes.

Abbildung 2: Vorherige Basalinsulintherapie (A) und Zeitpunkt der iGlarLixi 100/33-Verabreichung (B)



Die Daten sind Prozent der FAS-Population (n = 70); ein Wert fehlt für Abbildung B. FAS: Full-Analysis-Set; Gla-100: Insulin glargin 100 E/ml; Gla-300: Insulin glargin 300 E/ml; IDeg: Insulin degludec; IDet: Insulin detemir; iGlarLixi 100/33: Insulin glargin 100 E/ml + Lixisenatid 33 µg/ml.

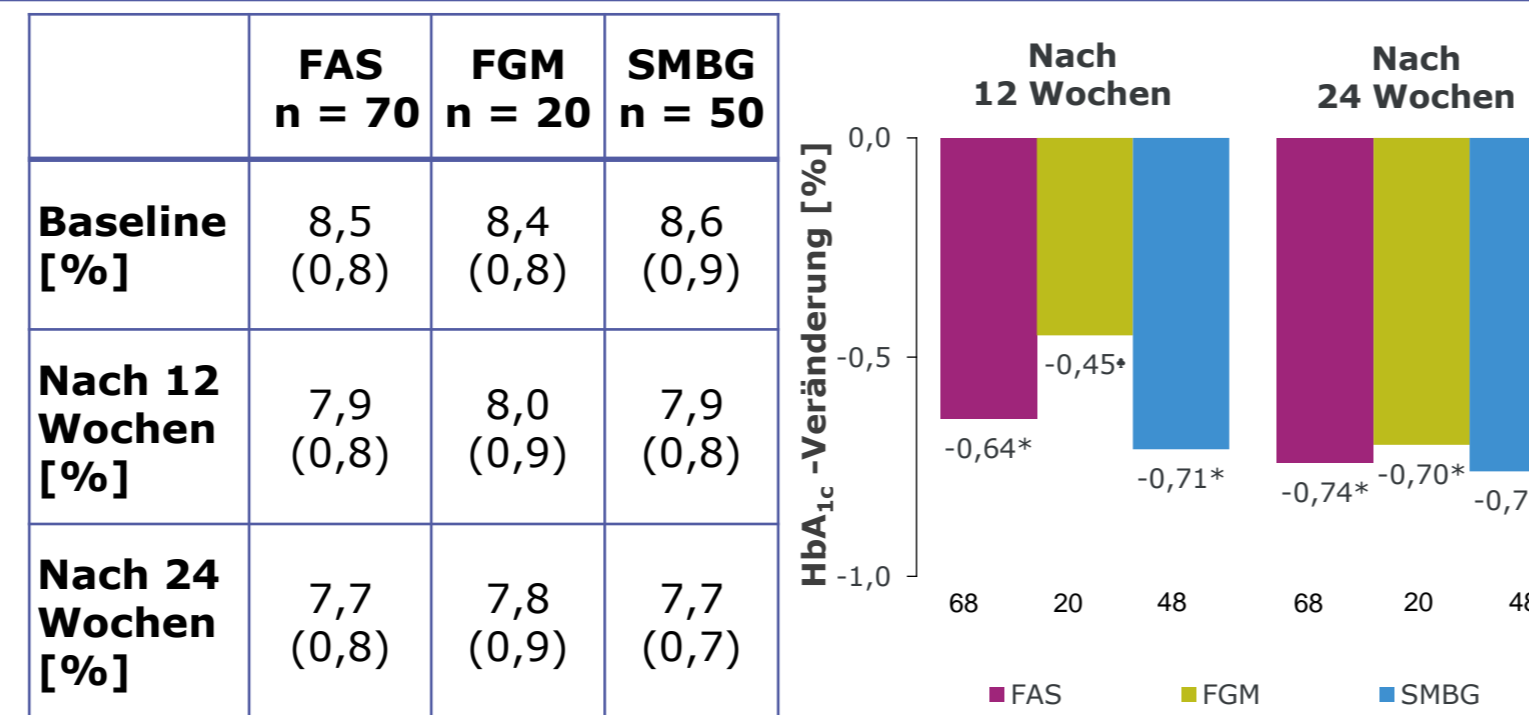
Abbildung 3: Verwendung oraler Antidiabetika zu Baseline (A), bei Umstellung (B), nach 12 Wochen (C) und nach 24 Wochen (D)



	BL	Bei Umstellung	12 Wochen	24 Wochen
Kein OAD	4,3	14,3	19,4	20,3
1 OAD	41,4	38,6	37,1	40,7
2 OAD	40,0	40,0	37,1	32,2
≥ 3 OAD	14,3	7,1	6,5	6,8

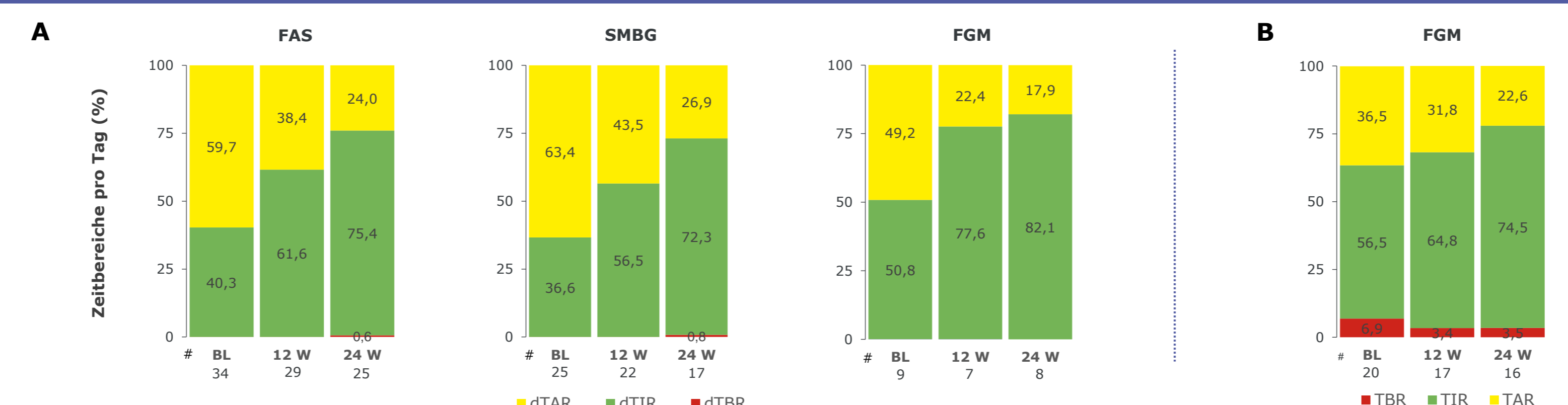
Prozentangaben summieren auf > 100 % aufgrund von ≥ 1 OAD bei den meisten Patienten. Abbildung + Tabelle: Die Daten sind Prozentangaben von der FAS-Population mit verfügbaren Daten. BL: Baseline; DPP4i: Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor; FAS: Full-Analysis-Set; OAD: orale/s Antidiabetika/-um; SGLT2i: Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor

Abbildung 4: HbA_{1c}-Veränderung gegenüber Baseline



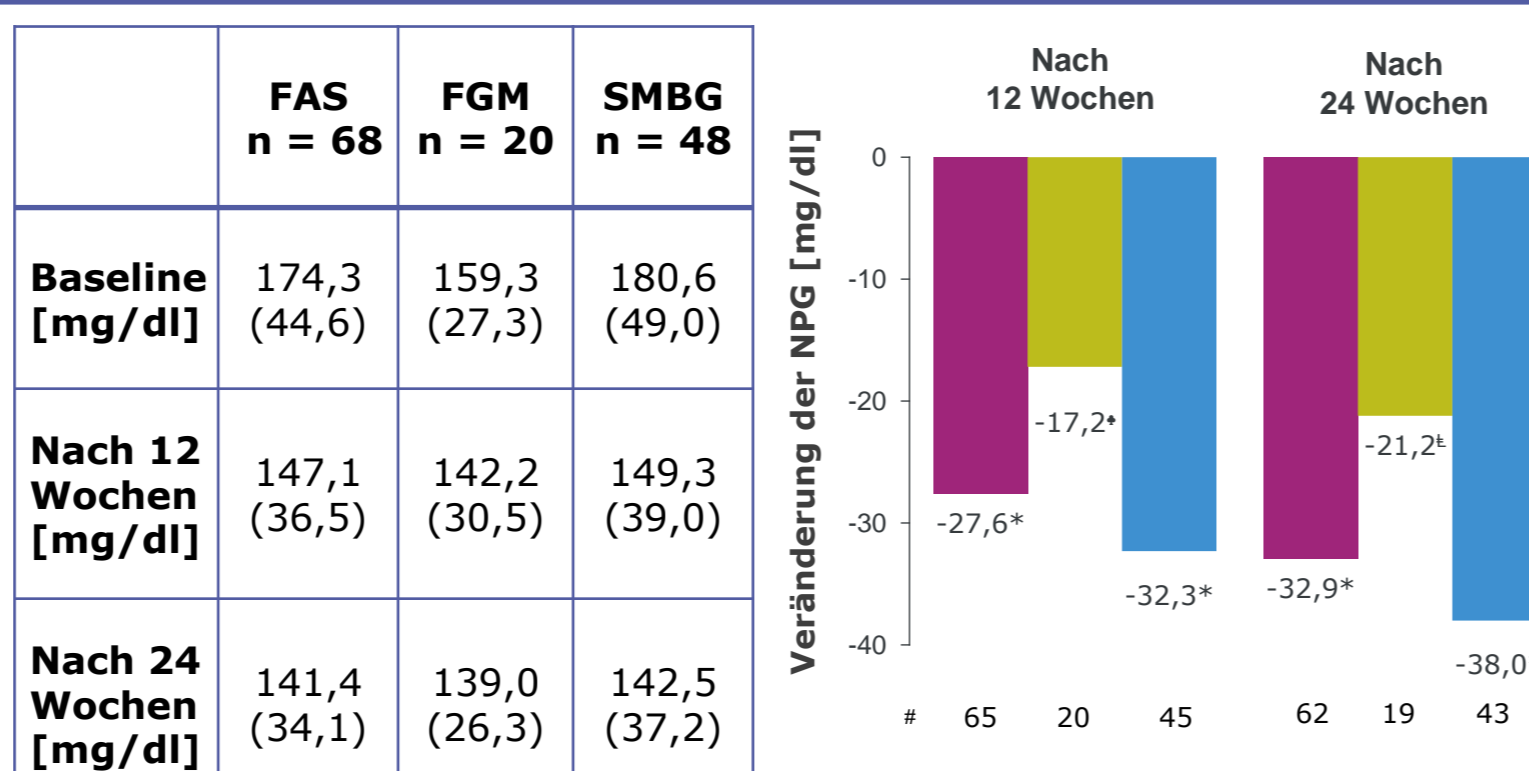
Die Daten sind Mittelwerte (SD). p-Wert berechnet für t-Test bei verbundenen Stichproben. * p < 0,001; ** p = 0,005. FAS: Full-Analysis-Set; FGM: Flash-Glukose-Monitoring; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; iGlarLixi 100/33: Insulin glargin 100 E/ml + Lixisenatid 33 µg/ml; SD: Standardabweichung; SMBG: selbstgemessene Blutglukose.

Abbildung 5A: Abgeleitete Zeit im Zielbereich (dTIR) aus 7-Punkte-Blutzucker-Tagesprofilen[†]; Abbildung 5B: Zeit im Zielbereich[‡] (TIR)



Prozentualer Anteil pro Tag von dTIR / dTAR / dTBR = Anzahl der SMBGs innerhalb von 70-180 mg/dl / über 180 mg/dl / unter 70 mg/dl, dividiert durch die Anzahl aller SMBGs mal 100%. # Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten. † Die 7-Punkte-Blutzucker-Tagesprofile wurden selbst gemessen; ‡ Aus FGM-Messungen abgeleitet. BL: Baseline; 12 W: in Woche 12; 24 W: in Woche 24; BZ: Blutzucker; d: derived, abgeleitet; FAS: Full-Analysis-Set; FGM: Flash-Glukose-Monitoring; iGlarLixi 100/33: Insulin glargin 100 E/ml + Lixisenatid 33 µg/ml; SMBG: selbstgemessene Blutglukose; TAR: Time above range, Zeit oberhalb des Zielbereichs (> 180 mg/dl); TBR: Time below range, Zeit unterhalb des Zielbereichs (< 70 mg/dl); TIR: Time in range, Zeit innerhalb des Zielbereichs (70-180 mg/dl).

Abbildung 6: Nüchternplasmaglukose-Veränderung gegenüber Baseline



Die Daten sind Mittelwerte (SD); Werte von 3 Patienten fehlten nach 12 Wochen, Werte von 5 Patienten fehlten nach 24 Wochen in den Gruppen FAS und SMBG. p-Wert berechnet für t-Test bei verbundenen Stichproben. * p < 0,001; ** p = 0,050; † p = 0,010. FAS: Full-Analysis-Set; FGM: Flash-Glukose-Monitoring;

Tabelle 2: Veränderung des Körpergewichts gegenüber Baseline

	FAS n = 68	FGM n = 20	SMBG n = 48
Baseline [kg]	104,3 (22,5)	107,0 (23,1)	103,1 (22,4)
Nach 24 Wochen [kg]	101,3 (21,6)	102,6 (22,8)	100,8 (21,2)
Gewichtsänderung g' [kg]	-3,0 [-4,8; -1,1]	-4,5 [-7,3; -1,6]	-2,3 [-4,7; -0,0]
p-Wert	0,002	0,004	0,049

Die Daten sind Mittelwerte (SD), sofern nicht anders angegeben. † Daten sind Mittelwert [95 %-KI]. p-Wert berechnet für t-Test bei verbundenen Stichproben. KI: Konfidenzintervall; FAS: Full-Analysis-Set; FGM: Flash-Glukose-Monitoring; iGlarLixi 100/33: Insulin glargin 100 E/ml + Lixisenatid 33 µg/ml; SD: Standardabweichung; SMBG: selbstgemessene Blutglukose; T2D: Typ-2-Diabetes.

Tabelle 3: Patienten mit individualisiertem HbA_{1c}-Zielwert (Tab. 1) und NPG-Zielwert ≤ 110 mg/dl (≤ 6,1 mmol/l)

HbA _{1c} bei individuell festgelegtem Zielwert	FAS n = 70	FGM n = 20	SMBG n = 50
0-12 Wochen	8 (11,4)	2 (10,0)	6 (12,0)
0-24 Wochen	12 (17,1)	4 (20,0)	8 (16,0)
NPG bei Zielwert ≤ 110 mg/dl (≤ 6,1 mmol/l)	FAS n = 70	FGM n = 20	SMBG n = 50
0-12 Wochen	15 (21,4)	5 (25,0)	10 (20,0)
0-24 Wochen	21 (30,0)	5 (25,0)	16 (32,0)

Individuell festgelegtes HbA_{1c}-Ziel [Mittelwert (SD)]: FAS: 6,9 (0,4) %, FGM: 6,9 (0,5) %, SMBG: 7,0 (0,3) %. Die Daten sind Anzahl n (%). FAS: Full-Analysis-Set; FGM: Flash-Glukose-Monitoring; iGlarLixi 100/33: Insulin glargin 100 E/ml + Lixisenatid 33 µg/ml; NPG: Nüchternplasmaglukose; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; SMBG: selbstgemessene Blutglukose.

Tabelle 4: Hypoglykämien (berichtet)

ADA-Stufe 1	FAS n = 67	FGM n = 19	SMBG n = 48
BL Inzidenz ^o [%]	4,5 [0,9; 12,5]	5,3 [0,1; 26,0]	4,2 [0,5; 14,3]
BL Ereignisse pro PJ	0,58	0,92	0,45
24 W Inzidenz ^o [%]	3,6 [0,4; 12,3]	-	5,1 [0,6; 17,3]
24 W Ereignisse pro PJ	0,52	-	0,73
ADA-Stufe 2	FAS n = 67	FGM n = 19	SMBG n = 48
BL Inzidenz ^o [%]	-	-	-
BL Ereignisse pro PJ	-	-	-
24 W Inzidenz ^o [%]	3,6 [0,4; 12,3]	-	5,1 [0,6; 17,3]
24 W Ereignisse pro PJ	0,37	-	0,52

ADA-Stufe 1: BZ < 70 mg/dl und ≥ 54 mg/dl; ADA-Stufe 2: BZ < 54 mg/dl. * Daten sind Mittelwerte [95 %-KI]. 24 W: nach 24 Wochen (berichtet für die letzten 12 Wochen zuvor); BL: Baseline (berichtet für die letzten 12 Wochen zuvor); KI: Konfidenzintervall; FAS: Full-Analysis-Set; FGM: Flash-Glukose-Monitoring; PJ: Patientenjahr; SMBG: selbstgemessene Blutglukose.

ERGEBNISSE

- Die vorherige Basalinsulindosis betrug [Mittelwert (SD)] 38,7 (9,6) E/d (FAS), 40,8 (10,9) E/d (FGM) und 37,8 (8,9) E/d (SMBG). iGlarLixi wurde gemäß der Zulassung bei der Europäischen Arzneimittel Agentur für den (30-60)-Pen mit 30 Dosissschritten (DS) begonnen; Die Dosis wurde nach 24 Wochen signifikant um 11,1 DS erhöht (Abbildung 7).
- HbA_{1c} (Abbildung 4), FPG (Abbildung 6) und Körpergewicht (Tabelle 2) nahmen nach 12 und 24 Wochen signifikant ab.
- dTIR stieg und dTAR sank, beide signifikant, nach 24 Wochen (alle p < 0,05; Abbildung 5A). FGM-Daten in einer Subgruppe von Patienten zeigten ähnliche Muster für TIR und TAR und eine Verringerung der TBR (p = 0,007; Abbildung 5B).
- Hypoglykämie-Ereignisse änderten sich nicht signifikant und waren zahlenmäßig gering (Tabelle 4). Es wurden keine schweren Hypoglykämien gemeldet, die externe Hilfe erforderten.

DISKUSSION

- Die Behandlungsintensivierung von einem BOT-Regime auf iGlarLixi 100/33 verbesserte die HbA_{1c}- und Nüchternplasmaglukose-Werte signifikant und führte zu den empfohlenen⁷ dTIR-/TIR-Werten > 70 % und dTBR-/TBR-Werten < 4 %, sowie zu dTAR-/TAR-Werten von etwa 25 %.
- Hypoglykämien wurden selten gemeldet, wahrscheinlich aufgrund von Untererfassung, da mit den FGM-Messungen mehr Hypoglykämien beobachtet wurden; auch diese waren im Zielbereich.
- Dies ist die erste Studie, die über die Anwendung von iGlarLixi 100/33 im Praxisalltag in Deutschland berichtet, wobei 29 % der MmT2D FGM-Geräte verwendeten.

SCHLUSSFOLGERUNG

Intensivierung der antidiabetischen Behandlung mit iGlarLixi 100/33 bei suboptimal kontrollierten MmT2D in der täglichen klinischen Praxis ermöglichte es den Patienten, ihre Blutzucker-Zielbereiche zu erreichen, ohne Erhöhung des Hypoglykämierisikos und mit vorteilhafter Veränderung des Körpergewichts.

[†] CHANCE Prospektive Beobachtungsstudie zur Beurteilung der glykämischen Kontrolle durch Therapieintensivierung mit iGlarLixi im Suliqua[®] (30-60)-Pen in der täglichen Praxis bei Patienten mit T2D, deren Blutzucker unter Basalinsulin und oraler antidiabetischer Therapie (BOT) nicht ausreichend kontrolliert ist.

ABKÜRZUNGEN

ADA: American Diabetes Association; BL: Basalinsulin; BL: Baseline, Ausgangs-; BMI: Body-Mass-Index; BOT: basalunterstützte orale Therapie; DS: Dosisstufen; GLP-1-RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist, Glukagon-ähnliches Peptid-1-Rezeptoragonist; HbA_{1c}: glykiertes Hämoglobin A_{1c}; iGlarLixi: Fixkombination aus Insulin glargin 100 E/ml und Lixisenatid 33 µg/ml; FAS: Full Analysis Set; FGM: Flash-Glukose-Monitoring; KI: Konfidenzintervall; MmT2D: Menschen mit Typ-2-Diabetes; NPG: Nüchternplasmaglukose; OAD: orale/s Antidiabetika/-um; OR: Odds-Ratio, Chancenverhältnis; RCT: randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standard deviation, Standardabweichung; SGLT2i: Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor; SMBG: selbstgemessene Blutglukose; T2D: Typ-2-Diabetes; TAR: Time above Range, Zeit über dem Zielbereich; TBR: Time below Range, Zeit unter dem Zielbereich; TIR: Time in Range, Zeit im Zielbereich.

LITERATUR

- Aroda VR et al. *Diabetes Care* 2016; 39: 1972-80
- Rosenstock J et al. *Diabetes Care* 2021; 44: 2361-70
- McCrimmon RJ et al. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 68-77
- American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl. 1): S140-57
- Landgraf R et al. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2022; 130(S 01): S80-112
- Aroda VR et al. *Diabetologia* 2021; 64 (Suppl. 1): S251, Abstr. 482
- Battelino T et al. *Diabetes Care* 2019; 42: 1593-603

DANKSAGUNGEN

Die Autoren danken Robert Schwenk, PhD, von Sanofi für die Unterstützung beim Studiendesign, Hilde Huber vom Arbeitskreis Klinische Prüfungen, PD Dr. med. Seiler GmbH für die Durchführung der Studie, André Ischt, MSc, und Peter Klein, MSc, von d.s.h statistical services GmbH für die statistische Auswertung der Daten und Dr. Frank Schippers von der Creative Clinical Research GmbH (CCR) für die redaktionelle Unterstützung.

OFFENLEGUNGEN

TW erhielt Honorare für Vorträge und/oder Advisory Boards und/oder Beratung und/oder Forschungsförderung und/oder sonstige medizinisch-wissenschaftliche Unterstützung von Abbott, Animas, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Daichii, Amarin, Roche, Merck Sharp Dohme (MSD), Eli Lilly, Novo Nordisk und Sanofi. MP erhielt Honorare für Advisory Boards von Boehringer Ingelheim, Eli Lilly und Sanofi und für Vorträge von Novartis und Sanofi. KP und JK sind Mitarbeiter von Sanofi und halten möglicherweise Aktien und/oder Aktienoptionen des Unternehmens. JS erhielt Honorare für Vorträge und/oder Beratung und/oder Forschungsmittel von Apitope, Astra Zeneca, Bayer, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb (BMS), Eli Lilly, GIDynamics, Glaxo Smith Kline (GSK), Intarcia, Ipsen, Janssen, LifeScan, Medscape, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Omniamed, Pfizer, Roche, Sanofi, Servier, Takeda und Ypsomed.

FINANZIERUNG

Diese Studie wurde von der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland, finanziert. Die redaktionelle Unterstützung wurde von der Creative Clinical Research GmbH geleistet und von Sanofi finanziert.