

Auswirkungen der Umstellung von zweimal täglichem Basalinsulin auf einmal tägliches Insulin glargin 300 E/ml (Gla-300) bei Patienten mit Typ-1-Diabetes (T1D): Die Phase-IV-Studie OPTIMIZE

Chantal Mathieu¹, Peter Stella², Jacques Bruhwyler³, Kathy Alexandre⁴

¹Leuven Universität, Leuven, Belgien; ²Sanofi, Budapest, Ungarn; ³Lambda-Plus, Gembloux, Belgien; ⁴Sanofi, Diegem, Belgien

Daten erstmals präsentiert bei den 79. Scientific Sessions der American Diabetes Association vom 7.–11. Juni 2019 in San Francisco, USA.

Disclosures

Chantal Mathieu — Beratung: Novo Nordisk, Sanofi, Merck Sharp und Dohme, Eli Lilly und Company, Novartis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Hanmi Pharmaceuticals, Roche, Medtronic, ActoBio Therapeutics, Pfizer, Dianax, UCB; Zuschüsse: Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi, Merck Sharp und Dohme Ltd., Eli Lilly and Company, Roche, Abbott, ActoBio Therapeutics, Novartis; Rednervermittlung: Novo Nordisk, Sanofi, Merck Sharp und Dohme, Eli Lilly and Company, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novartis. **Peter Stella** – Beschäftigung und Aktionäre/Anteilseigner: Sanofi. **Jacques Bruhwiler** — Beschäftigung/Beratung: Lambda-Plus/Sanofi. **Kathy Alexandre** – Beschäftigung und Aktionäre/Anteilseigner: Sanofi.

PRÄSENTATOR

Thomas Forst - Chief Medical Officer and Chairman of the Executive Board: Clinical Research Services. Speaker Panel: Abbott; Astra Zeneca; Böhringer Ingelheim, Berlin Chemie; Cipla, Eli Lilly; Fortbildungskolleg; MSD; Novartis, Novo Nordisk; Sanofi; Advisory Panel: Astra Zeneca; Bayer; Cipla, Eli Lilly; Eysense; Fortbildungskolleg; Novo Nordisk; Pfizer; Sanofi; Bayer; Roche; Eyesense. Editorial Boards: Diabetes Science Technology; Diabetes Stoffwechsel & Herz; Associate Editor Endocrinology Diabetes & Metabolism; Editor Diabetes Congress Reports.

FINANZIERUNG

Diese Studie wurde von SANOFI finanziert. Die Autoren erhielten Unterstützung beim Verfassen/redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung dieses Posters durch Jennina Taylor-Wells, Ph.D., von Fishawack Communications Ltd., finanziert von SANOFI.

KONTAKT

Kathy Alexandre, Sanofi, Diegem, Belgien; Kathy.Alexandre@sanofi.com

Einführung

Design:

- OPTIMIZE (EudraCT: 2015-001186-46) war eine 28-wöchige, multizentrische, prospektive, interventionelle, einarmige, offene Phase-IV-Studie, die an Prüfzentren in Belgien und Kanada durchgeführt wurde.
- Einschlusskriterium: Erwachsene mit T1DM im Alter von ≥ 18 Jahren, behandelt **2x tgl. mit einer beliebigen Basalinsulin** in Kombination mit einem **prandialen, schnell wirkenden Insulinanalogon** für ≥ 1 Jahr.
- Die Studie bestand aus einem 4-wöchigen Run-in-Zeitraum, einem 24-wöchigen Gla-300-Behandlungszeitraum und einer 2- bis 7-tägigen Sicherheitsnachbeobachtung.
- Während des 4-wöchigen Run-in-Zeitraums setzten die Teilnehmer ihr vorheriges 2x tgl. Basalinsulin-Regime ohne zusätzliche Interventionen fort.
- Am Ende des Run-in-Zeitraums (Baseline) wurden die Teilnehmer von ihrer vorherigen BI-Behandlung auf Gla-300 OD umgestellt, titriert auf einen selbstgemessenen **Blutzuckerzielwert von 80–130 mg/dl (4,4–7,2 mmol/l)**, während sie ihre prandiale Insulintherapie für die Dauer der Studie (24 Wochen) fortsetzten.

Ziel

Beurteilung der Wirksamkeit einer optimierten Behandlung von 2x tgl. Basalinsulin auf Gla-300 1x tgl. als Teil eines Basal-Bolus-Regimes im Hinblick auf eine Verbesserung des HbA_{1c} um mindestens 0,3 % bei T1D-Patienten, die zuvor unkontrolliert waren (HbA_{1c} 8–10 %).

Ergebnisse

Baseline-Merkmale:

- Die ITT-Population (**Tabelle 1**) umfasste 94 Teilnehmer (53,2 % Frauen; 51,1 % aus Belgien).
- Vor der Studie erhielten:
 - 45,7 % Gla-100,
 - 52,1 % iDet und
 - 2,1 % NPH-Insulin.

Tabelle 1: Baseline-Merkmale (ITT-Population)

	n	Mittelwert ± SD
Alter, Jahre	94	49,38 ± 13,13
Gewicht, kg	94	80,75 ± 17,57
BMI, kg/m ²	94	27,76 ± 4,66
Diabetesdauer, Jahre	94	27,29 ± 12,85
HbA _{1c} , %*	94	8,54 ± 0,56
NPG (mg/dl)*	93	217,78 ± 91,68

*Bei Baseline erfasst. Alle anderen Merkmale wurden beim Screening erfasst.

BMI: Body Mass Index; NPG: Nüchternplasmaglukose; ITT: Intent-to-Treat; SD: Standardabweichung

Ergebnisse

Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (primärer Endpunkt):

- Der mittlere (SD) HbA_{1c}-Wert sank signifikant **von 8,54 (0,56) %** bei Baseline **auf 8,27 (0,62) %** in Woche 24 (LOCF, n = 94, p < 0,0001), mittlere Differenz [95 %-KI], 0,27 % [0,15–0,40]. Das Teilnehmerland (Belgien oder Kanada) wirkte sich nicht signifikant aus (p = 0,077).

Hypoglykämische Ereignisse:

- Es gab **keine signifikanten Unterschiede** in der Gesamtereignisrate, der Rate nächtlicher, schwerer, symptomatischer oder bestätigter Hypoglykämie-Ereignisse zwischen dem Run-in-Zeitraum und den letzten 4 Wochen der Behandlung (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Hypoglykämische Ereignisse während des Run-in-Zeitraums und der letzten 4 Wochen der einmal täglichen Gla-300-Behandlung (ITT-Population)

	n	Mittlere Anzahl ± SD der Hypoglykämie-Ereignisse pro Patientenjahr		p-Wert
		Run-in	Letzte 4 Wochen	
Gesamt	70	103,10 ± 70,41	110,39 ± 85,52	0,520
Nachts (00:00–05:59 Uhr)	70	16,40 ± 20,38	13,66 ± 23,79	0,419
Schwer	69	1,04 ± 3,42	1,95 ± 7,52	0,326
Symptomatisch	65	80,35 ± 59,67	89,53 ± 73,90	0,383
Bestätigt (≤ 70 mg/dl)	70	93,17 ± 67,23	97,83 ± 75,45	0,647
Schwer/bestätigt (< 54 mg/dl)	70	33,40 ± 31,04	37,14 ± 39,85	0,496

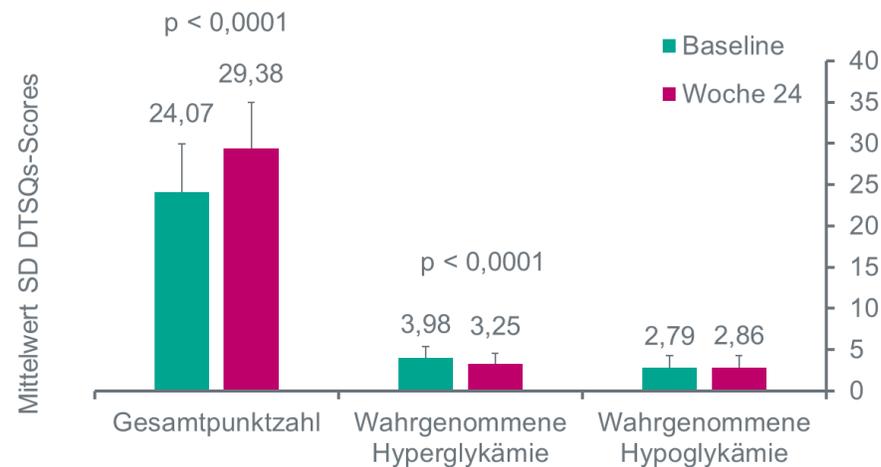
ITT: Intent-to-Treat; SD: Standardabweichung

Ergebnisse

Scores der Statusversion des Fragebogens zur Diabetes-Behandlungszufriedenheit (DTSQs):

- Statistisch signifikante Verbesserungen wurden beim DTSQs-Gesamtscore sowohl von Baseline bis Woche 12 ($p < 0,0001$) als auch von Baseline bis Woche 24 beobachtet ($p < 0,0001$; **Abbildung 1**).
- Der Friedman-Test, bei dem Baseline mit Woche 12 und Woche 24 verglichen wurde, ergab statistisch signifikante Verbesserungen der Scores der Hyperglykämiewahrnehmung. Die Post-Hoc-Wilcoxon-Tests bestätigten die statistische Signifikanz sowohl von Baseline bis Woche 12 ($p < 0,0001$) als auch von Baseline bis Woche 24 ($p < 0,0001$).
- Die Scores der Hyperglykämiewahrnehmung unterschieden sich bei Baseline und in den Wochen 12 und 24 ($p = 0,140$) nicht signifikant.

Abbildung 1: Vergleich der Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung, beurteilt anhand der Scores des Fragebogens zur Zufriedenheit mit der Diabetes-Behandlung, von Baseline bis Woche 24



Ergebnisse

Hypoglycemia Fear Survey II (HFS-II): Verhalten-, Sorgen- und Gesamtscores:

- Keine signifikante Zunahme der HFS-II-Gesamtscores oder Bewertungen hinsichtlich Sorgen und Verhalten von Baseline bis Woche 24 (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: Veränderung der Scores des Fragebogens zur Angst vor Hypoglykämie II von Baseline bis Woche 24

	n	Mittelwert ± SD		p-Wert
		Baseline	Woche 24	
HFS-II-Gesamtscore	92	37,28 ± 20,97	34,65 ± 20,61	0,102
HFS-II-Verhaltens-Score	92	17,31 ± 8,51	16,54 ± 8,79	0,362
HFS-II-Sorgen-Score	92	19,97 ± 15,20	18,10 ± 14,90	0,118

HFS-II: Hypoglycemia Fear Survey II; SD: Standardabweichung

Diskussion

- Die Ergebnisse zeigen, dass unabhängig vom Land bei Menschen mit T1D, die zuvor mit Basalinsulin 2x tgl. in Kombination mit einem prandialen, schnell wirkenden Insulin behandelt wurden, die Umstellung auf Gla-300 1x tgl. eine signifikante Reduktion des HbA_{1c}-Wertes bewirkt hat.
- Die Reduktion des HbA_{1c}-Wertes ging nicht mit einer signifikant erhöhten Rate an Hypoglykämie-Ereignissen einher, was vielleicht die längere Wirkungsdauer und stabilere PK/PD-Eigenschaften von Gla-300 im Vergleich zu den BI der ersten Generation widerspiegelt.
- Weitere Studien an einer größeren Population von Menschen mit T1D in der Praxis sind erforderlich, um festzustellen, ob die Vorteile einer Umstellung von Basalinsulin 2x tgl. auf Gla-300 1x tgl. mit Verbesserungen bei der Behandlung, der Inanspruchnahme von Ressourcen und den allgemeinen Gesundheitskosten verbunden sind.

Schlussfolgerung

Bei Menschen mit unkontrolliertem T1D war der Wechsel von einem 2x tgl. BI-Analogen zu Gla-300, einem 1x tgl. Insulinanalogon der zweiten Generation, mit signifikanten Verbesserungen des HbA_{1c}-Wertes verbunden, ohne das Risiko für Hypoglykämien zu erhöhen, und verbesserte die allgemeine Behandlungszufriedenheit.