

Einfluss der Typ-2-Diabetesdauer auf die Wirkung von iGlarLixi gegenüber Insulin glargin 100 E/ml bei einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT): Eine Subanalyse der LixiLan-L-Studie

Jochen Seufert¹, Lawrence Blonde², Lori Berard³, Aramesh Saremi⁴, Yao Huang⁵, Vanita R. Aroda⁶, Denis Raccah⁷

¹Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland; ²Frank Riddick Diabetes Institute, Ochsner Medical Center, New Orleans, LA, USA; ³Wellness Institute Seven Oaks General Hospital, Winnipeg, Manitoba, Kanada; ⁴Sanofi, Bridgewater, NJ, USA; ⁵BDM Consulting, Somerset, NJ, USA; ⁶Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; ⁷Universitätskrankenhaus Sainte-Marguerite, Marseille, Frankreich

Daten erstmals präsentiert als Poster #1094-P bei der Jahrestagung der American Diabetes Association (ADA) vom 22.-26. Juni 2018 in Orlando, FL, USA und als Poster #787 beim 54. EASD Annual Meeting vom 1.-5. Oktober 2018 in Berlin, Deutschland.

Disclosures

Jochen Seufert – Advisory Boards: Sanofi; Forschungsförderung: Sanofi; Referent: Sanofi. **Lawrence Blonde** — Beratung/Advisory Boards: AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Intarcia, Janssen, Merck, Novo Nordisk; Zuschüsse und Forschungsunterstützung: AstraZeneca, Janssen, Lexicon, Merck, Novo Nordisk, Sanofi; Referent: AstraZeneca, Janssen, Merck. **Lori Berard** – Beratung: AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi; Referent: AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi. **Aramesh Saremi** – Mitarbeiter: Sanofi zur Zeit der Postererstellung. **Yao Huang** – Berater: Sanofi. **Vanita R. Aroda** – Unterstützung klinischer Studien: AstraZeneca, Calibra, Eisai, Janssen, Novo Nordisk, Sanofi, Theracos; Berater: AstraZeneca, Novo Nordisk, Sanofi; Forschungsunterstützung: Amylin, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eisai, GI Dynamics, GlaxoSmithKline, Halozyme, Hanmi Pharmaceutical, Intarcia, Janssen, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda. **Denis Raccah** – Beratung/Advisory Boards: AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi; Referent: AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi.

FINANZIERUNG

Die LixiLan-L-Studie (NCT02058160) wurde von SANOFI gesponsort. Die Autoren erhielten Unterstützung beim Verfassen/redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung des Posters durch Rob Coover von Caudex (New York, NY, USA), finanziert von SANOFI.

PRÄSENTATOR

Jochen Seufert – Advisory Boards: Sanofi; Forschungsförderung: Sanofi; Referent: Sanofi.

KONTAKT

Lawrence Blonde, Frank Riddick Diabetes Institute, Ochsner Medical Center, New Orleans, LA, USA;

Email: lblonde@ochsner.org

Einführung und Methoden

- β -Zell-Dysfunktion und Verlust der β -Zellmasse verstärken sich mit zunehmender Dauer des Typ-2-Diabetes (T2D).¹
 - Patienten mit längerer T2D-Dauer könnte aufgrund dessen zugutekommen, wenn Therapeutika kombiniert werden, die sowohl den Basalinsulin-bedarf adressieren, als auch postprandial wirksam sind, um die genannten Defekte auszugleichen.^{2,3}
 - Die Fixkombination aus Insulin glargin 100 E/ml (Gla-100) und Lixisenatid (Lixi), iGlarLixi, ist eine solche Kombination.
-
- LixiLan-L war eine offene, randomisierte, klinische Studie der Phase III über 30 Wochen.⁴
 - Unter einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) unzureichend eingestellte T2D-Patienten wurden in einer 6-wöchigen Run-in-Phase auf Gla-100 eingestellt und dann randomisiert auf iGlarLixi oder Gla-100 \pm Metformin.
 - Aufteilung der Patienten für diese Post-hoc-Analyse in folgende Quartile: $\leq 7,3$ Jahre (Quartil I), $> 7,3-10,8$ Jahre (II), $> 10,8-15,7$ Jahre (III) und $> 15,7$ Jahre (IV).

Ziel

Post-hoc-Analyse der LixiLan-L-Studie zur Untersuchung der Wirkungen von iGlarLixi versus Gla-100 in Subgruppen basierend auf der Typ-2-Diabetesdauer (N = 736).

Ergebnisse

Tabelle 1: Demografische Daten und Krankheitsmerkmale bei Baseline

	I (Dauer ≤ 7,3 Jahre)		II (Dauer > 7,3–10,8 Jahre)		III (Dauer > 10,8–15,7 Jahre)		IV (Dauer > 15,7 Jahre)	
	iGlarLixi (n = 90)	Gla-100 (n = 94)	iGlarLixi (n = 104)	Gla-100 (n = 79)	iGlarLixi (n = 83)	Gla-100 (n = 102)	iGlarLixi (n = 90)	Gla-100 (n = 93)
Weiblich, %	53,3	64,9	62,5	48,1	51,8	50,0	51,1	41,9
Alter, Jahre	55,9 (9,3)	56,4 (9,3)	58,2 (9,1)	58,8 (8,4)	61,4 (9,0)	61,9 (7,6)	63,2 (8,5)	63,6 (7,7)
T2D-Dauer, Jahre	5,0 (1,6)	4,6 (1,9)	9,0 (1,1)	9,1 (1,1)	13,2 (1,5)	13,3 (1,4)	21,4 (5,1)	21,1 (5,7)
Gewicht, kg	88,2 (15,4)	87,7 (15,0)	88,5 (14,5)	88,6 (14,7)	85,6 (13,7)	86,5 (15,5)	88,3 (14,1)	86,1 (14,2)
BMI, kg/m²	31,4 (4,5)	31,5 (4,0)	31,8 (4,2)	31,4 (4,2)	31,0 (4,0)	30,7 (4,3)	31,0 (4,3)	30,3 (4,1)
HbA_{1c}, %	8,0 (0,6)	8,0 (0,7)	8,0 (0,7)	8,0 (0,7)	8,1 (0,7)	8,1 (0,7)	8,2 (0,7)	8,2 (0,7)
NPG, mmol/l	7,6 (2,1)	7,2 (2,0)	7,3 (1,9)	7,6 (1,9)	7,3 (1,9)	6,9 (1,9)	7,1 (1,9)	7,7 (2,6)
2-Std.-PPG, mmol/l	14,3 (3,5)	15,0 (3,5)	14,6 (3,8)	14,8 (3,2)	14,4 (3,7)	14,3 (4,0)	15,6 (4,0)	15,7 (4,1)

Alle Daten sind Mittelwerte (SD), sofern nicht anders angegeben.

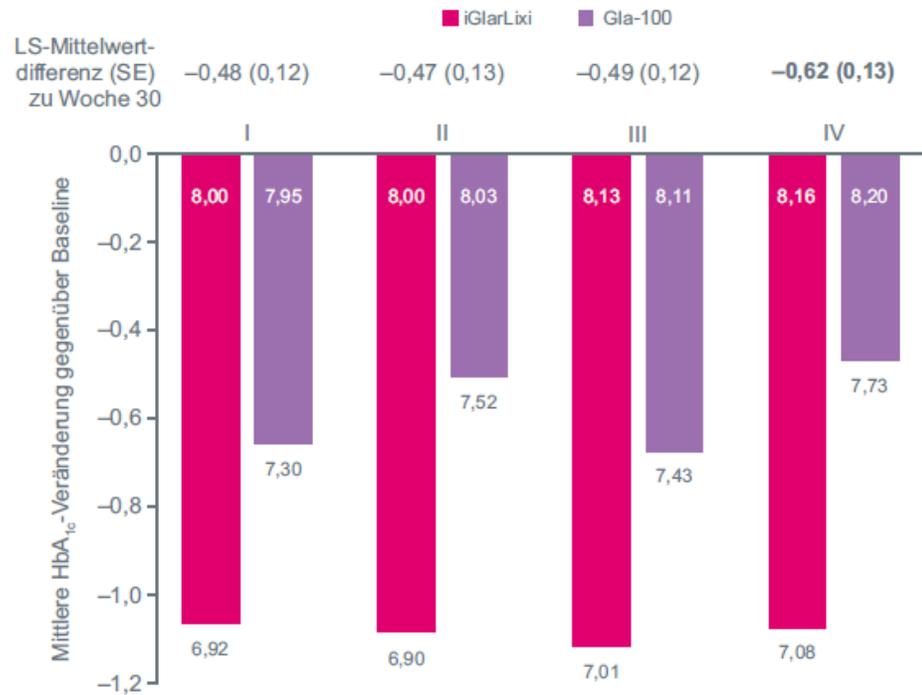
Über alle Quartile und Behandlungen hinweg waren 88,9–93,3 % der Patienten weiß, 1,2–7,4 % waren schwarz/afroamerikanisch, 0–6,0 % waren asiatisch und 0–2,5 % waren anderer ethnischer Herkunft.

N = 735 aufgrund der T2D-Dauer, die für einen randomisierten Patienten nicht verfügbar ist

NPG: Nüchternplasmaglukose; PPG: postprandiale Plasmaglukose; SD: Standardabweichung; T2D: Typ-2-Diabetes

Ergebnisse

Abbildung 1: Veränderung des HbA_{1c}-Werts gegenüber Baseline nach T2D-Dauer



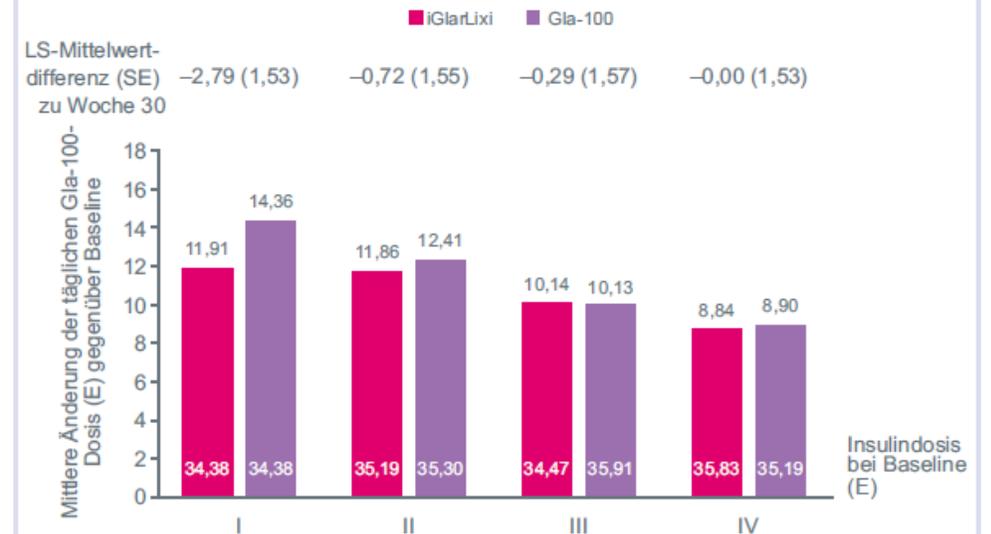
$p < 0,01$ für iGlarLixi im Vergleich zu Gla-100 in allen Quartilen

Basierend auf der Analyse des Kovarianzmodells mit Behandlungsgruppen, Randomisierungsstrata des HbA_{1c}-Werts (< 8,0 %, ≥ 8,0 % [64 mmol/mol]) beim Screening, Randomisierungsstrata der Anwendung von Metformin beim Screening (ja, nein) und Land als feste Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Die Werte von Woche 30 und der Veränderung von Baseline bis Woche 30 basieren auf dem letzten beobachteten Wert.

Beschriftungen am oberen und unteren Rand der Balken geben den HbA_{1c}-Wert bei Baseline bzw. in Woche 30 an; der fettgedruckte Text zeigt das Quartil mit dem größten numerischen Unterschied zwischen den Gruppen an.

LS: kleinste Quadrate; SE: Standardfehler; T2D: Typ-2-Diabetes

Abbildung 2: Veränderung der Insulindosis von Baseline bis Woche 30 nach T2D-Dauer



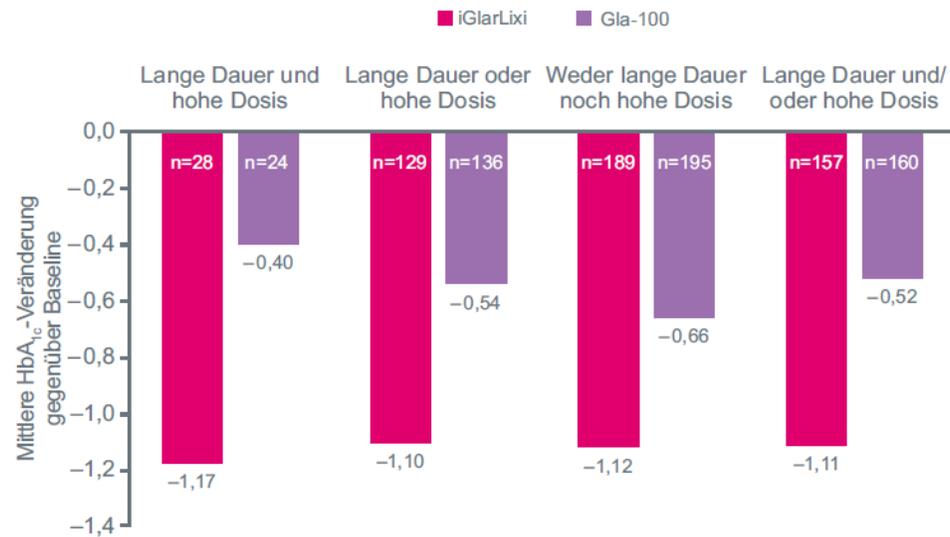
$p = \text{N.S.}$ für iGlarLixi gegenüber Gla-100 in allen Quartilen

Basierend auf der Analyse des Kovarianzmodells mit Behandlungsgruppen, Randomisierungsstrata des HbA_{1c}-Werts (< 8,0 %, ≥ 8,0 % [64 mmol/mol]) beim Screening, Randomisierungsstrata der Anwendung von Metformin beim Screening (ja, nein) und Land als feste Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Die Werte von Woche 30 und der Veränderung von Baseline bis Woche 30 basieren auf dem letzten beobachteten Wert.

LS: kleinste Quadrate; N.S.: nicht signifikant; SE: Standardfehler; T2D: Typ-2-Diabetes

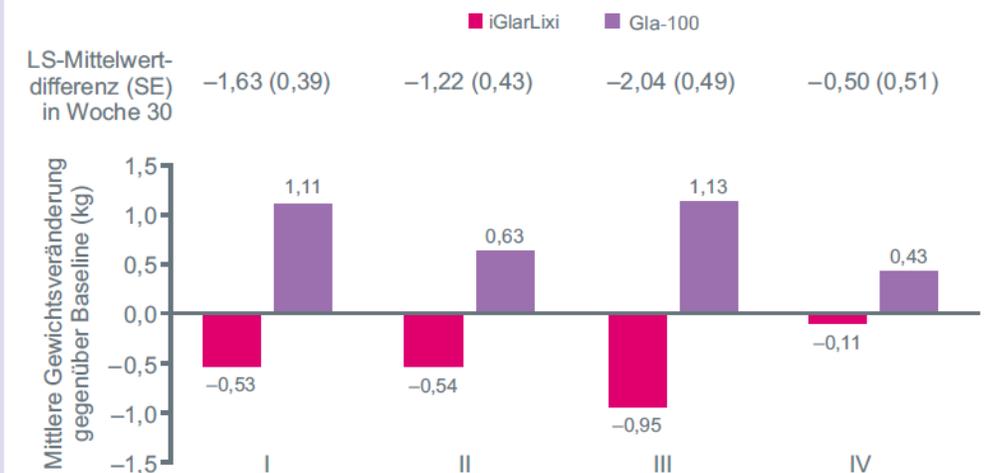
Ergebnisse

Abbildung 3: HbA_{1c}-Veränderung nach Baseline-T2D-Dauer und Baseline-Insulindosis



Lange Dauer ist definiert als $\geq 15,7$ Jahre; hohe Dosis wird definiert als ≥ 42 E. „Weder lange Dauer noch hohe Dosis“ gibt eine Dauer von $< 15,7$ Jahren und eine Dosis von < 42 E an.
T2D: Typ-2-Diabetes

Abbildung 4: Gewichtsveränderung von Baseline bis Woche 30 nach T2D-Dauer



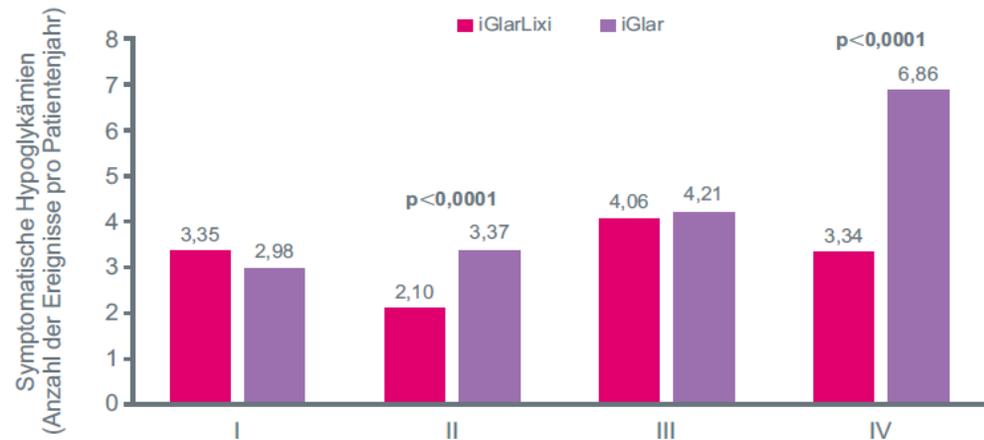
$p < 0,01$ für iGlarLixi im Vergleich zu Gla-100 in Quartil I, II und III; $p = \text{N.S.}$ in Quartil IV

Basierend auf der Analyse des Kovarianzmodells mit Behandlungsgruppen, Randomisierungsstrata des HbA_{1c}-Werts ($< 8,0\%$, $\geq 8,0\%$ [64 mmol/mol]) beim Screening, Randomisierungsstrata der Anwendung von Metformin beim Screening (ja, nein) und Land als feste Effekte und Baseline-Wert als Kovariate. Die Werte von Woche 30 und der Veränderung von Baseline bis Woche 30 basieren auf dem letzten beobachteten Wert.

LS: kleinste Quadrate; N.S.: nicht signifikant; SE: Standardfehler; T2D: Typ-2-Diabetes

Ergebnisse

Abbildung 5: Anzahl der Hypoglykämie-Ereignisse pro Patientenjahr nach T2D-Dauer



p = N.S. für iGlarLixi gegenüber Gla-100 in Quartil I und III

Symptomatische Hypoglykämien wurden im elektronischen Prüfbogen festgehalten und schlossen schwerwiegende (Hilfe einer anderen Person bei der Verabreichung von Kohlenhydraten, Glukagon oder anderen reanimierenden Maßnahmen erforderlich), dokumentierte (begleitet von einer gemessenen Plasmaglukosekonzentration von ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l]) oder wahrscheinliche (Symptome wurden mit oralen Kohlenhydraten behandelt, ohne Testen der Plasmaglukose)

Der P-Wert wird anhand der Poisson-Regression berechnet, bereinigt um das log-transformierte Patientenjahr

T2D: Typ-2-Diabetes

Diskussion

- iGlarLixi senkte den HbA_{1c}-Wert stärker als Gla-100, unabhängig von der T2D-Dauer, mit der ausgeprägtesten Differenz bei den Patienten mit der längsten Diabetesdauer.
- Patienten in Quartil 4 (T2D-Dauer > 15,7 Jahre) hatten mit iGlarLixi eine signifikant niedrigere Hypoglykämierate als mit Gla-100.
- Diese Ergebnisse sind limitiert durch den Post-hoc-Charakter dieser Analyse.

Schlussfolgerungen

- **iGlarLixi war über alle Subgruppen der Diabetesdauer mit stärkerer HbA_{1c}-Senkung und Gewichtsreduktion vs. Gla-100 assoziiert.**
- **Die Differenz der Hypoglykämieraten war bei Patienten mit der längsten T2D-Dauer am größten zugunsten von iGlarLixi vs. Gla-100.**
- **Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass iGlarLixi das erhöhte Hypoglykämierisiko, das bei Patienten mit langjährigem T2D festgestellt wurde, verringern könnte.^{5,6}**