



Insulin glargin 300 E/ml (Gla-300) führt zu einer wirksamen Blutzuckereinstellung bei Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes (T1D): die EDITION JUNIOR Studie

Thomas Danne¹, William V. Tamborlane², Oleg Malievsky³, Denise Franco⁴, Tomoyuki Kawamura⁵, Marek Demissie⁶, Elisabeth Niemoeller⁶, Harmonie Goyeau⁷, Marek Wardecki⁸, Tadej Battelino⁹

¹Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ²Department of Pediatrics Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; ³Department of Hospital Pediatrics, Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russland; ⁴Klinisches Forschungszentrum CPCLIN, Sao Paulo, Brasilien; ⁵Abteilung für Kinderheilkunde, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan; ⁶Sanofi, Frankfurt, Deutschland; ⁷Sanofi, Chilly-Mazarin, Frankreich; ⁸Sanofi, Warschau, Polen; ⁹University Children's Hospital and Faculty of Medicine der University of Ljubljana, Ljubljana, Slowenien

Disclosures

OFFENLEGUNGEN

Thomas Danne – Fachbeirat: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi, Roche; Forschungsunterstützung: AstraZeneca, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi, Roche; Rednervermittlung: Abbott, Bayer, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, DexCom, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi, Roche; Aktionäre/Anteilseigner: DreaMed Ltd. **William V. Tamborlane** – Berater: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic Diabetes, Novo Nordisk, Takeda. DSMB (Datenüberwachungskomitee)-Mitglied: Eisai Pharmaceuticals, Mannkind, Tolerion. **Oleg Malievsky** – Kein Interessenkonflikt. **Denise Franco** – Fachbeirat: Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi, Abbott; Forschungsunterstützung: AstraZeneca, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi; Rednervermittlung: Abbott, AstraZeneca, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi. **Tomoyuki Kawamura** – hat ein Honorar als Redner für Sanofi erhalten. **Marek Demissie** – Mitarbeiter und Aktionär von Sanofi. **Elisabeth Niemoeller** – Mitarbeiter und Aktionär von Sanofi. **Harmonie Goyeau** – Mitarbeiter und Aktionär von Sanofi. **Marek Wardecki** – Mitarbeiter und Aktionär von Sanofi. **Tadej Battelino** - hat Honorare für die Teilnahme an Fachbeiräten für Novo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Medtronic und Bayer HealthCare sowie als Redner für AstraZeneca, Eli Lilly, Bayer, Novo Nordisk, Medtronic, Sanofi und Roche erhalten; besitzt Aktien von DreaMed Diabetes; T.B.s Institution hat Forschungszuschüsse und Reisekosten von Abbott Diabetes Care, Medtronic, Novo Nordisk, GluSense, Sanofi, Sandoz und Diamyd erhalten.

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

Thomas Danne, Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Medizinische Hochschule, Hannover, Deutschland; Danne@hka.de

Einführung

- Eine optimale Blutzuckereinstellung bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes (T1D) ist erforderlich, um Komplikationen im Zusammenhang mit einer Hyperglykämie zu vermeiden und gleichzeitig eine Hypoglykämie zu verhindern.¹
- Insulin glargin 100 E/ml (Gla-100) ist ein analoges Basalinsulin (BI) der ersten Generation, das für die Behandlung von Diabetes bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren zugelassen ist.^{2,3}
- Insulin glargin 300 E/ml (Gla-300) ist ein BI-Analogon der zweiten Generation mit einer längeren Wirkungsdauer und einem gleichmäßigeren Aktivitätsprofil als Gla-100.⁴ Im Vergleich zu Gla-100 bietet Gla-300 eine ähnliche Blutzuckereinstellung und ein ähnliches oder geringeres Hypoglykämierisiko bei Erwachsenen mit T1D oder Typ-2-Diabetes.^{5,6}
- EDITION JUNIOR (NCT02735044) war eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene, zweiarmige Parallelgruppenstudie der Phase IIIb bei Kindern und Jugendlichen (Alter: 6–17 Jahre), durchgeführt in 24 Ländern, mit einem 26-wöchigen Hauptbehandlungszeitraum, gefolgt von einem 6-monatigen Sicherheitsverlängerungszeitraum.

Ziel

Nachweis der Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit von Gla-300 im Vergleich zu Gla-100 bei der Veränderung des HbA_{1c}-Werts von Baseline bis Woche 26 bei Kindern und Jugendlichen mit T1D.

1. Donaghue KC, et al. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 262–74;

2. Lantus European Public Assessment Report Summary, verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lantus-epar-summary-public_en.pdf; Zugriff 23. August 2019

3. FDA Lantus Verschreibungsinformationen, verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021081s072lbl.pdf; Zugriff 23. August 2019

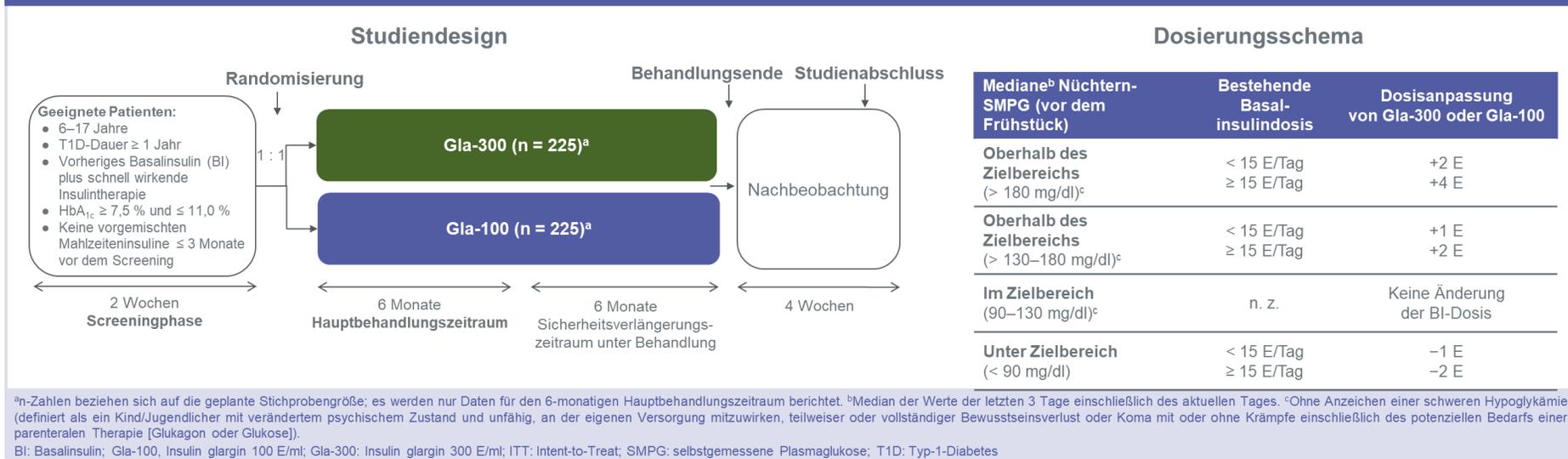
4. Becker RHA, et al. *Diabetes Care* 2015; 38: 637–43;

5. Ritzel R, et al. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 859–67;

6. Home PD, et al. *Diabetes Care* 2015; 38: 2217–25

Einführung

Abbildung 1: Studiendesign und Insulindosierungsplan von EDITION JUNIOR



Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA_{1c} -Wertes von Baseline bis Woche 26.

Sekundäre Endpunkte

- Veränderung der Nüchternplasmaglukose (NPG) von Baseline bis Woche 26.
- Prozentsatz der Teilnehmer, die in Woche 26 den HbA_{1c} - ($< 7,5\%$ [58 mmol/mol]) oder NPG-Zielwert (≤ 130 mg/dl) erreicht haben; insgesamt und ohne Episode einer schweren und/oder dokumentierten Hypoglykämie (< 54 mg/dl) in den letzten 3 Monaten des 6-monatigen randomisierten Zeitraums.
- Sicherheitsendpunkte, einschließlich Hypoglykämie und Hyperglykämie mit Ketose-Ereignissen (SMPG ≥ 252 mg/dl und Ketone $\geq 1,5$ mmol/l) und behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE).

Datenanalyse und Statistik

- Die Veränderung des HbA_{1c} -Wertes von Baseline bis Woche 26 wurde in der Intent-to-Treat (ITT)-Population (alle randomisierten Teilnehmer) unter Verwendung eines Ansatzes mit Mehrfachimputation beurteilt, gefolgt von einer Kovarianzanalyse, die in Bezug auf Behandlung, Randomisierungsstrata der Altersgruppe beim Screening und HbA_{1c} -Wert bei Baseline angepasst wurde.
 - Die Nichtunterlegenheit von Gla-300 im Vergleich zu Gla-100 hinsichtlich der Veränderung des HbA_{1c} -Wertes von Baseline bis Woche 26 wurde bei einer Nichtunterlegenheitsmarge von 0,3 % untersucht, mit einem Signifikanzniveau von 0,025 (einseitig).
- Sicherheitsendpunkte wurden deskriptiv in der Sicherheitspopulation analysiert (alle randomisierten Teilnehmer, die Gla-300 oder Gla-100 erhielten).

Einführung

Baseline-Merkmale

- Insgesamt wurden 463 Teilnehmer zu Gla-300 (n = 233) oder Gla-100 (n = 230) randomisiert, (ITT-Population, **Tabelle 1**); 461 Teilnehmer erhielten Gla-300 (n = 233) oder Gla-100 (n = 228) (Sicherheitspopulation).
- Ein hoher und vergleichbarer Anteil der Teilnehmer schloss den 6-monatigen Behandlungszeitraum (Gla-300: 96,6 %; Gla-100: 93,9 %) ab.

Tabelle 1: Demographische Daten und Teilnehmermerkmale bei Baseline (randomisierte Population)

	Gla-300 n = 233	Gla-100 n = 230
Demographische Daten und Teilnehmermerkmale bei Baseline		
Alter (Jahre), Mittelwert ± SD	12,9 ± 2,9	12,9 ± 2,9
Alter < 12 Jahre, n (%)	73 (31,3)	70 (30,4)
BMI-Baselineperzentil, Mittelwert ± SD	67,5 ± 26,6	69,1 ± 26,6
Zusammenfassung der Krankheitsmerkmale bei Baseline		
Diabetesdauer (Jahre), Mittelwert ± SD	5,7 ± 3,4	5,6 ± 3,2
Alter beim Auftritt des T1D (Jahre), Mittelwert ± SD	7,7 ± 3,5	7,8 ± 3,4
Vorheriger BI-Typ ^a , n (%)		
IDet	19 (8,2)	33 (14,5)
Gla-100	186 (79,8)	171 (75,0)
NPH	14 (6,0)	12 (5,3)
IDeg	14 (6,0)	12 (5,3)
Vorherige BI-Tagesdosis (E/kg) ^b , Mittelwert ± SD	0,48 ± 0,19	0,50 ± 0,22
Häufigkeit der vorherigen täglichen BI-Injektion ^c , n (%)		
Einmal täglich	197 (84,5)	189 (82,9)
Zweimal täglich	34 (14,6)	35 (15,4)
Dreimal täglich	2 (0,9)	4 (1,8)
Vorherige Tagesdosis des Mahlzeiteninsulins (E/kg) ^b , Mittelwert ± SD	0,49 ± 0,23	0,48 ± 0,24
Baseline-Parameter der Blutzuckereinstellung, Mittelwert ± SD		
HbA _{1c} (%)	8,65 ± 0,88	8,61 ± 0,87
HbA _{1c} (mmol/mol)	71,1 ± 9,7	70,6 ± 9,5
NPG (mg/dl)	202,7 ± 90,3	204,5 ± 91,3

^aBI-Typ für 3 Monate vor dem Screening. ^bMedian der vorherigen täglichen BI-Gesamtdosis während der letzten 3 Tage vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments oder der Randomisierung (bei Patienten, die zuvor > 1 tägliche BI-Dosis erhielten, wurde die BI-Dosis des Studienmedikaments um 20 % reduziert [mit wöchentlich durchgeführten Dosisanpassungen]); ^cMaximale Anzahl an Injektionen.

BI: Basalinsulin; BMI: Body Mass Index; NPG: Nüchternplasmaglukose; Gla-100: Insulin glargin 100 E/ml; Gla-300: Insulin glargin 300 E/ml; IDeg, Insulin degludec; IDet, Insulin detemir; NPH, Neutral-Protamin Hagedorn; SD: Standardabweichung; T1D: Typ-1-Diabetes

Ergebnisse

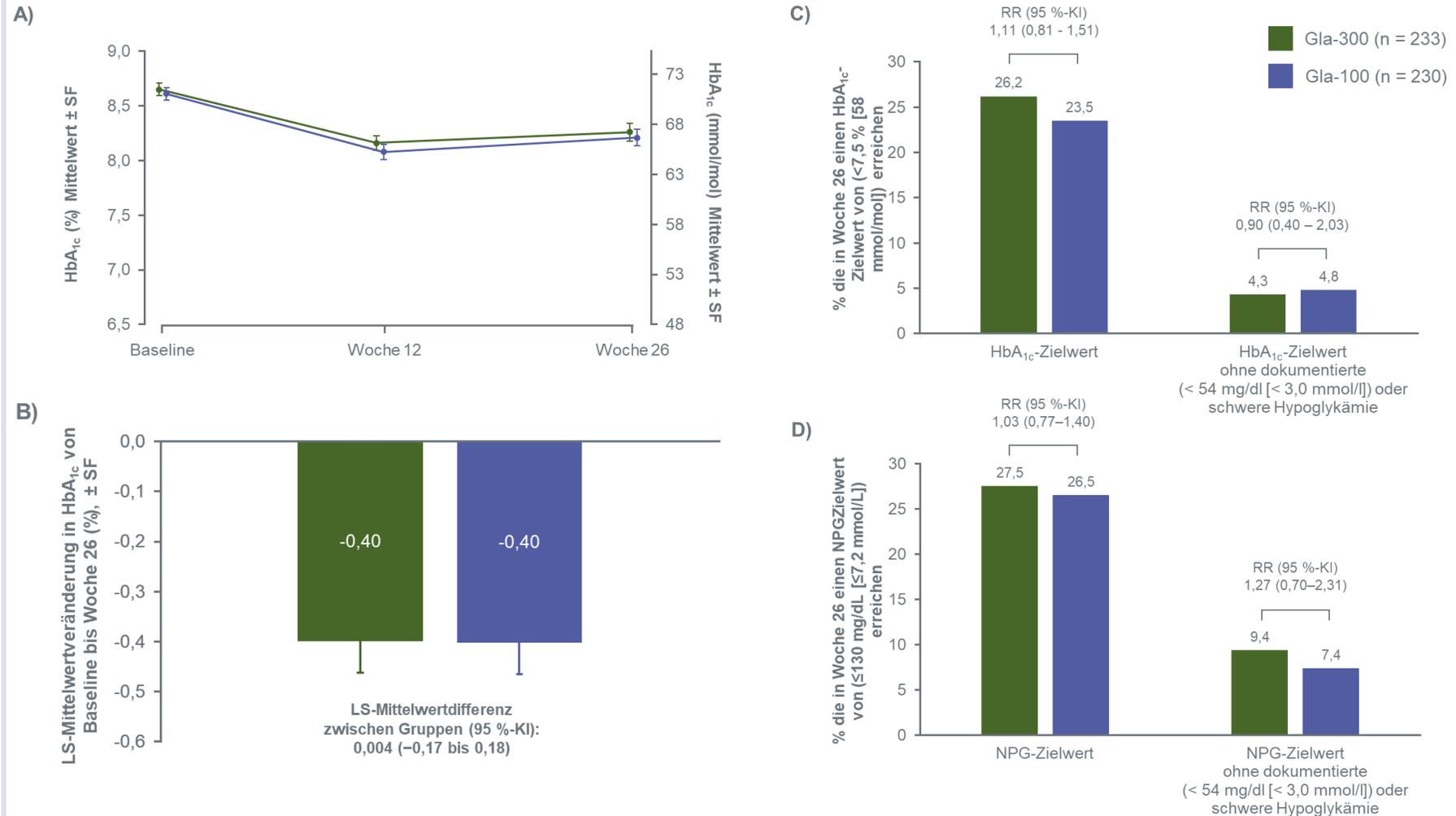
Wirksamkeit

- Vergleichbare Reduktionen der Mittelwerte der kleinsten Quadrate (*least square*, LS) (Standardfehler [SF]) bei HbA_{1c} wurden von Baseline bis Woche 26 beobachtet (**Abbildung 2A**), und bestätigten die Nichtunterlegenheit bei der vorgegebenen 0,3 %-Marge (**Abbildung 2B**).
- Eine vergleichbare LS-Mittelwertveränderung (SF) der NPG wurde in beiden Behandlungsgruppen von Baseline bis Woche 26 beobachtet: Gla-300, -10,1 (± 6,7) mg/dl, Gla-100, -9,9 (± 6,7) mg/dl; LS-Mittelwertdifferenz (95 %-KI), -0,25 (-18,55 bis 18,04) mg/dl.
- Das Erreichen des HbA_{1c}- und NPG-Zielwertes in Woche 26 war in den Gla-300- und Gla-100-Gruppen vergleichbar (**Abbildungen 2C** und **2D**).

BI-Dosis

- Ein mittlerer (Standardabweichung [SD]) Anstieg der täglichen lang wirkenden Insulindosis von Baseline bis Woche 26 wurde in beiden Gruppen beobachtet, mit einem stärkeren Anstieg in der Gla-300-Gruppe (Gla-300, 0,15 [0,15] E/kg gegenüber Gla-100, 0,08 [0,14] E/kg).

Abbildung 2: Blutzuckereinstellung während des 6-monatigen randomisierten Zeitraums. A) Mittelwert (± SF) HbA_{1c} je Visite, B) HbA_{1c}-Veränderung des LS-Mittelwerts, C) Erreichen des HbA_{1c}-Zielwerts, D) Erreichen des NPG-Zielwerts (ITT-Population)



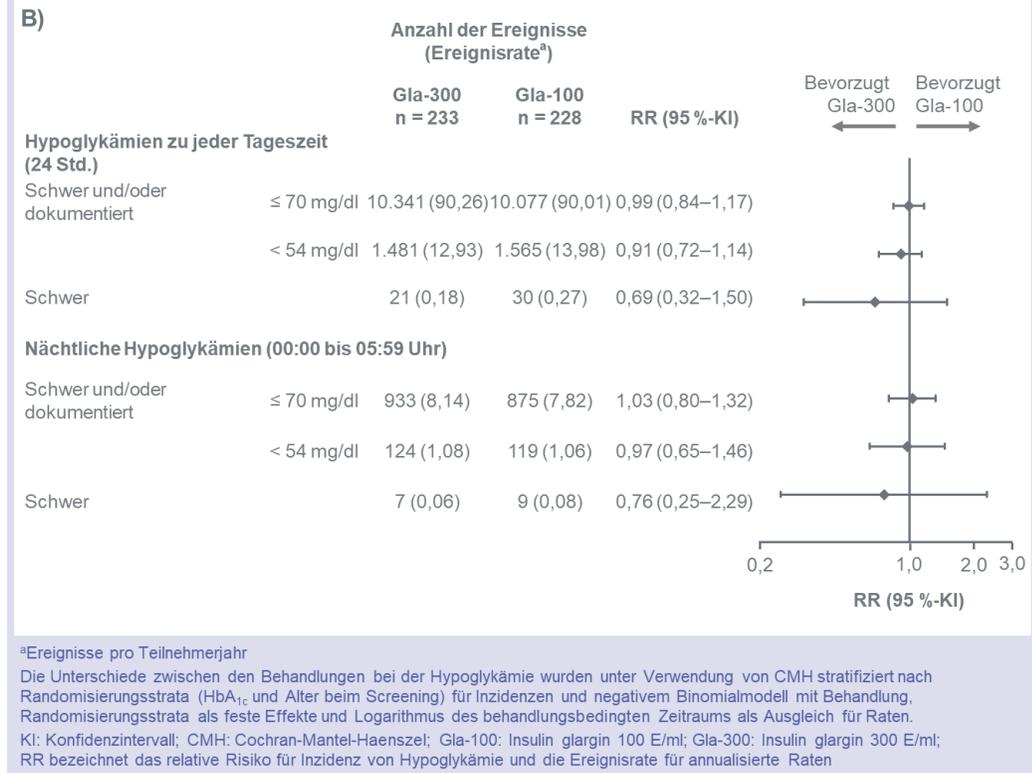
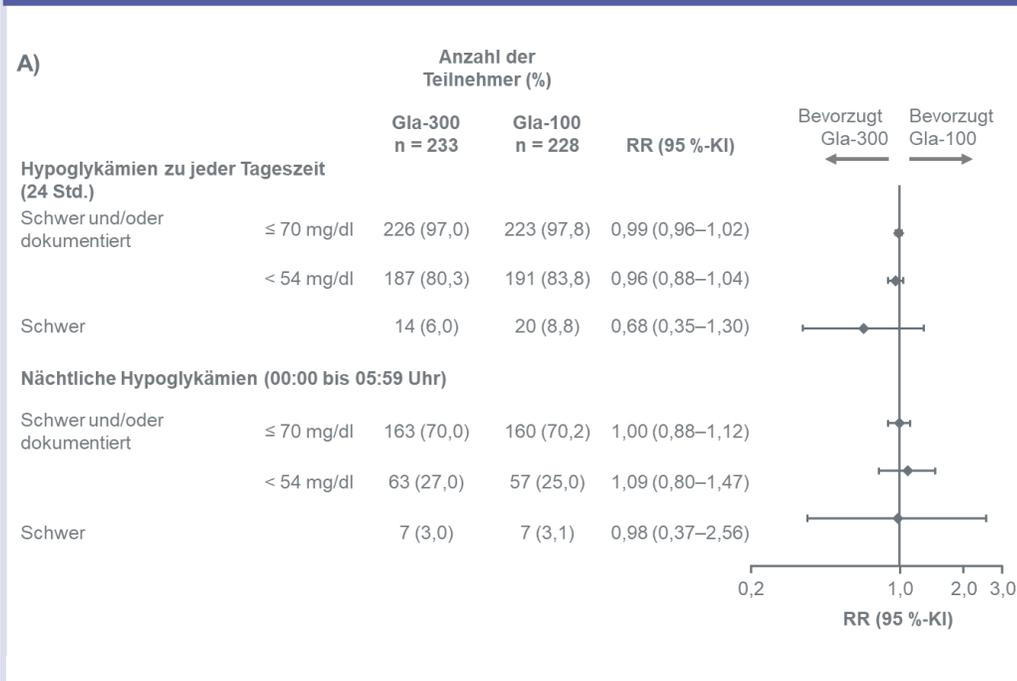
LS- und RR-Werte beziehen sich auf Gla-300 im Vergleich zu Gla-100. RR stratifiziert nach Randomisierungsstrata (HbA_{1c} und Alter beim Screening) mit einer CMH-Methode. KI: Konfidenzintervall; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; NPG: Nüchternplasmaglukose; Gla-100: Insulin glargin 100 E/ml; Gla-300: Insulin glargin 300 E/ml; ITT: Intent-to-Treat; LS: kleinste Quadrate [Least Squares]; RR: relatives Risiko; SF: Standardfehler

Ergebnisse

Hypoglykämische Ereignisse

- Inzidenz und Ereignisraten schwerer oder dokumentierter Hypoglykämie ≤ 70 mg/dl waren zwischen den Behandlungsgruppen zu jeder Tageszeit (24 Std.) oder in der Nacht (00:00 – 05:59 Uhr) ähnlich.
 - Die Inzidenz- und Ereignisraten einer schweren Hypoglykämie waren in der Gla-300-Gruppe numerisch niedriger als in der Gla-100-Gruppe (**Abbildung 3**).
 - Die Anzahl der Patienten mit ≥ 1 schweren TEAE von Hypoglykämie (Definition des bevorzugten MedDRA-Begriffs) war in der Gla-300-Gruppe im Vergleich zur Gla-100-Gruppe (2,6 % vs. 4,4 %) niedriger.

Abbildung 3: Hypoglykämie. A) Inzidenz von ≥ 1 hypoglykämische Ereignisse zu jeder Tageszeit (24 Std.) und in der Nacht (00:00 - 05:59 Uhr), B) Annualisierte Raten (Ereignisse pro Teilnehmerjahr) während des 6-monatigen Behandlungszeitraums (Sicherheitspopulation)



Ergebnisse

Hyperglykämie mit Ketose-Ereignisse

- Die Inzidenz und Ereignisraten pro Teilnehmerjahr aller TEAE von Hyperglykämie mit Ketose (MedDRA-Definition) waren in der Gla-300-Gruppe numerisch niedriger als in der Gla-100-Gruppe (**Tabelle 2**).

Unerwünschte Ereignisse

- Die Inzidenz von TEAE war in den Behandlungsgruppen ähnlich. Es wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsbedenken identifiziert (**Tabelle 2**).
- Während der Studie trat ein Todesfall in der Gla-300-Gruppe auf; der Teilnehmer beging Selbstmord und das Ereignis wurde nicht mit der Studienbehandlung in Verbindung gebracht.

Tabelle 2: Sicherheitsergebnisse im 6-monatigen Behandlungszeitraum (Sicherheitspopulation)

	Gla-300 (n = 233)		Gla-100 (n = 228)	
	n (%)	E (R)	n (%)	E (R)
TEAE von Hyperglykämie mit Ketose, (Bevorzugter Begriff^a)				
Beliebige Hyperglykämie mit Ketose	15 (6,4)	34 (0,30)	27 (11,8)	46 (0,41)
Ketose	15 (6,4)	33 (0,29)	23 (10,1)	41 (0,37)
Diabetische Ketoazidose	1 (0,4)	1 (0,01)	4 (1,8)	5 (0,04)
Unerwünschte Ereignisse	n (%)		n (%)	
Teilnehmer mit beliebigem TEAE	152 (65,2)		150 (65,8)	
Teilnehmer mit beliebigem behandlungsbedingtem SUE	17 (7,3)		21 (9,2)	
Teilnehmer mit TEAE, die zum Tod führen	1 (0,4)		0	
Teilnehmer mit zu dauerhaftem Behandlungsabbruch führenden TEAE	2 (0,9)		2 (0,9)	

^aEin einzelner Deskriptor für eine definierte Erkrankung oder Interessensbereich, der unter Verwendung von MedDRA-Abfragen des Unternehmens identifiziert wurde.

Gla-100: Insulin glargin 100 E/ml; Gla-300: Insulin glargin 300 E/ml; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten; E (R): Anzahl der Ereignisse (Ereignisse pro Teilnehmerjahr); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse

Diskussion

- EDITION JUNIOR war die erste Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit des BI-Analogons der zweiten Generation Gla-300 mit dem Analogon der ersten Generation Gla-100 bei Kindern und Jugendlichen mit T1D.
- Gla-300 war gegenüber Gla-100 hinsichtlich der HbA_{1c}-Veränderung bis Woche 26 nicht unterlegen; das Gesamtrisiko für Hypoglykämien war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich:
 - Unter Gla-300 wurden eine numerisch niedrigere Inzidenz und Rate schwerer Hypoglykämien beobachtet als unter Gla-100.
 - Auch hinsichtlich einer Hyperglykämie mit Ketose wurde eine numerisch niedrigere Inzidenz beobachtet.
- Die HbA_{1c}- und NPG-Mittelwerte während der gesamten Studie lagen über den aktuellen Empfehlungen für Kinder und Jugendliche mit T1D.^{7,8}
 - Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen pädiatrischen Studien zu Gla-100, Insulin detemir (IDet) und Insulin degludec (IDeg)^{9,10,11} und verdeutlichen, wie herausfordernd die Aufrechterhaltung der Blutzuckereinstellung bei diesen Altersgruppen ist, da die Insulinempfindlichkeit in Abhängigkeit vom Wachstum, vom sexuellen Reifeprozess und von der Fähigkeit zur Selbstversorgung schwankt.⁷
- Die Ergebnisse der EDITION JUNIOR stimmen mit einer früheren Studie überein, in der das BI-Analogon IDeg der zweiten Generation mit dem BI-Analogon IDet der ersten Generation verglichen wurde.¹¹

Schlussfolgerung

Gla-300 führte bei Kindern und Jugendlichen mit T1D zu einer ähnlichen Blutzuckereinstellung wie Gla-100. Beide Insuline wiesen ähnliche Sicherheitsprofile auf, bei Gla-300 wurde jedoch ein Trend zu einem geringeren Risiko für schwere Hypoglykämien und Hyperglykämien mit Ketose beobachtet.

Diese Studie ist als Vollpublikation erschienen:

Danne T, Tamborlane WV, Malievsky OA, Franco DR, Kawamura T, Demissie M, Niemoeller E, Goyeau H, Wardecki M, Battelino T. Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL (Gla-300) Versus Insulin Glargine 100 Units/mL (Gla-100) in Children and Adolescents (6-17 years) With Type 1 Diabetes: Results of the EDITION JUNIOR Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1512-1519. doi: 10.2337/dc19-1926.

7. American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2019; 42: S148–64;

8. DiMeglio LA, et al. *Pediatr Diabetes* 2018; 19: 105–14;

9. Dündar BN, et al. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009; 1: 181–7

10. Urakami T, et al. *Endocr J* 2017; 64: 133–40;

11. Thalange N, et al. *Pediatr Diabetes* 2015; 16: 164–76.