

Umstellung auf iGlarLixi im Vergleich zur Weiterbehandlung mit einem GLP-1-RA bei unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes: Die randomisierte LixiLan-G-Studie

Lawrence Blonde¹, Julio Rosenstock², Stefano Del Prato³, Robert Henry⁴, Naim Shehadeh⁵, Juan Frias⁶, Elisabeth Niemoeller⁷, Elisabeth Souhami⁸, Junlong Wu⁹, Chen Ji⁹, Vanita R. Aroda¹⁰

¹Ochsner Medical Center, New Orleans, LA, USA; ²Dallas Diabetes Research Center in Medical City, Dallas, TX, USA; ³Medizinische Fakultät der Universität von Pisa, Pisa, Italien; ⁴UC San Diego and Veterans Affairs San Diego Healthcare System, Center for Metabolic Research, San Diego, CA, USA; ⁵Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel; ⁶National Research Institute, Los Angeles, CA, USA; ⁷Sanofi, Frankfurt, Deutschland; ⁸Sanofi, Paris, Frankreich; ⁹Sanofi, Peking, China; ¹⁰MedStar Health Research Institute, Hyattsville, MD, USA, und Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

Disclosures

Lawrence Blonde — Beratung/Advisory Boards: AstraZeneca, Gilead, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi; Unterstützung/Forschungsunterstützung (einschließlich institutioneller Einrichtungen): Janssen, Lexicon, Merck, Novo Nordisk, Sanofi; Referent: Janssen, Novo Nordisk, Sanofi. **Julio Rosenstock** – Beratung/Advisory Boards: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Intarcia, Janssen, Novo Nordisk, Sanofi; Unterstützung/Forschungsunterstützung: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Genentech, GSK, Intarcia, Janssen, Lexicon, Merck, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi. **Stefano del Prato** – Unterstützung/Forschungsunterstützung: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Merck, Novartis; Honorare: Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda;. **Robert Henry** – Advisory Boards: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Elcelyx, Intarcia, Johnson & Johnson, Merck, Sanofi-Aventis; Berater: Abbott, Alere, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Intarcia, Ionis, Janssen, Ligand, Merck, Sanofi-Aventis; Forschungsunterstützung: AstaReal, Eli Lilly, Hitachi, Lexicon, ViaCyte. **Naim Shehadeh** – Berater: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi; Unterstützung/Forschungsunterstützung und Honorare: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck, Novo Nordisk, Sanofi. **Juan Frias** – Berater: Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson, Eli Lilly, Merck, Novo Nordisk, Sanofi; Unterstützung/Forschungsunterstützung: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Merck, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Theracos; Redner: Merck, Sanofi. **Elisabeth Niemoeller** – Mitarbeiter: Sanofi. **Elisabeth Souhami** – Mitarbeiter: Sanofi. **Junlong Wu** – Mitarbeiter: Sanofi. **Chen Ji** – Mitarbeiter: Ehemaliger Mitarbeiter von Sanofi. **Vanita R. Aroda** – Klinische Studien/ Forschungsunterstützung: Fractyl, Novo Nordisk, Sanofi; Berater: AstraZeneca, BD, Novo Nordisk, Sanofi, Zafgen.

FINANZIERUNG

Die LixiLan-G-Studie (NCT02787551) wurde von SANOFI gesponsert. Die Autoren erhielten Unterstützung beim Verfassen/redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung des Posters durch Jennifer Steeber von Caudex (New York, NY, USA), finanziert von SANOFI.

PRÄSENTATOR

Robert Schwenk – Mitarbeiter: Sanofi.

KONTAKT

Lawrence Blonde, Ochsner Medical Center, New Orleans, LA, USA;

Email: lblonde@ochsner.org

Einführung

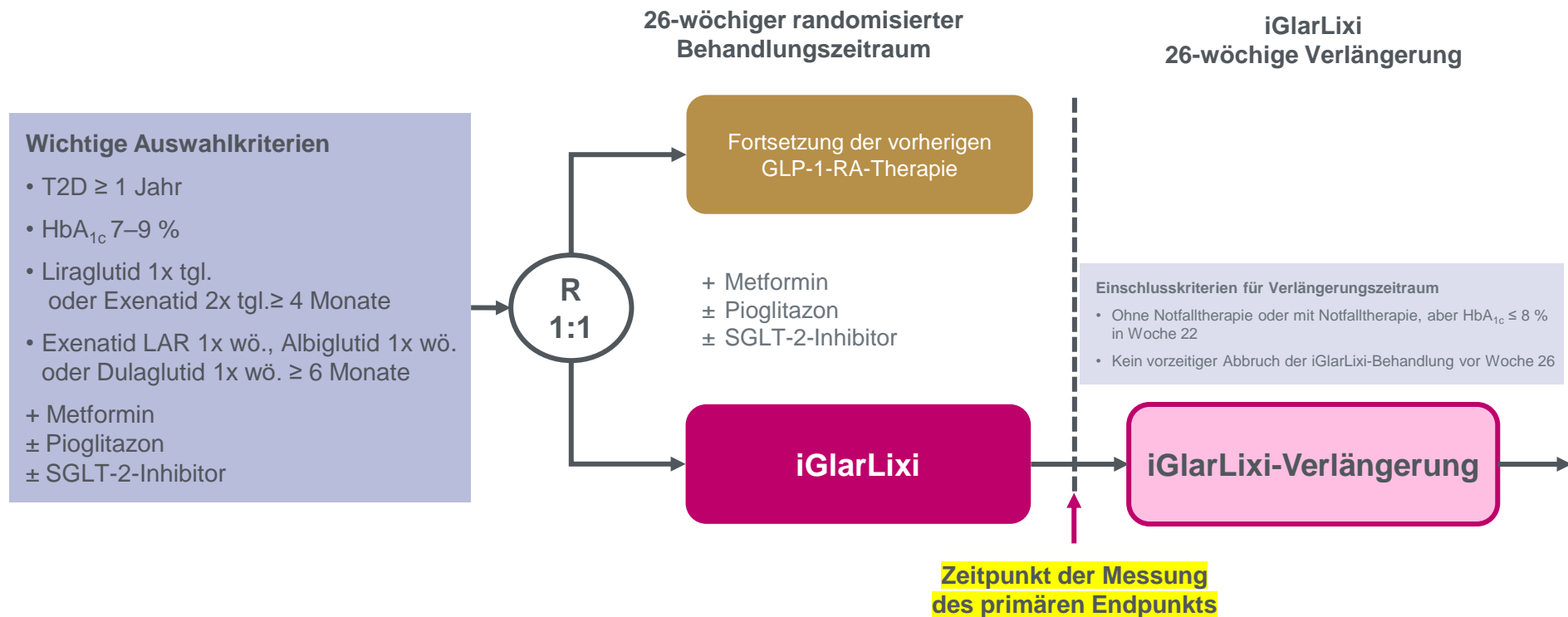
- Der Konsensusbericht von ADA/EASD zum Management der Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetes (T2D) gibt an, dass GLP-1-RA die bevorzugten ersten injizierbaren antihyperglykämischen Wirkstoffe sind.^{1,2}
- iGlarLixi ist eine titrierbare Fixkombination aus Insulin glargin 100 E/ml plus Lixisenatid.
- iGlarLixi konnte zeigen, dass es wirksam und gut verträglich ist bei Patienten mit T2D, deren Diabetes durch OAD (LixiLan-O-Studie, NCT02058147) oder durch Basalinsulin (LixiLan-L-Studie, NCT02058160) nicht mehr kontrolliert war.^{3,4}
- Vor der LixiLan-G-Studie war die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlungsintensivierung mit iGlarLixi bei Patienten, die entweder täglich zu verabreichende oder langwirksame GLP-1-RA erhielten, noch nicht untersucht worden.

Ziel

- **Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Umstellung auf iGlarLixi gegenüber der Weiterbehandlung mit einer vorherigen GLP-1-RA-Therapie über 26 Wochen**
- **und Beurteilung der Dauerhaftigkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von iGlarLixi über einen Zeitraum von 52 Wochen.**

Methoden

Abbildung 1: Randomisiertes, offenes Design der LixiLan-G-Studie (NCT02787551)



90 % der eingeschlossenen Patienten im iGlarLixi-Arm schlossen den 26-wöchigen Behandlungszeitraum ab, 80 % traten in die Verlängerung ein und 77 % schlossen die gesamte Studie ab.

Ergebnisse

Tabelle 1: Demographische Daten und Baseline-Merkmale (randomisierte Population)

| | Über 26 Wochen randomisierte Population beim Screening | | Randomisierte Population, die in die einarmige Verlängerung eintrat |
|--|--|---------------------|---|
| | GLP-1-RA (n = 257) | iGlarLixi (n = 257) | iGlarLixi (n = 206) |
| Alter (Jahre) | 60,0 ± 10,3 | 59,2 ± 9,6 | 59,8 ± 9,1 |
| Weiblich, n (%) | 113 (44,0) | 131 (51,0) | 106 (51,5) |
| BMI (kg/m²) | 33,0 ± 4,4 | 32,8 ± 4,4 | 32,9 ± 4,4 |
| Diabetesdauer (Jahre) | 11,0 ± 6,1 | 11,2 ± 7,4 | 11,5 ± 7,7 |
| Dauer der GLP-1-RA-Behandlung (Jahre) | 1,9 ± 1,9 | 1,9 ± 1,8 | 1,9 ± 1,8 |
| HbA_{1c} (%) beim Screening | 7,9 ± 0,5 | 7,9 ± 0,6 | 7,8 ± 0,5 |
| GLP-1-RA-Anwendung nach Typ beim Screening, n (%) | | | |
| 1x/2x tgl.-Formulierung | 154 (59,9) | 153 (59,5) | 126 (61,2) |
| Liraglutid 1x tgl. | 145 (56,4) | 135 (52,5) | 112 (54,4) |
| Exenatid 2x tgl. | 9 (3,5) | 18 (7,0) | 14 (6,8) |
| 1x wöchentl.-Formulierung | 103 (40,1) | 104 (40,5) | 80 (38,8) |
| Dulaglutid | 51 (19,8) | 54 (21,0) | 43 (20,9) |
| Exenatid LAR | 48 (18,7) | 45 (17,5) | 33 (16,0) |
| Albiglutid | 4 (1,6) | 5 (1,9) | 4 (1,9) |
| Pioglitazon-Anwendung beim Screening, n (%) | 22 (8,6) | 12 (4,7) | 10 (4,9) |
| SGLT-2-Inhibitor-Anwendung beim Screening, n (%) | 26 (10,1) | 26 (10,1) | 19 (9,2) |

Daten sind Mittelwerte ± Standardabweichung (SD), sofern nicht anders angegeben. Alle Patienten nahmen Metformin beim Screening.

Tabelle 2: Wirksamkeit über 26 und 52 Wochen (mITT-Population)

| Zeitraum | Über 26 Wochen randomisierte Population | | Randomisierte Population, die in die einarmige Verlängerung eintraten | |
|---------------------------------------|---|---------------------|---|----------------------------------|
| | GLP-1-RA (n = 253) | iGlarLixi (n = 252) | | iGlarLixi ^a (n = 206) |
| | Woche 0 - 26 | Woche 0 - 26 | | Woche 0 - 52 |
| HbA_{1c} (%) < 7 % | | | n (%) in | |
| n (%) in Woche 26 | 65 (25,7) | 156 (61,9) | Woche 52 | 132 (64,1) |
| Differenz (95 %-KI) | 36,1 % (28,1, 44,0); p < 0,0001 | | | |
| NPG, mmol/l | | | | |
| Baseline | 9,5 ± 1,9 | 9,1 ± 2,1 | Baseline | 9,0 ± 2,2 |
| Veränderung in Woche 26 | 8,7 ± 2,0 | 6,9 ± 1,7 | Woche 52 | 6,8 ± 1,7 |
| | -0,6 ± 0,1 | -2,3 ± 0,1 | Veränderung | -2,3 ± 0,2 |
| Differenz (95 %-KI) | -1,7 ± 0,2 (-2,0, -1,3); p < 0,0001 | | | |
| 2-Std.-PPG, mmol/l^b | | | | |
| Baseline | 13,8 ± 3,3 | 13,6 ± 3,3 | Baseline | 13,5 ± 3,4 |
| Veränderung in Woche 26 | 12,6 ± 3,3 | 9,7 ± 3,1 | Woche 52 | 9,2 ± 2,9 |
| | -1,1 ± 0,2 | -4,0 ± 0,2 | Veränderung | -4,3 ± 0,3 |
| Differenz (95 %-KI) | -2,9 ± 0,3 (-3,4, -2,3); p < 0,0001 | | | |
| Körpergewicht, kg | | | | |
| Baseline | 95,5 ± 16,9 | 93,0 ± 16,5 | Baseline | 92,8 ± 16,4 |
| Veränderung in Woche 26 | 94,5 ± 16,9 | 94,9 ± 16,4 | Woche 52 | 95,6 ± 16,5 |
| | -1,1 ± 0,2 | 1,9 ± 0,2 | Veränderung | 2,8 ± 0,3 |
| Differenz (95 %-KI) | 3,0 ± 0,3 (2,4, 3,6) | | | |

^a Die Ergebnisse, die für den gesamten 0- bis 52-wöchigen Studienzeitraum für diejenigen Patienten (n = 206) vorgelegt wurden, die iGlarLixi erhielten, den ersten 26-wöchigen randomisierten Zeitraum abschlossen und in den einarmigen Verlängerungszeitraum eintraten. ^b LOCF. Sofern nicht anders angegeben, sind die Werte für Baseline, Woche 26 und Woche 52 Mittelwerte ± SD; die Veränderung in Woche 26 und Woche 52 gegenüber Baseline und die Unterschiede zwischen den Behandlungen sind LS-Mittelwerte ± SE. Die 2-Stunden-PPG wurde während eines Test mittels standardisierter Mahlzeit aufgezeichnet. Die mITT-Population wurde definiert als alle randomisierten Patienten mit einer Baseline-Bewertung und ≥ 1 Post-Baseline-Bewertung aller primären oder sekundären Wirksamkeitsvariablen.

Ergebnisse

Abbildung 3: Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Veränderung des HbA_{1c}-Werts von Baseline bis Woche 26 (mITT-Population)

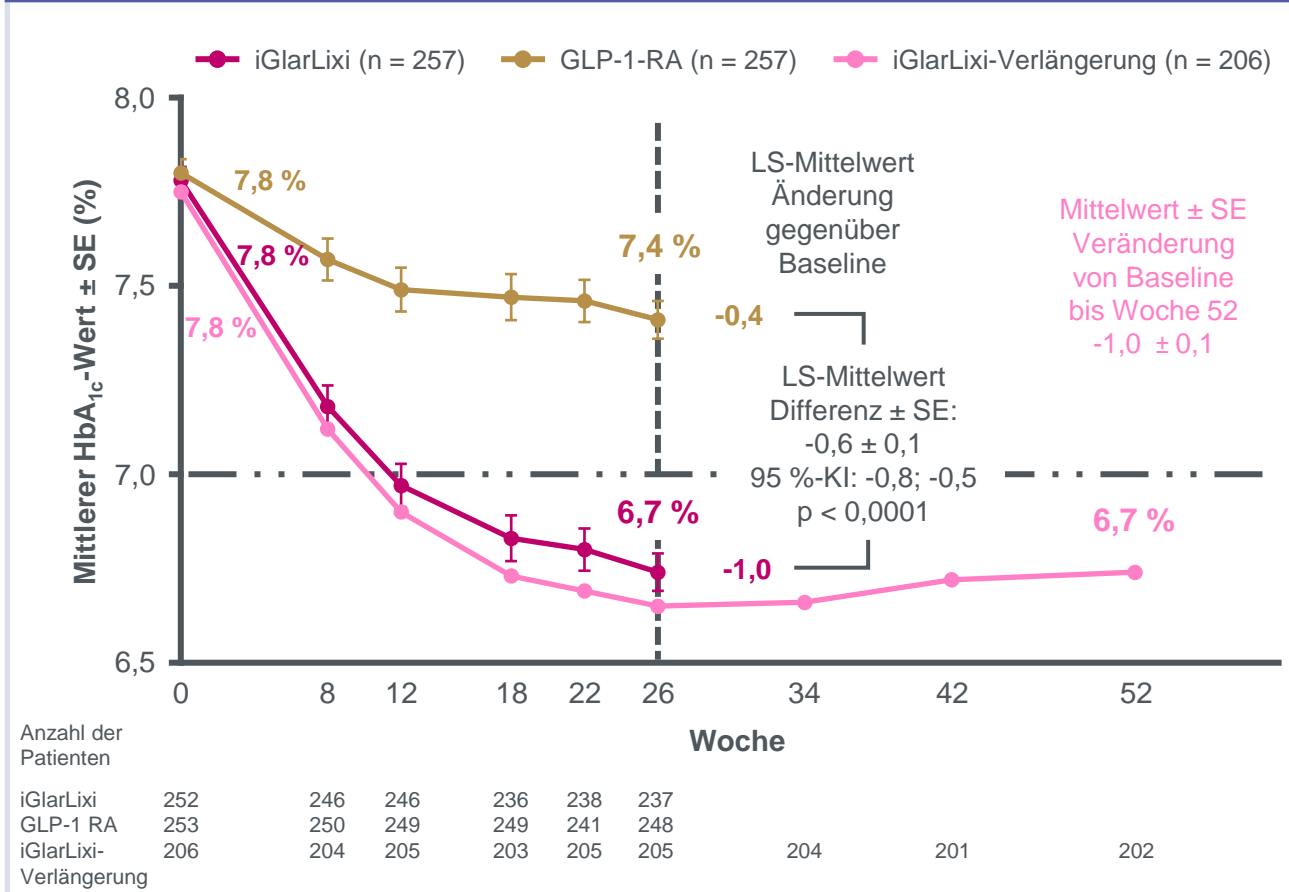
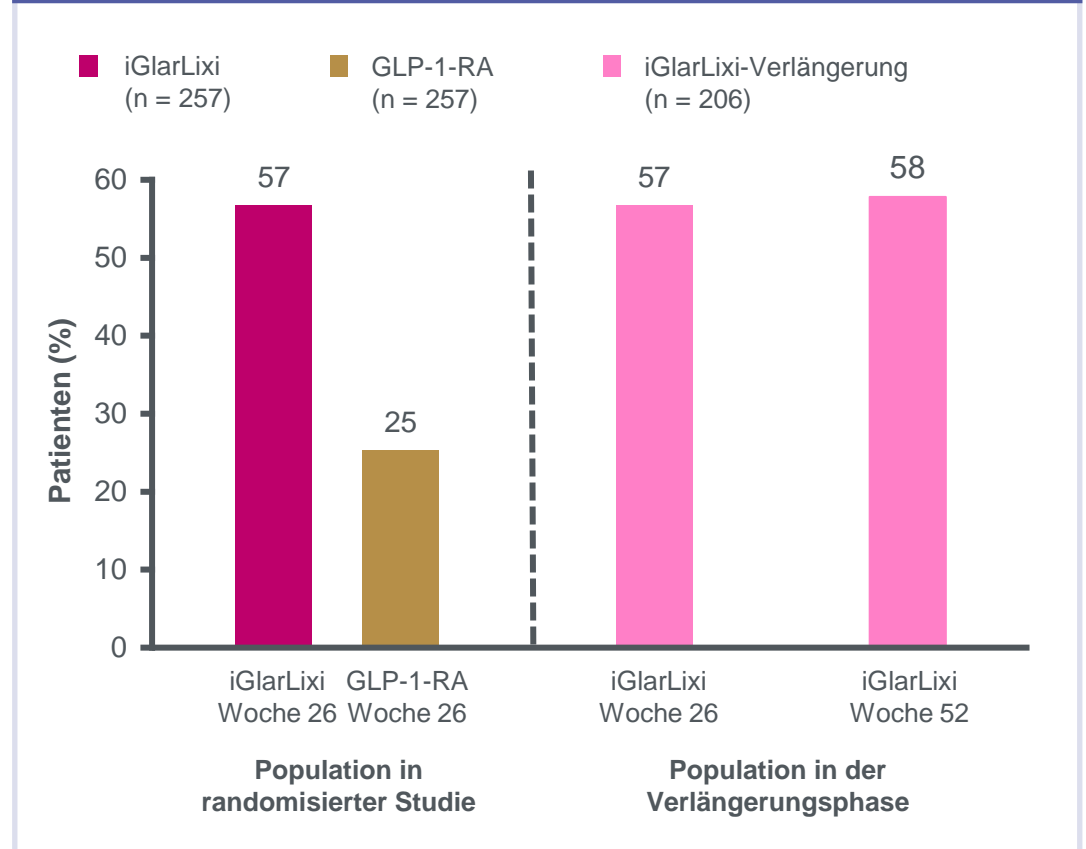


Abbildung 4: Anteile der Patienten, die HbA_{1c} < 7 % ohne dokumentierte symptomatische Hypoglykämie erreichen



Ergebnisse

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse und Hypoglykämien (Sicherheitspopulation)

| Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis, n (%) | Über 26 Wochen randomisierte Population | | Randomisierte Population, die in die einarmige Verlängerung eintraten |
|--|---|---------------------|---|
| | GLP-1-RA (n = 256) | iGlarLixi (n = 255) | iGlarLixi ^a (n = 206) |
| Zeitraum | Woche 0 - 26 | Woche 0 - 26 | Woche 0 - 52 |
| Jegliches TEAE, n (%) | 121 (47,3) | 163 (63,9) | 150 (72,8) |
| Jegliches schwerwiegendes TEAE, n (%) | 9 (3,5) | 10 (3,9) | 21 (10,2) |
| GI-Störungen, n (%) | | | |
| Durchfall | 6 (2,3) | 14 (5,5) | 15 (7,3) |
| Übelkeit | 6 (2,3) | 22 (8,6) | 19 (9,2) |
| Erbrechen | 2 (0,8) | 8 (3,1) | 8 (3,9) |
| Dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (< 3,0 mmol/l), n (%) | | | |
| Ereignisse/Patientenjahr | 1 (0,4) | 24 (9,4) | 37 (18,0) |
| | < 0,01 | 0,25 | 0,24 |

^a Die Ergebnisse, die für den gesamten 0- bis 52-wöchigen Studienzeitraum für diejenigen Patienten (n = 206) vorgelegt wurden, die iGlarLixi erhielten, den ersten 26-wöchigen randomisierten Zeitraum abschlossen und in den einarmigen Verlängerungszeitraum eintraten.

Sicherheitsaspekte

- Ein Fall von schwerer symptomatischer Hypoglykämie wurde während der ersten 26 Wochen in der iGlarLixi-Gruppe berichtet.
- Die Sicherheitsprofile für iGlarLixi über 52 Wochen waren vergleichbar mit denen über 26 Wochen.
- Ein Todesfall nach der Behandlung wurde während der verlängerten Behandlungsphase aufgrund eines Glioblastoms gemeldet und als nicht behandlungsbedingt bewertet.

Diskussion

Zusammenfassung

- Umstellung auf iGlarLixi reduzierte den HbA_{1c}-Wert deutlich stärker als die Fortsetzung der vorherigen GLP-1-RA-Therapie.
- Reduktion des HbA_{1c}-Werts mit iGlarLixi auch nach der Verlängerungsphase in Woche 52 stabil.
- Eine höhere Anzahl an iGlarLixi-Patienten erreichten einen HbA_{1c} < 7 % ohne dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose < 3,0 mmol/l [54 mg/dl]) in Woche 26; Anteil blieb stabil bis Woche 52.
- Anteil der iGlarLixi behandelten Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert < 7 % in den Wochen 26 und 52 ähnlich; ebenso die Senkung der NPG- und PPG-Werte.
- Das mittlere Körpergewicht nahm mit iGlarLixi über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum gegenüber Baseline um 2,78 kg zu.

Schlussfolgerungen

- **Umstellung auf iGlarLixi stellt eine wirksame und sichere Option zur Intensivierung der Behandlung nach GLP-1-RA mit OAD dar.**