

Unterschiede in der HbA_{1c}-Reduktion zwischen Insulin glargin 300 E/ml (Gla-300) und Insulin degludec 100 E/ml (IDeg-100) bei Erwachsenen ≥ 70 Jahre mit T2D in der BRIGHT-Studie

Bernard Charbonnel¹, Vanita R. Aroda², Jukka Westerbacka³, Felipe Lauand³, Emmanuelle Boëlle-Le Corfec³, Alice Cheng⁴, Julio Rosenstock⁵, Geremia B. Bolli⁶

¹Universität Nantes, Nantes, Frankreich; ²Brigham and Women's Hospital, Endocrinology Division, Boston, MA, USA; ³Sanofi, Paris, Frankreich; ⁴Division of Endocrinology and Metabolism, University of Toronto, Toronto, ON, Kanada; ⁵Dallas Diabetes Research Center in Medical City, Dallas, TX, USA; ⁶ Medizinische Fakultät der Universität Perugia, Perugia, Italien

Disclosures

Bernard Charbonnel – Fachbeirat: AstraZeneca; Berater: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim GmbH, Eli Lilly and Company, Merck Sharp & Dohme Corp., Novartis AG, Novo Nordisk A/S, Sanofi, Takeda Development Centre Europe Ltd. **Vanita R. Aroda** – Berater: Novo Nordisk Inc., Sanofi; Forschungsunterstützung: Novo Nordisk Inc., AstraZeneca, Calibra Medical, Eisai Inc., Sanofi. **Jukka Westerbacka** – Mitarbeiter: Sanofi. **Felipe Lauand** – Mitarbeiter: Sanofi. **Emmanuelle Boëlle-Le Corfec** — Mitarbeiter: Sanofi. **Alice Cheng** – Vortragshonorare oder Honorar des Fachbeirates: Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda. **Julio Rosenstock** – Forschungsfinanzierung: Merck, Pfizer, Sanofi, Novo Nordisk, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GSK, AstraZeneca, Janssen, Asahi, Boehringer Ingelheim, Intarcia, Lexicon; Honorare oder Beratungsgebühren: Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Janssen, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Intarcia. **Geremia B. Bolli** — Honorare des Fachbeirates: Menarini, Sanofi; Forschungsfinanzierung und Gebühren des Redners: Sanofi.

FINANZIERUNG

Diese Studie wurde von SANOFI finanziert. Die Autoren erhielten Unterstützung beim Verfassen/redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung dieses Posters durch Vicky Hinstridge, B. Pharm, von Fishawack Communications Ltd., gesponsert von SANOFI.

KONTAKT

Bernard Charbonnel, Nantes University, Nantes, Frankreich. Bernard.Charbonnel@univ-nantes.fr

Einführung

- In den letzten Jahren ist die Prävalenz von Diabetes weltweit kontinuierlich gestiegen, insbesondere bei der älteren Bevölkerung.¹
- Eine schlechte Blutzuckereinstellung ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei älteren Menschen (≥ 65 Jahre) mit Diabetes assoziiert.²
- Darüber hinaus haben ältere Erwachsene häufig mehr Komorbiditäten und weisen ein hohes Risiko für Hypoglykämien und deren Folgen auf.³
 - Die ADA empfiehlt, dass für Erwachsene im Alter von ≥ 65 Jahren die glykämischen Zielwerte in Abhängigkeit der Ziele der Patienten, der Lebenserwartung und dem allgemeinen Gesundheitszustand individualisiert werden sollten.⁴
- BRIGHT (NCT02738151) war die erste randomisierte klinische direkte Vergleichsstudie zu Wirksamkeit und Sicherheit der Basalinsulin-(BI)-Analoge der zweiten Generation, Insulin Glargin 300 E/ml (Gla-300) und Insulin Degludec 100 E/ml (IDeg-100), bei insulinnaiven Personen mit Typ-2-Diabetes (T2D).⁵ BRIGHT zeigte während des 24-wöchigen Studienzeitraums und Behandlungswochen 13-24 vergleichbare Inzidenz und Raten von Hypoglykämien zwischen den beiden Behandlungsgruppen, aber niedrigere Raten bestätigter Hypoglykämien (≤ 70 mg/dl und < 54 mg/dl) zu jeder Tageszeit und bestätigter nächtlicher (00:00–05:59 Uhr) Hypoglykämien (≤ 70 mg/dl) mit Gla-300 in der anfänglichen 12-wöchigen Einstellphase.

Ziel

Beurteilung der Unterschiede der HbA_{1c}-Senkung und des Hypoglykämierisikos zwischen Gla-300 und IDeg-100 bei älteren Erwachsenen (≥ 65 und ≥ 70 Jahre) mit T2D.

1. Menke A, et al. *JAMA* 2015; 314: 1021–9.

3. Abdelhafiz AH, et al. *Aging Dis* 2015; 6(2): 156–67.

2. Palta P, et al. *Diabetes Care* 2017; 40: 453–60.

4. ADA. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl. 1): S139–S147.



- BRIGHT war eine multizentrische, offene, randomisierte Parallelgruppenstudie über 24 Wochen zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei BI-Analoga der zweiten Generation bei insulinnaiven Teilnehmern mit T2D; die Methoden wurden zuvor bereits beschrieben.⁵
 - Die Teilnehmer mussten ≥ 18 Jahre alt sein mit T2D ≥ 1 Jahr, unkontrolliertem vor dem Screening ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$ bis $\leq 10,5\%$) und aktuell orale Antidiabetika mit oder ohne Glucagon-like Peptide (GLP)-1-Rezeptor-Agonisten (stabile Dosis ≥ 3 Monate) anwenden.
 - Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert zur einmal täglichen Selbstverabreichung von Gla-300 oder IDeg-100 in Anfangsdosen von 0,2 E/kg bzw. 10 E gemäß Fachinformation. Die Dosen wurden auf einen selbstgemessenen Nüchternplasmaglukosewert (SMPG) von 80–100 mg/dl titriert, wobei versucht wurde, den Zielwert innerhalb der ersten 12 Wochen zu erreichen.
- In dieser Subanalyse von BRIGHT vergleichen wir Daten für Teilnehmer im Alter von < 65 und ≥ 65 Jahren (vordefiniert) und < 70 gegenüber ≥ 70 Jahren (post hoc).

Teilnehmer

- Insgesamt wurden 929 Teilnehmer randomisiert; 333 davon waren ≥ 65 Jahre und 161 ≥ 70 Jahre alt.
- Die Diabetes-Dauer war länger, aber die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und der Body-Mass-Index (BMI) waren in der älteren im Vergleich zu den jüngeren Populationen niedriger (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Baseline-Merkmale

	< 65 Jahre		≥ 65 Jahre		< 70 Jahre		≥ 70 Jahre	
	Gla-300	IDeg-100	Gla-300	IDeg-100	Gla-300	IDeg-100	Gla-300	IDeg-100
	n = 298	n = 298	n = 168	n = 165	n = 392	n = 376	n = 74	n = 87
Alter, Jahre	55,2 $\pm 7,2$	55,0 $\pm 7,2$	70,1 $\pm 4,7$	70,4 $\pm 4,5$	58,0 $\pm 8,0$	57,4 $\pm 8,0$	74,1 $\pm 4,3$	73,7 $\pm 3,7$
Diabetesdauer, Jahre	8,9 $\pm 5,2$	9,9 $\pm 5,8$	13,3 $\pm 6,6$	12,2 $\pm 7,4$	10,0 $\pm 5,8$	10,0 $\pm 6,1$	13,0 $\pm 7,1$	13,9 $\pm 7,2$
eGFR, ml/min/1,73 m ²	100,2 $\pm 25,8$	97,7 $\pm 25,3$	78,5 $\pm 22,7$	78,4 $\pm 22,4$	96,5 $\pm 26,1$	95,0 $\pm 24,6$	70,8 $\pm 19,0$	72,6 $\pm 23,8$
BMI, kg/m ²	32,2 $\pm 4,3$	31,7 $\pm 4,6$	30,9 $\pm 4,2$	30,6 $\pm 4,1$	31,9 $\pm 4,3$	31,5 $\pm 4,5$	30,6 $\pm 4,3$	30,4 $\pm 4,1$

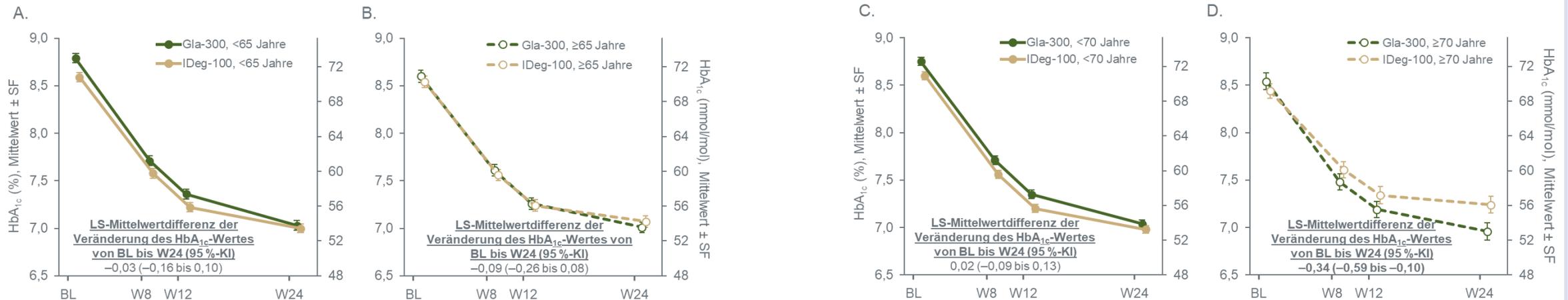
Alle Patienten wurden randomisiert. Die Daten werden als Mittelwert \pm SD angezeigt.
 BMI: Body Mass Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [estimated glomerular filtration rate]; SD: Standardabweichung

Ergebnisse

Wirksamkeit

- Die HbA_{1c}-Senkung von Baseline bis Woche 24 war zwischen den Behandlungsgruppen in den Populationen < 65 und ≥ 65 Jahre ähnlich (**Abbildung 1**).
- Heterogenität der Behandlungseffekte wurde in den Untergruppen </≥ 70 Jahre beobachtet (p = 0,0087).
 - Die HbA_{1c}-Senkungen waren zwischen den Behandlungsgruppen bei den Patienten im Alter von < 70 Jahren ähnlich, jedoch wurden bei Gla-300 im Vergleich zu IDeg-100 in der Untergruppe ≥ 70 Jahre eine stärkere Senkung beobachtet.
 - Bei der Analyse der Titrationsphase (Baseline bis Woche 12) wurden keine Unterschiede in der HbA_{1c}-Senkung zwischen den Behandlungen beobachtet (Daten nicht dargestellt).

Abbildung 1: Mittlere HbA_{1c}-Senkungen von Baseline bis Woche 24 bei Teilnehmern im Alter von (A) < 65 Jahren; (B) ≥ 65 Jahren; (C) < 70 Jahren; (D) ≥ 70 Jahren



ITT-Population. Die Daten werden als LS-Mittelwert ± SE angezeigt. Analysiert anhand eines MMRM-Ansatzes; ITT: Intent-to-Treat; LS: Methode der kleinsten Quadrate; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; SF: Standardfehler

Ergebnisse

Sicherheit

- Inzidenz und Raten bestätigter (≤ 70 mg/dl [$\leq 3,9$ mmol/l]) hypoglykämischer Ereignisse waren zwischen den Behandlungsgruppen in allen Altersuntergruppen während des 24-wöchigen Studienzeitraums (**Tabelle 2**) und während der ersten 12 Wochen vergleichbar (Daten nicht dargestellt).
- Die Erhöhung der Insulindosis war in Woche 12 und 24 in allen Untergruppen bei Gla-300 größer als bei IDeg-100, aber der Unterschied fiel bei Personen ≥ 70 Jahre geringer aus (**Abbildung 2**).

Abbildung 2: Durchschnittliche tägliche Insulindosis in Untergruppen (A) $</\geq 65$ Jahre und (B) $</\geq 70$ Jahre

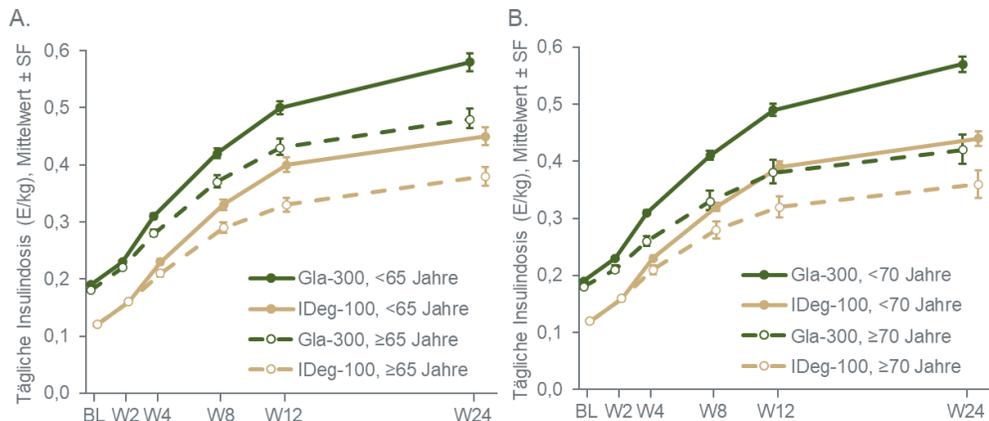


Tabelle 2: Inzidenz und Raten von Hypoglykämie über 24 Wochen

	< 65 Jahre		≥ 65 Jahre		< 70 Jahre		≥ 70 Jahre	
	Gla-300	IDeg-100	Gla-300	IDeg-100	Gla-300	IDeg-100	Gla-300	IDeg-100
	n = 295	n = 297	n = 167	n = 165	n = 389	n = 375	n = 73	n = 87
Anteil der Teilnehmer mit ≥ 1 bestätigtem (≤ 70 mg/dl [$\leq 3,9$ mmol/l]) hypoglykämischen Ereignis, n (%)^a								
Jederzeit (24 Std.)	181 (61,4)	195 (65,7)	126 (75,4)	124 (75,2)	252 (64,8)	250 (66,7)	55 (75,3)	69 (79,3)
OR (95 %-KI)	0,84 (0,59 bis 1,19)		0,96 (0,57 bis 1,61)		0,91 (0,66 bis 1,23)		0,80 (0,37 bis 1,73)	
Nachts (00:00 – 05:59 Uhr)	79 (26,8)	85 (28,6)	53 (31,7)	48 (29,1)	114 (29,3)	114 (30,4)	18 (24,7)	19 (21,8)
OR (95 %-KI)	0,93 (0,65 bis 1,34)		1,08 (0,67 bis 1,74)		0,94 (0,69 bis 1,29)		1,18 (0,56 bis 2,48)	
Annualisierte Raten bestätigter (≤ 70 mg/dl [$\leq 3,9$ mmol/l]) Hypoglykämien, Ereignisse pro Teilnehmerjahr^b								
Jederzeit (24 Std.)	8,26	10,38	11,27	11,64	8,69	10,69	12,95	11,44
RR (95 %-KI)	0,82 (0,64 bis 1,05)		0,93 (0,69 bis 1,25)		0,81 (0,66 bis 1,01)		1,14 (0,75 bis 1,74)	
Nachts (00:00 – 05:59 Uhr)	1,68	2,31	2,08	2,18	1,82	2,42	1,85	1,60
RR (95 %-KI)	0,75 (0,49 bis 1,14)		0,92 (0,54 bis 1,58)		0,75 (0,53 bis 1,08)		1,16 (0,48 bis 2,77)	

Sicherheitspopulation. ^aAnalysiert unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells; ^bAnalysiert anhand eines überstreuten Poisson-Regressionsmodells. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relative Ereignisrate [Rate Ratio]

Diskussion

- Eine ähnliche Senkung des HbA_{1c}-Wertes wurde zuvor zwischen Gla-300 und IDeg-100 über 24 Wochen in der BRIGHT-Gesamtpopulation beobachtet.
- Eine vordefinierte Analyse bei Teilnehmern im Alter von ≤ 65 Jahren zeigte ähnliche Ergebnisse in beiden Gruppen.
- Bei einer Post-hoc-Analyse bei Teilnehmern ≥ 70 Jahren, wurden höhere Reduktionen des HbA_{1c}-Wertes mit Gla-300 im Vergleich zu IDeg-100 in der Untergruppe ≥ 70 Jahre beobachtet.
- Obwohl das Hypoglykämierisiko in den älteren Altersgruppen numerisch höher war, war es in den 24-wöchigen Studienzeiträumen zwischen den Behandlungsgruppen für alle Altersgruppen ähnlich.
- Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Gla-300 eine geeignete Therapieoption bei älteren Menschen mit einem höheren Risiko für eine Hypoglykämie und deren Folgen darstellen könnte.

Schlussfolgerung

Gla-300 führte bei älteren Erwachsenen mit T2D zu einer ähnlichen HbA_{1c}-Senkung wie IDeg-100; anscheinend wurde eine stärkere Senkung mit Gla-300 gegenüber IDeg-100 bei Personen im Alter von ≥ 70 Jahren beobachtet. Das Hypoglykämierisiko war bei beiden Insulinen in diesen älteren Bevölkerungsgruppen ähnlich.