

Unterschiede in der HbA_{1c}-senkenden Wirkung und dem Hypoglykämierisiko zwischen Gla-300 und IDeg je nach Nierenfunktion in der BRIGHT-Studie

Dirk Müller-Wieland¹, Athena Philis-Tsimikas², Zsolt Bosnyak³, Martin Haluzík⁴, Felipe Lauand³, Lydie Melas-Melt⁵, Julio Rosenstock⁶, Geremia Bolli⁷

¹Universitätskrankenhaus RWTH Aachen, Aachen, Deutschland; ²Scripps Whittier Diabetes Institute, San Diego, CA, USA; ³Sanofi, Paris, Frankreich; ⁴Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prag, Tschechische Republik; ⁵Ivodata, Levallois-Perret, Frankreich; ⁶Dallas Diabetes Research Center at Medical City, Dallas, TX, USA; ⁷Medizinische Hochschule Perugia, Perugia, Italien

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

Disclosures

Dirk Müller-Wieland — Beratung: Bayer; Fachbeirat und Honorare: Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, MSD, Novo Nordisk, Sanofi; Referent: Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, MSD, Novo Nordisk, Sanofi. **Athena Philis-Tsimikas** – Unsere Institution erhält Zuschüsse, Bildungsfinanzierung und fungiert als Berater für Dexcom, Merck, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Janssen, Genentech. Der Autor erhält keine direkte oder indirekte Rückerstattung. **Zsolt Bosnyak** – Mitarbeiter: Sanofi zur Zeit der Postererstellung. **Martin Haluzík** – Fachbeirat: Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Mundipharma; Berater: Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Mundipharma; Forschungsunterstützung: AstraZeneca, Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb; Rednergebühren: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Johnson & Johnson, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Medtronic, Sanofi. **Felipe Lauand** – Mitarbeiter: Sanofi. **Lydie Melas-Melt** – Berater: Sanofi. **Julio Rosenstock** – Beratungsgremium und Honorare oder Beratungshonorare: Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Janssen, Boehringer Ingelheim, Intarcia; Forschungsunterstützung Merck, Pfizer, Sanofi, Novo Nordisk, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Janssen, Genentech, Boehringer Ingelheim, Intarcia, Lexicon. **Geremia Bolli** - Honorare/Berater: Menarini, Sanofi; Forschungsunterstützung/ Referent: Sanofi.

FINANZIERUNG

Diese Studie wurde von SANOFI finanziert. Die Autoren erhielten Unterstützung beim Verfassen/redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung dieses Posters durch Simon Rees, PhD, von Fishawack Communications Ltd., finanziert von SANOFI.

KONTAKT

Dirk Müller-Wieland; University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Deutschland.
E-Mail: dirmueller@ukaachen.de

Einführung

- Chronisches Nierenversagen (*chronic kidney disease*, CKD) betrifft etwa 38 % der Menschen mit Typ-2-Diabetes (T2D):¹
 - ~ 20 % haben eine mäßig bis stark eingeschränkte Nierenfunktion (Stufe 3a bis 4).
- CKD ist ein unabhängiger Risikofaktor für Hypoglykämien bei T2D und erhöht Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen.²
 - Daher müssen einige Antidiabetika, einschließlich Insulin, mit Vorsicht angewendet werden.²
- BRIGHT (NCT02738151) war die erste direkte Vergleichsstudie der Basalinsulin-Analoga der zweiten Generation, Insulin glargin 300 E/ml (Gla-300) und Insulin degludec 100 E/ml (IDeg) bei insulinnaiven T2D-Patienten.³ BRIGHT zeigte:
 - Ähnliche Verbesserungen bei der glykämischen Kontrolle mit Gla-300 im Vergleich zu IDeg und vergleichbare Hypoglykämierisiken und -raten über 24 Wochen und im Erhaltungszeitraum (Behandlungswochen 13-24).
 - Geringere Raten bestätigter Hypoglykämien [≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l) und < 54 mg/dl ($< 3,0$ mmol/l)] zu jeder Tageszeit und bestätigte nächtliche (00:00–05:59 Uhr) Hypoglykämien [≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l)] mit Gla-300 während des anfänglichen 12-wöchigen Titrationszeitraums.
 - **Eine vordefinierte BRIGHT-Untergruppenanalyse zeigte Unterschiede bei der HbA_{1c}-Reduktion mit Gla-300 gegenüber IDeg in den Untergruppen basierend auf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR; Heterogenität, $p = 0,02$).**

Ziel

Diese explorative Analyse zielte darauf ab, die Wirksamkeit und Sicherheit von Gla-300 und IDeg in Abhängigkeit verschiedener Stadien der Nierenfunktion weiter zu untersuchen.

1. Wu B, et al. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016; 4: e000154.

2. Alsahli M und Gerich JE. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1564–71.

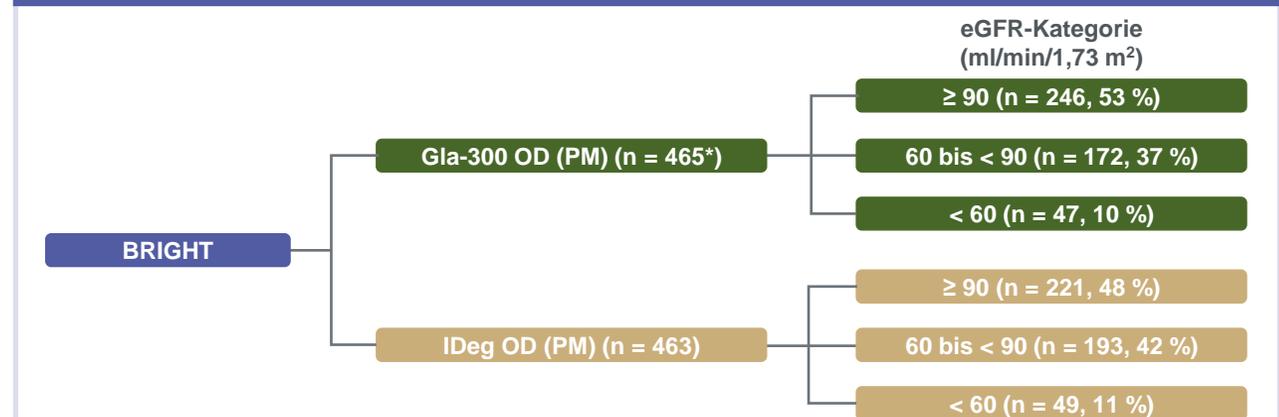


- BRIGTH war eine multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie über 24 Wochen zur Nichtunterlegenheit von Gla-300 und IDeg bei insulinnaiven Teilnehmern mit T2D.³
 - Geeignete Teilnehmer waren ≥ 18 Jahre alt mit T2D für ≥ 1 Jahr und unkontrolliertem HbA_{1c}-Wert ($\geq 7,5$ % bis $\leq 10,5$ % [≥ 58 bis ≤ 91 mmol/mol]), die aktuell orale Antidiabetika mit oder ohne Glucagon-like Peptide (GLP)-1-Rezeptor-Agonisten erhielten.
- Die Teilnehmer wurden 1 : 1 auf eine einmal tägliche Selbstverabreichung von Gla-300 oder IDeg am Abend randomisiert, und auf einen eine selbstgemessene Nüchternplasmaglukose (SMPG) von 4,4 - 5,6 mmol/l (80 - 100 mg/dl) titriert.
- Für diese exploratorische Analyse wurden die Teilnehmer basierend auf ihrer eGFR-Kategorie (≥ 90 , 60 bis < 90 und < 60 ml/min/1,73 m²) in Untergruppen eingeteilt.

Teilnehmer

- Von den 929 randomisierten Personen erhielten 466 Gla-300 und 463 IDeg (**Abbildung 1**).
 - Bei einem Teilnehmer (Gla-300) fehlte der Baseline-eGFR-Wert, so dass dieser Teilnehmer ausgeschlossen wurde.
 - Ungefähr 10 % der Teilnehmer in beiden Behandlungsgruppen hatten eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m², was auf eine verminderte Nierenfunktion hinweist.

Abbildung 1: Verteilung der Patienten nach Baseline-eGFR-Kategorie



*Ein Patient hatte einen fehlenden eGFR-Wert bei Baseline; der Patient wurde nicht in diese Analyse aufgenommen.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Gla-300: Insulin glargin 300 E/ml; IDeg: Insulin Degludec 100 E/ml; OD: einmal täglich; PM: Post meridiem

Ergebnisse

Teilnehmer

- Patienten mit geringerer Nierenfunktion waren tendenziell älter, mit längerer T2D-Dauer und einer höheren Rate diabetischer Nephropathie (Tabelle 1).
- Insgesamt hatten 9,7 % der Teilnehmer eine diabetische Nierenerkrankung ohne Albuminurie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² und Proteinurie < 300 mg/g).

Tabelle 1: Baseline-Merkmale nach Baseline-eGFR-Kategorie (Randomisierte Population)

Baseline-Merkmale nach Baseline-eGFR, ml/min/1,73 m ²	Gla-300			IDeg		
	≥ 90 (n = 246)	60 bis < 90 (n = 172)	< 60 (n = 47)	≥ 90 (n = 221)	60 bis < 90 (n = 193)	< 60 (n = 49)
Alter, Jahre	56,9 ± 8,8	63,6 ± 8,4	68,8 ± 9,0	56,6 ± 9,7	62,9 ± 8,1	68,8 ± 7,7
Alter ≥ 65 Jahre, %	20,7	47,7	72,3	22,2	42,5	69,4
Geschlecht (männlich) (%)	51,2	57,0	48,9	52,9	60,6	36,7
BMI, kg/m ²	31,7 ± 4,2	31,8 ± 4,4	31,8 ± 4,9	31,4 ± 4,5	31,2 ± 4,4	31,1 ± 3,9
T2D-Dauer, Jahre	9,3 ± 5,7	11,6 ± 6,6	12,3 ± 5,5	9,5 ± 6,1	10,9 ± 5,5	15,4 ± 9,3
T2D-Dauer ≥ 10 Jahre, %	43,5	54,1	66,0	43,4	55,4	71,4
HbA _{1c} , % [†]	8,82 ± 0,82	8,62 ± 0,83	8,58 ± 0,83	8,68 ± 0,82	8,51 ± 0,79	8,30 ± 0,67
SMPG, mmol/l [‡]	11,0 ± 2,6	10,3 ± 2,4	10,3 ± 2,6	10,7 ± 2,7	10,1 ± 2,4	10,4 ± 2,5
eGFR, ml/min/1,73 m ²	112,0 ± 18,7	76,5 ± 8,3	47,9 ± 9,5	111,6 ± 18,9	77,6 ± 8,4	49,0 ± 9,6
Vorgeschichte diabetischer Nephropathie, n (%)						
Mikroalbuminurie*	7 (2,8)	17 (9,9)	15 (31,9)	6 (2,7)	15 (7,8)	13 (26,5)
Proteinurie*	7 (100)	11 (64,7)	3 (20,0)	6 (100)	10 (66,7)	3 (23,1)
Eingeschränkte Nierenfunktion*	0	3 (17,6)	2 (13,3)	0	2 (13,3)	1 (7,7)
	0	3 (17,6)	10 (66,7)	0	3 (20,0)	9 (69,2)

Die Daten werden als Mittelwert ± Standardabweichung angezeigt, sofern nicht anders angegeben. *Prozentsätze basieren auf Patienten mit diabetischer Nephropathie in der Vorgeschichte. [†]Für die ITT-Population präsentierte Werte (Gla-300: eGFR [ml/min/1,73 m²] ≥ 90 n = 242, 60 bis < 90 n = 172, < 60 n = 47; IDeg: eGFR [ml/min/1,73 m²] ≥ 90 n = 220, 60 bis < 90 n = 193, < 60 n = 49). [‡]Werte für die ITT-Population mit verfügbaren Baseline-Daten (Gla-300: eGFR [ml/min/1,73 m²] ≥ 90 n = 233, 60 bis < 90 n = 161, < 60 n = 47; IDeg: eGFR [ml/min/1,73 m²] ≥ 90 n = 206, 60 bis < 90 n = 178, < 60 n = 49).

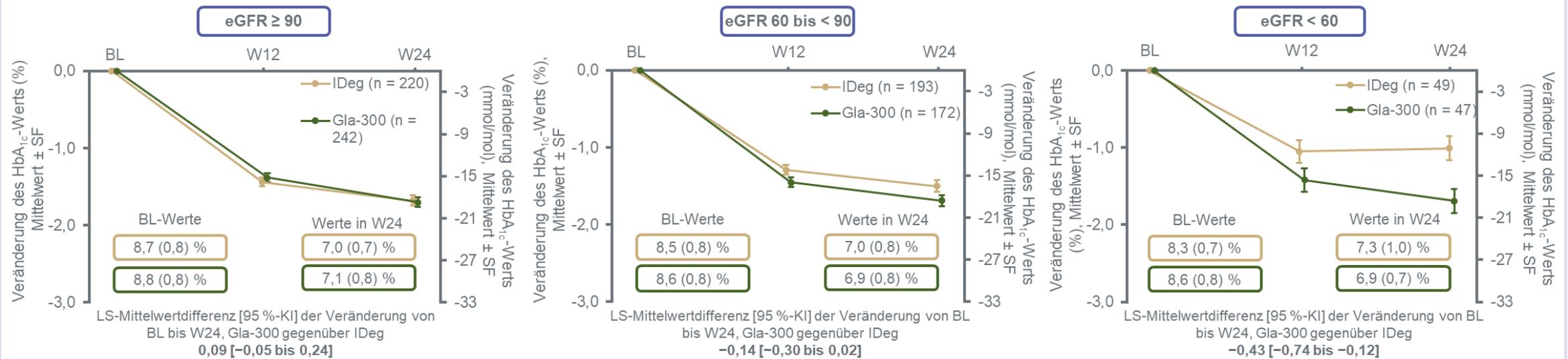
BMI: Body Mass Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [estimated glomerular filtration rate]; ITT: Intent-to-Treat; SMPG: selbstgemessene Plasmaglukose; Gla-300: Insulin glargin 300 Einheiten/ml; IDeg: Insulin Degludec: 100 E/ml

Ergebnisse

Wirksamkeit

- Gla-300 war mit einer signifikant höheren HbA_{1c}-Reduktion von Baseline bis Woche 24 gegenüber IDeg in der Untergruppe mit eGFR < 60 ml/min/1,73 m² assoziiert (LS-Mittelwertdifferenz -0,43 [95 %-Konfidenzintervall -0,74 bis -0,12]) (**Abbildung 2**).
- HbA_{1c}-Senkungen waren bei beiden Behandlungen in den anderen Untergruppen ähnlich.

Abbildung 2: Veränderung des HbA_{1c}-Werts nach Untergruppe der Nierenfunktion



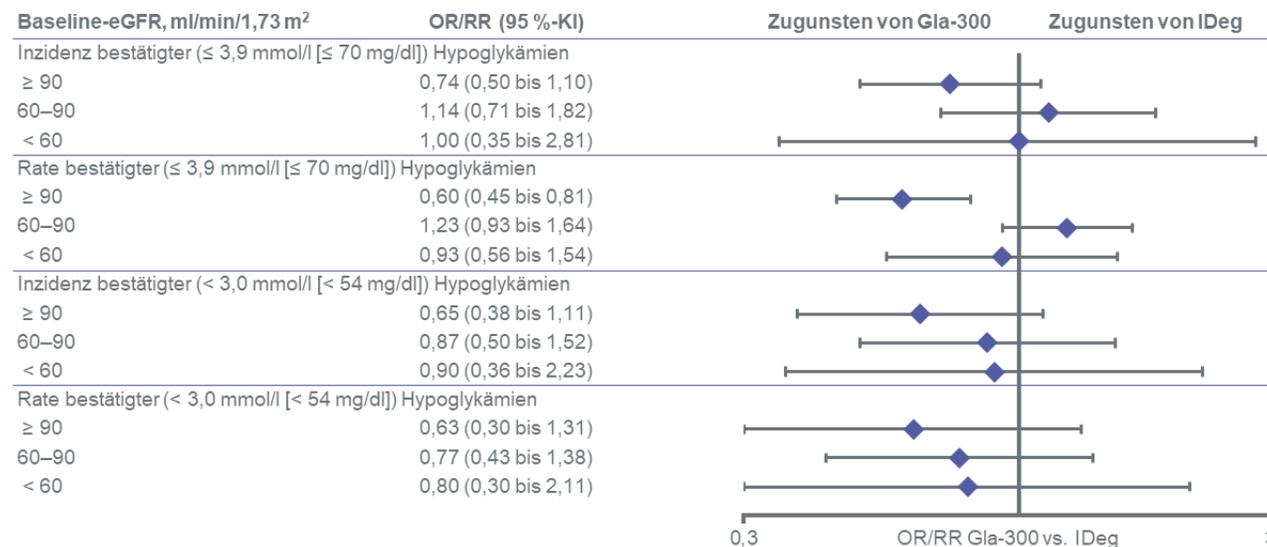
BL- und W24-Werte als Mittelwert (SD) dargestellt. eGFR-Einheiten sind ml/min/1,73 m². BL: Baseline; KI: Konfidenzintervall; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Gla-300: Insulin glargin 300 E/ml; IDeg: Insulin Degludec 100 E/ml; LS: kleinste Quadrate [Least Squares]; SD: Standardabweichung; SF: Standardfehler.

Ergebnisse

Hypoglykämie

- Die annualisierte Rate von bestätigter Hypoglykämie zu jeder Tageszeit (24 Std.) ($\leq 3,9$ mmol/l [≤ 70 mg/dl]) über 24 Wochen war signifikant niedriger bei Gla-300 im Vergleich zu IDeg in der Untergruppe mit ≥ 90 ml/min/1,73 m² (**Abbildung 3**).
 - Die annualisierte Rate nächtlicher (00:00 - 05:59 Uhr) bestätigter Hypoglykämien ($\leq 3,9$ mmol/l [≤ 70 mg/dl]) über 24 Wochen folgte einem ähnlichen Muster und war signifikant niedriger bei Gla-300 im Vergleich zu IDeg in der Untergruppe mit ≥ 90 ml/min/1,73 m² (Daten nicht dargestellt).
- Es wurden keine anderen Unterschiede bezüglich der Hypoglykämien zwischen den Behandlungen je eGFR-Untergruppe beobachtet, einschließlich der Untergruppe mit < 60 ml/min/1,73 m², in der sich ein Unterschied beim dem HbA_{1c}-Wert zeigte.

Abbildung 3: Hypoglykämien mit Gla-300 gegenüber IDeg über 24 Wochen nach Nierenfunktion



Die relativen Ereignisraten und KI basieren auf einem überstreuten Poisson-Regressionsmodell. ORs und KI basieren auf einer logistischen Regressionsanalyse. KI: Konfidenzintervall; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Gla-300: Insulin glargin 300 E/ml; IDeg: Insulin degludec 100 E/ml; OR: Odds ratio (für Hypoglykämie-Raten); RR: Relative Ereignisrate [rate ratio] (für Hypoglykämie-Raten).

Insulindosis

- In Übereinstimmung mit der gesamten BRIGHT-Population von Gla-300 war die mittlere Anfangsdosis von Gla-300 innerhalb jeder Nierenfunktionsuntergruppe höher als die von IDeg, wie in der Fachinformation vorgegeben (0,2 E/kg für Gla-300 und 10 E für IDeg), und blieb während der gesamten Studie höher (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Basalinsulindosis während des Studienzeitraums nach Baseline-eGFR-Kategorie (Sicherheitspopulation)

Mittelwert \pm SD der Basalinsulindosis, Einheiten/kg	Baseline-eGFR, ml/min/1,73 m ²					
	≥ 90		60 bis < 90		< 60	
	Gla-300 (n = 242)	IDeg (n = 220)	Gla-300 (n = 172)	IDeg (n = 193)	Gla-300 (n = 47)	IDeg (n = 49)
Baseline*	0,19 \pm 0,04	0,12 \pm 0,03	0,19 \pm 0,04	0,12 \pm 0,04	0,19 \pm 0,03	0,12 \pm 0,02
Woche 12	0,52 \pm 0,21	0,39 \pm 0,20	0,43 \pm 0,18	0,38 \pm 0,19	0,43 \pm 0,21	0,30 \pm 0,18
Woche 24	0,61 \pm 0,27	0,44 \pm 0,23	0,47 \pm 0,21	0,42 \pm 0,24	0,47 \pm 0,24	0,35 \pm 0,23

*Baseline bezieht sich auf die Anfangsdosis, die anhand der Fachinformation für jedes Basalinsulin bestimmt wurde.
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Gla-300: Insulin glargin 300 E/ml; IDeg: Insulin Degludec 100 E/ml; SD: Standardabweichung

Diskussion

- Bei einer anfälligen Population von Menschen mit T2D und beeinträchtigter Nierenfunktion aus der BRIGHT-Studie war Gla-300 vs. IDeg über den gesamten 24-wöchigen Studienzeitraum mit einer stärkeren HbA_{1c}-Senkung assoziiert und das bei vergleichbarer Hypoglykämie-Inzidenz und -Rate.
 - Diese Ergebnisse stimmen mit einer anderen explorativen Analyse von BRIGHT überein, in der Gla-300 mit verbessertem HbA_{1c} und ähnlichen Hypoglykämien im Vergleich zu IDeg bei Personen ≥ 70 Jahren in Verbindung gebracht wurde (obwohl in der vordefinierten Analyse bei Personen $</\geq 65$ Jahren keine Unterschiede festgestellt wurden).⁴
- Die hier präsentierten Ergebnisse könnten Unterschiede der Insuline oder Teilnehmermerkmale widerspiegeln. Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um festzustellen, ob Gla-300 eine effektivere Blutzuckerkontrolle bei Menschen mit T2D und eingeschränkter Nierenfunktion ermöglichen könnte.

Schlussfolgerung

Gla-300 scheint bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gegenüber IDeg Vorteile bei der glykämischen Kontrolle zu haben, ohne sich in mehr Hypoglykämien niederzuschlagen. Weitere Studien dazu sind noch erforderlich.