

Vergleich mittels Propensity-Score-Matching auf Patientenebene von iGlarLixi und Basal-Bolus-Regimen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

Juris Meier¹, John Anderson², Carol Wysham³, Francisco J. Tinahones⁴, Aramesh Saremi⁵, Peter Stella⁵, Minzhi Liu⁶, Ádám G. Tabák⁷

¹Augusta Kliniken Bochum, Bochum, Deutschland; ²The Frist Clinic, Nashville, TN, USA; ³Rockwood Clinic, Spokane, WA, USA; ⁴Universität Málaga, Málaga, Spanien; ⁵Sanofi, Bridgewater, NJ, USA; ⁶BDM Consulting, Somerset, NJ, USA; ⁷Semmelweis Universität, Fakultät für Medizin, Budapest, Ungarn

Daten erstmals präsentiert als Poster #786 beim 54. EASD Annual Meeting vom 1.–5. Oktober 2018 in Berlin, Deutschland.

Disclosures

Juris J. Meier – Beratung/Advisory Boards: Abbott, Sanofi; Beiratsmitglied: Novo Nordisk; Berater: AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk; Referent: Bayer, Eli Lilly, LifeScan, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Roche, Sanofi. **Carol Wysham** – Beratung/Advisory Boards: AstraZeneca, Janssen, Sanofi; Forschungsunterstützung: AstraZeneca, Novo Nordisk; Referent: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Novo Nordisk, Sanofi. **Franciso J. Tinahones** – Keine Offenlegungen. **Aramesh Saremi** – Mitarbeiter: Sanofi zur Zeit der Postererstellung. **Peter Stella** – Mitarbeiter: Sanofi zur Zeit der Postererstellung. **Minzhi Liu** – Mitarbeiter: Sanofi. **Ádám G. Tabák** – Beratung/Advisory Boards: 77 Elektronika, Lilly Hungária, Sanofi; Referent: AstraZeneca, Berlin-Chemie, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi.

FINANZIERUNG

Diese Studie und die zugrundeliegenden Studien LixiLan-L (NCT02058160) und GetGoal Duo-2 (NCT01768559) wurden von SANOFI finanziert. 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

Juris J. Meier – Beratung/Advisory Boards: Abbott, Sanofi; Beiratsmitglied: Novo Nordisk; Berater: AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme, Novo Nordisk; Referent: Bayer, Eli Lilly, LifeScan, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Roche, Sanofi.

KONTAKT

Ádám G. Tabák, Semmelweis University Faculty of Medicine, Budapest, Hungary;
Email: tabak.adam@med.semmelweis-univ.hu

Einführung

- Viele Patienten mit Typ-2-Diabetes benötigen im Verlauf der Erkrankung eine Insulintherapie
- Eine basalunterstützte orale Therapie (BOT) mit Basalinsulin ist das komfortabelste anfängliche Insulin-Therapieregime
- Viele Patienten benötigen zusätzlich Bolusinsulin zu den Mahlzeiten (Basal-Bolus- (BB) Regime)
- BB-Regimes sind mit Gewichtszunahme, erhöhtem Hypoglykämierisiko und starker Belastung durch Mehrfachinjektionen assoziiert
- iGlarLixi ist eine einmal täglich injizierte, titrierbare Fixkombination aus Insulin glargin 100 E/ml und dem GLP-1 RA Lixisenatid

Ziel

Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von iGlarLixi gegenüber Basal-Bolus-Therapien bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, deren Diabetes mit einer BOT nicht hinreichend eingestellt war.

Methoden

- Propensity-Score-Matching (PSM) wurde verwendet, um gleiche Patientengruppen auszuwählen, die **iGlarLixi** in LixiLan-L¹ oder **BB-Therapie** in GetGoal Duo-2² erhielten
- Das Matching basierte auf Alter, Geschlecht, Ethnie, Diabetesdauer, BMI, HbA_{1c}, Nüchternplasmaglukose, Insulindosis und Metformin-Einnahme.
- Endpunkte:
 - HbA_{1c}- und Gewichtsänderung
 - HbA_{1c} < 7 % (< 53 mmol/mol), ohne Gewichtszunahme und ohne signifikante Hypoglykämien (≤ 54 mg/dl [≤ 3 mmol/l]), einzeln und in Kombination
- Hypoglykämie-Ereignisraten und Insulindosis wurden nach 30 Wochen für iGlarLixi und 26 Wochen für BB gemessen.

Studiendesign

Allgemeine Merkmale von **GetGoal Duo-2¹** und **LixiLan-L²**

RCT, offen, aktiv kontrolliert

T2D-Patienten, bei denen die Diagnose mindestens 1 Jahr vor dem Screeningbesuch festgestellt wurde

Behandlung mit BI über mindestens 6 Monate, stabiles BI-Regime

Titration bis SMPG-Wert 4,4–5,6 mmol/l [80–100 mg/dl]

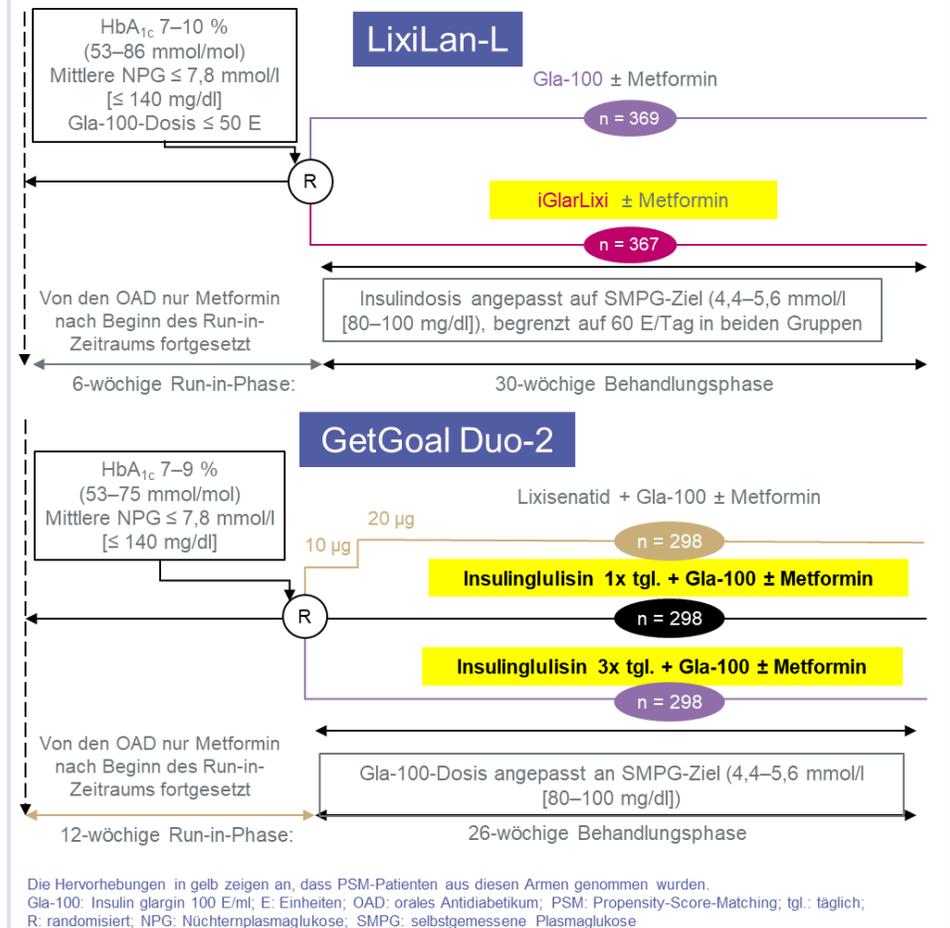
Unterschiede zwischen **GetGoal Duo-2¹** und **LixiLan-L²**

26 Wochen, mit 12 Wochen Run-in, um BI zu optimieren

30 Wochen, mit 6 Wochen Run-in, um BI zu optimieren

BI: Basalinsulin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMPG: selbstgemessene Plasmaglukose; T2D: Typ-2-Diabetes

Studiendesign



Ergebnisse

Tabelle 1: Demographische Daten und Baseline-Merkmale nach PSM

	iGlarLixi (n = 195)	BB ^a (n = 195)
Alter, Jahre	60,1 (9,1)	60,8 (8,9)
Männlich, %	48,2	45,6
Europäisch, %	93,3	90,8
Nicht-hispanisch, %	80,5	76,9
T2D-Dauer, Jahre	12,49 (7,08)	12,59 (6,68)
Baseline-BMI, kg/m ²	30,92 (4,02)	30,91 (4,55)
HbA _{1c} , % (bei Randomisierung)	7,92 (0,68)	7,90 (0,66)
HbA _{1c} , mmol/mol (beim Screening)	69,00 (7,44)	68,53 (8,03)
Randomisierungsstratum mit HbA _{1c} ≥ 8 % (64 mmol/mol), %	51,3	50,3
Baseline-NPG, mmol/l	7,08 (1,90)	6,90 (2,04)
Baseline 2-h-PPG, mmol/l	14,62 (3,58)	13,94 (3,43) ^b
Randomisierungsstratum mit Anwendung von Metformin, %	89,2	89,7

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

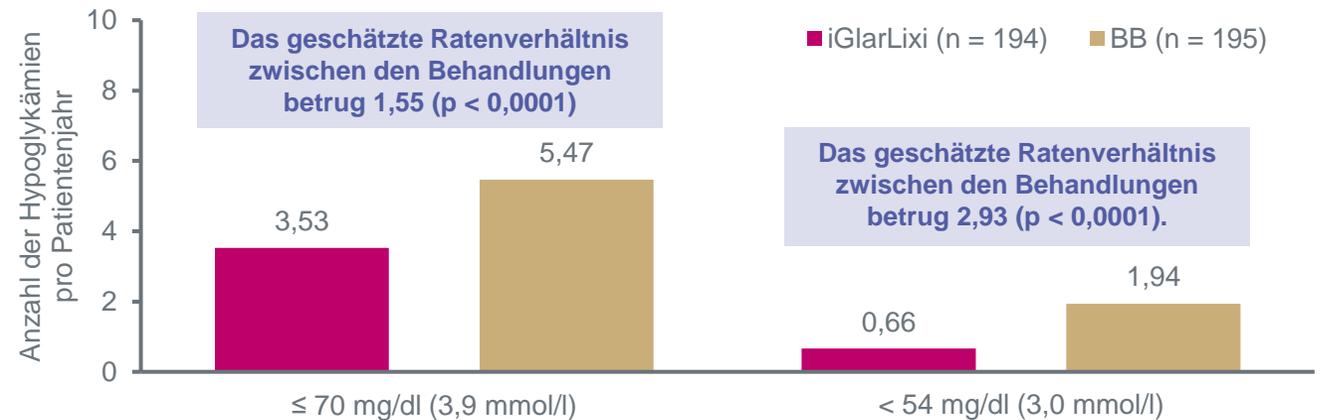
^a49 % der Patienten (n = 95) in der BB-Gruppe erhielten 3x tgl., der Rest erhielt 1x tgl. prandiales Insulin

^bn = 69

Die Patienten wurden basierend auf dem Nearest-Neighbour-Matching in einer festgelegten Caliper-Distanz zugeordnet. Der Logit der Propensity-Scores und Caliper-Breiten gleich 0,2 der gepoolten SD des Logit des Propensity-Scores wurde verwendet.

BB: Basal-Bolus; NPG: Nüchternplasmaglukose; PPG, postprandiale Plasmaglukose; PSM, Propensity-Score-Matching; SD, Standardabweichung; T2D, Typ-2-Diabetes

Abbildung 1: Hypoglykämien pro Patientenjahr



Hypoglykämien waren definiert als dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukosekonzentration ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l] oder < 54 mg/dl [3,0 mmol/l]). Die p-Werte wurden aus der Poisson-Regression mit der Behandlung als festem Faktor und dem log-Wert der Patientenjahre der Exposition als Offset-Variable geschätzt. BB, Basal-Bolus

Tabelle 2: Durchschnittliche tägliche Insulindosis

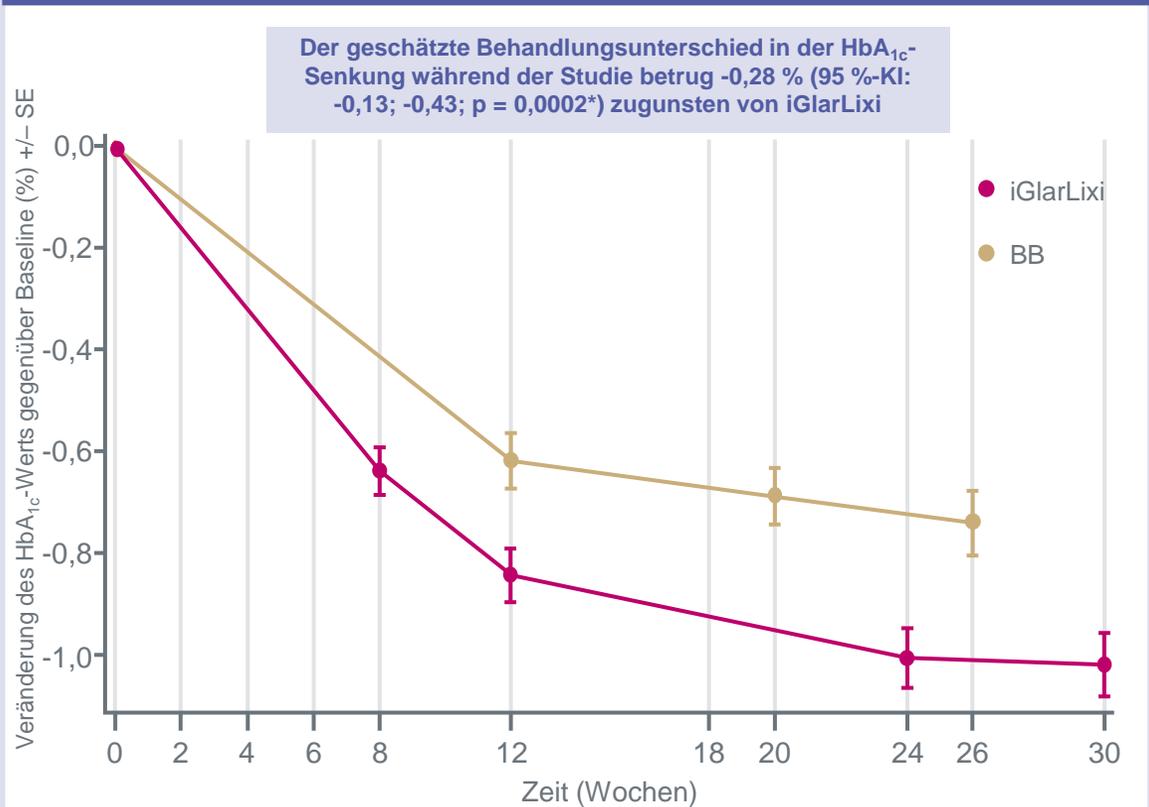
	iGlarLixi (n = 194)	BB (n = 194)
Baseline, Mittelwert (SD)	39 (8)	38 (11)
Woche 30/26, Mittelwert (SD)	49 (11)	53 (23)
Veränderung des LS-Mittelwerts (SE) gegenüber Baseline	9 (1)	14 (1)
LS-Mittelwertdifferenz zwischen Behandlungen ± SE (95 %-KI)	5 ± 1 (2; 8)	
p-Wert	0,0003	

Für diese Analyse werden beobachtete Fälle verwendet. Basierend auf dem MMRM-Modell mit Behandlungsgruppen und Randomisierungsstrata (HbA_{1c} [$< 8,0\%$, $\geq 8,0\%$ (64 mmol/mol)] beim Screening und Metformin-Verwendung) als feste Effekte und Besuch (Woche 2, Woche 6, Woche 12 und Woche 30/26), Interaktion Baseline mit Besuch und Interaktion Behandlung mit Besuch als Kovariaten.

KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Modell gemischter Wirkungen mit wiederholten Messungen; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Ergebnisse

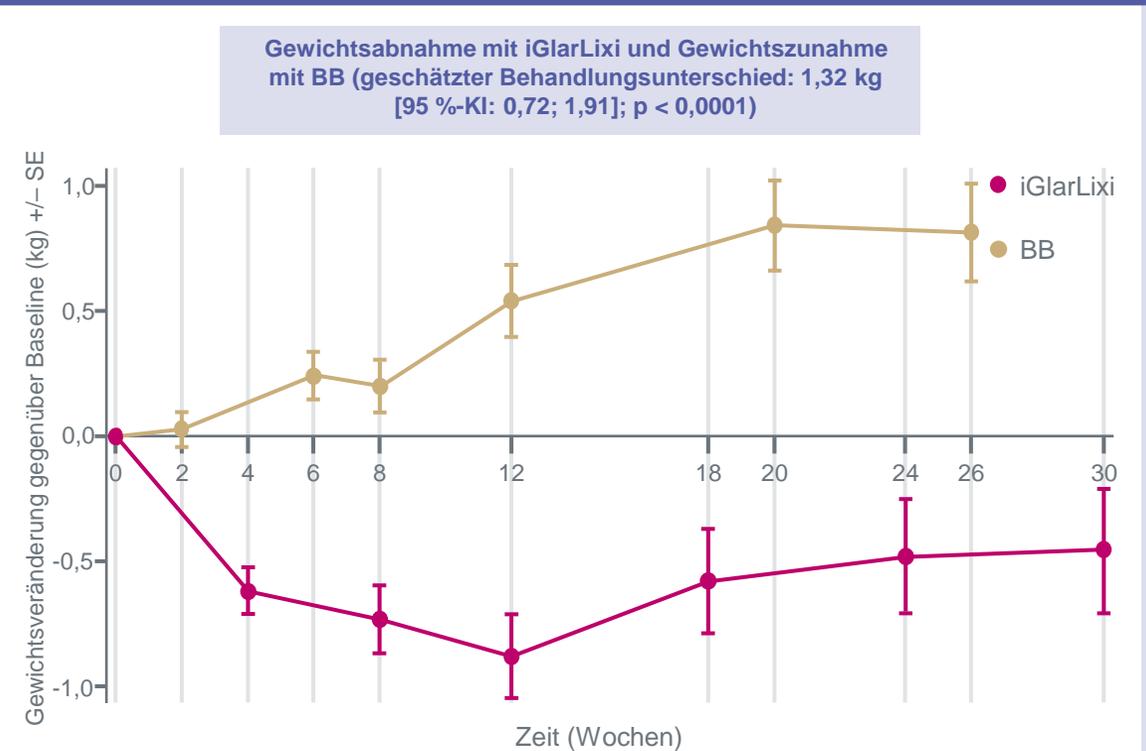
Abbildung 2: Veränderung des HbA_{1c}-Werts gegenüber Baseline



*Die Analyse der Veränderung des HbA_{1c}-Werts gegenüber Baseline erfolgte mithilfe eines MMRM-Modells mit Behandlungsgruppen und Randomisierungsstrata (HbA_{1c}-Wert [$< 8,0\%$, $\geq 8,0\%$ (64 mmol/mol)] beim Screening und Metformin-Verwendung) als feste Effekte und Besuch (Woche 12 und Woche 24/26), Interaktion Baseline mit Besuch und Interaktion Behandlung mit Besuch als Kovariaten.

BB: Basal-Bolus; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Modell gemischter Wirkungen mit wiederholten Messungen; SE: Standardfehler

Abbildung 3: Gewichtsveränderung gegenüber Baseline

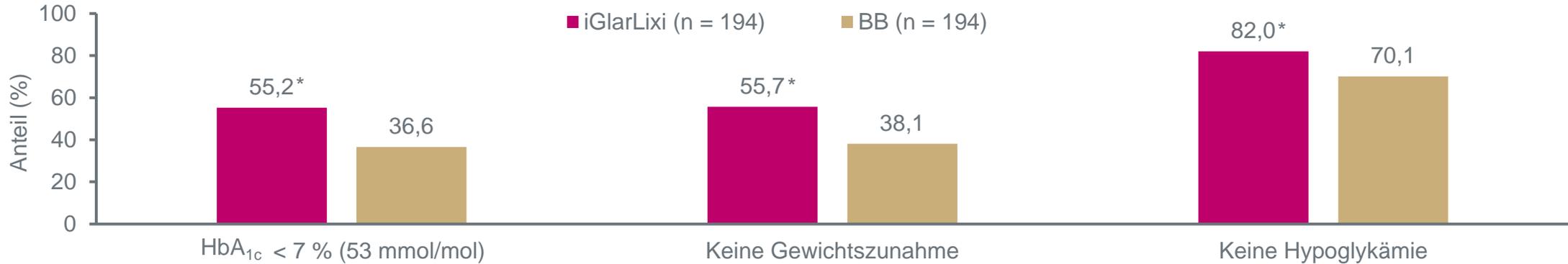


*Die Analyse der Veränderung des Gewichts gegenüber Baseline erfolgte mithilfe eines MMRM-Modells mit Behandlungsgruppen und Randomisierungsstrata (HbA_{1c}-Wert [$< 8,0\%$, $\geq 8,0\%$ (64 mmol/mol)] beim Screening und Metformin-Verwendung) als feste Effekte, und Besuch (Woche 12 und Woche 24/26), Interaktion Baseline mit Besuch und Interaktion Behandlung mit Besuch als Kovariaten.

BB: Basal-Bolus; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Modell gemischter Wirkungen mit wiederholten Messungen; SE: Standardfehler

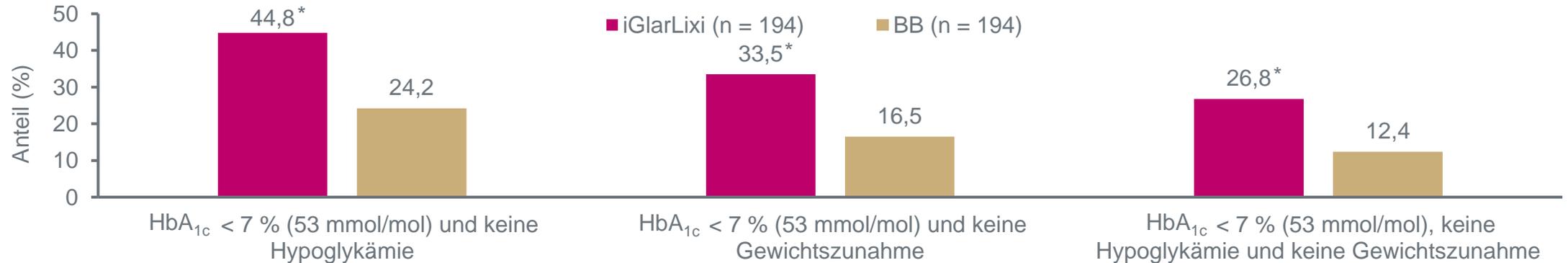
Ergebnisse

Abbildung 4: Anteil der Patienten, die einzelne Endpunkte erreichten



Die Anteile der Teilnehmer, die einzelne Endpunkte erreichten, waren bei iGlarLixi höher als bei BB-Therapie

Abbildung 5: Anteil der Patienten, die kombinierte Endpunkte erreichten



Die Anteile der Teilnehmer, die kombinierte Endpunkte erreichten, waren bei iGlarLixi höher als bei BB-Therapie

Hypoglykämien waren definiert als dokumentierte symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukosekonzentration < 54 mg/dl [3,0 mmol/l]). *p < 0,01 aus Cochran-Mantel-Haenszel-Test für den gewichteten Unterschied zwischen Behandlungsgruppen in allen Kategorien (Randomisierungsstrata des HbA_{1c} [< 8,0 %, ≥ 8,0 % (64 mmol/mol)] und Metformin-Verwendung). BB, Basal-Bolus

Diskussion

Stärken und Limitationen

Stärken:

- Daten aus zwei randomisierten, kontrollierten Studien mit ähnlichen Designs und Einschluss-/Ausschlusskriterien
- Das Propensity-Score-Matching ergab gut übereinstimmende Populationen

Beschränkungen:

- Es handelt sich um Post-hoc-Analysen
- PSM-Analysen können nicht erfassten Störfaktoren unterliegen

Schlussfolgerungen

- Die Behandlung mit iGlarLixi führte zu einer stärkeren Senkung des HbA_{1c}-Werts und des Gewichts sowie zu weniger Episoden klinisch signifikanter Hypoglykämien im Vergleich zu Basal-Bolus-Regimen.
- iGlarLixi war mit einem größeren Anteil von Patienten assoziiert, die sowohl individuelle Behandlungsziele (wie HbA_{1c} < 7 % [53 mmol/mol]) als auch zusammengesetzte Endpunkte erreichten.
- Dies war mit nur einer Injektion pro Tag möglich, verglichen mit den für Basal-Bolus-Regimes notwendigen Mehrfachinjektionen.
- Bei T2D-Patienten, deren Blutzucker mit einer BOT nicht gut eingestellt ist, kann eine Therapieintensivierung mit iGlarLixi wirksamer, gut verträglich und zweckmäßiger sein als die Umstellung auf Basal-Bolus-Regimes.