

Amélioration du Contrôle de la Glycémie Post-Prandiale (GPP) avec BioChaperone Combo (BC Combo) par rapport à un premix Lispro Mix25 (LMx) et aux Administrations Séparées de Glargine & Lispro (G+L) chez les Sujets Diabétiques de Type 2 (DT2)

Tim Heise¹, Leona Plum-Moerschel³, Claire Mégret², Theresa Herbrand¹, J. Hans DeVries¹, Ernestos Anastassiadis², Oliver Klein¹, Martin Gaudier², Olivier Soula², Bertrand Alluis², Grégory Meiffren²
¹ Profil, Neuss, Germany; ² Adocia, Lyon, France; ³ Profil, Mainz, Germany

Abstract

BC Combo est une co-formulation de 25% d'insuline prandiale (insuline lispro) et de 75% d'insuline basale (insuline glargine) qui montre une composante rapide d'insuline "prandiale" et une composante prolongée d'insuline "basale" par rapport à LisproMix (LMx). Cette étude clinique de phase 1 avait pour objectif de comparer les effets de BC Combo, de LMx et de G+L sur la GPP. Dans une étude croisée, en double-aveugle et à double placebo, 39 sujets avec un diabète de type 2 (moyenne \pm écart-type : âge 60,8 \pm 7,5 ans et HbA1c 7,97 \pm 0,6%) ont été randomisés pour recevoir les trois traitements immédiatement avant un petit-déjeuner test standardisé solide contenant 20% de protéines, 30% de lipides, 50% de glucides pour un total de 610 kcal. La dose totale d'insuline administrée pour chaque sujet était la même à chaque visite (moyenne 0,62 U/kg). BC Combo a montré une amélioration de la GPP en comparaison à LMx (réduction de 18% de l'aire d'excursion glycémique postprandiale, Δ AUC_{GS_0-2h}, p=0.0009) et à G+L (réduction de 10% de Δ AUC_{GS_0-2h}, p=0.0450) (objectif principal). La proportion de sujets ayant présenté au moins une hypoglycémie symptomatique documentée (glucose plasmatique <70 mg/mL) sur une période de 24h après traitement était numériquement inférieure avec BC Combo (15,8%) par rapport à LMx (32,4%) et à G+L (21,6%). Le profil pharmacocinétique de BC Combo a montré un pic d'insuline atteint plus rapidement et une exposition à l'insuline réduite dans la phase prandiale tardive (2-6h) comparé à LMx et G+L. En conclusion, BC combo a démontré un contrôle glycémique postprandial supérieur avec un nombre de sujets ayant présenté des hypoglycémies symptomatiques moindre comparé au Lispro Mix 25 et aux injections simultanées d'insuline glargine et lispro à la même dose.

Introduction & Contexte

- L'utilisation d'insulines premix comme LisproMix (LMx) permet l'administration simultanée d'une insuline à action rapide et d'une insuline longue action en une seule injection ce qui permet d'augmenter l'observance au traitement et d'améliorer le contrôle glycémique global chez les patients diabétiques de type 2.
- Jusqu'à présent il était impossible de concevoir un prémix d'insuline contenant de l'insuline glargine comme insuline basale en raison de l'insolubilité de la glargine à pH neutre.
- BioChaperone® Combo (BC Combo) est une formulation innovante d'insuline qui combine, grâce à l'excipient BioChaperone, deux insulines déjà approuvées: l'analogue rapide lispro (25%) et l'insuline basale glargine (75%).

Objectifs de l'étude

- Comparer les excursions glycémiques postprandiales après un repas standardisé entre BC Combo et LMx chez les patients diabétiques de type 2.
- Comparer les excursions glycémiques postprandiales après un repas standardisé entre BC Combo et les injections simultanées et séparées de glargine et lispro (G+L) chez les patients diabétiques de type 2.
- Déterminer l'exposition pharmacocinétique (PK) à l'insuline de BC Combo, LMx et G+L, après l'administration d'une dose sous-cutanée.
- Etudier l'innocuité et la tolérabilité de BC Combo.

Méthodes

- Etude de phase 1, croisée, randomisée sur 3 traitements et trois périodes, conduite sur 2 centres, réalisée en double aveugle et à double placebo.
- Les sujets pouvant être inclus dans l'étude après avoir donné leur consentement écrit devaient répondre aux caractéristiques suivantes : être âgés de 18 à 70 ans (bornes incluses), hommes ou femmes présentant un diabète de Type2 \geq 12 mois, HbA1c entre 7 et 9,5% (bornes incluses), un indice de masse corporelle (IMC) de 20 et 40 kg/m² (bornes incluses), traités par des injections journalières d'insuline glargine U-100 ou insuline glargine U-300 pendant au moins 3 mois avant la sélection, avec une dose d'insuline totale quotidienne <1.2 U/kg et une dose d'insuline glargine quotidienne \geq 0.2 U/kg.
- L'administration de BC Combo, LMx ou G+L a été réalisée dans un ordre aléatoire sur 3 jours, séparés chacun d'une période d'élimination de 5 à 21 jours. Les excursions glycémiques postprandiales (GPP) et les profils PK ont été obtenus durant 6 heures après l'administration d'insuline immédiatement avant la prise de repas standardisés solides (610 kcal, 50% glucides, 30% lipides, 20% protéines).

- Avant la prise du repas test, la glycémie sanguine (GS) était stabilisée à 110 mg/dl \pm 10% grâce à l'infusion par voie intraveineuse d'insuline glulisine ou de glucose. Ces infusions étaient interrompues au plus tard 30 mn avant l'administration du traitement.
- Les niveaux de glycémie ont été contrôlés pendant les 5 premières heures à des intervalles de 4 à 30 minutes et une dernière fois 6 heures après l'administration.

Analyse Statistique

- Pour les paramètres dont la distribution répondait à une loi normale ou log-normale, les différences de moyennes entre les traitements ont été analysées en utilisant un modèle linéaire à effets mixtes en prenant les paramètres non transformés (Δ GS_{max}, GS_{min} et AUC_{Tot,0-30min}) ou log transformés comme réponse, en considérant le traitement, le centre clinique, la période d'administration et la séquence comme effets fixes et le sujet imbriqué dans la séquence comme effet aléatoire. Dans le cas où l'effet du centre clinique n'était pas significatif, cet effet était retiré du modèle statistique.
- Les autres paramètres PK et PD, ainsi que les durées passées en hypoglycémie ou dans la zone glycémique cible ont été analysés avec le Test des rangs signés de Wilcoxon.
- Le nombre d'épisodes hypoglycémiques observés pour chaque traitement a été comparés en utilisant le Test exact de Fisher.
- Un niveau bilatéral de significativité de 5% a été utilisé.

Recrutement Population

- Sur les 56 patients inclus, 17 sujets n'ont pas été sélectionnés, 39 sujets ont été randomisés et ont été exposés à un traitement (ensemble d'analyse intégral), 36 sujets ont terminé l'étude.

Caractéristiques Démographiques

- Tous les sujets étaient d'origine caucasienne. 9 (23,1%) étaient des femmes et 30 (76,9%) des hommes.
- La moyenne d'âge était de 60,8 \pm 7,5 ans (moyenne \pm écart-type) avec une durée de diabète de 13,4 \pm 5,4 ans. L'IMC était de 31,4 \pm 4,1 kg/m². Lors de la sélection, l'HbA1c était de 8,0 \pm 0,64%.
- Tous les sujets utilisaient quotidiennement de l'insuline glargine seule ou en combinaison avec l'insuline lispro (n=9) ou insuline glulisine (n=8).

Résultats

Profil Pharmacocinétiques

- BC Combo a montré une apparition plus précoce de l'insuline ($t_{0,5max}$ précoce) et une exposition plus élevée dans la première heure suivant l'injection par rapport à LMx et G+L (Graph. 1a & Tableau 2).
- BC Combo a atteint des concentrations d'insuline maximales similaires mais sensiblement plus précoces que LMx et G+L.
- Après le t_{max} , les profils pharmacocinétiques (PK) diminuaient plus rapidement avec BC Combo qu'avec LMx. L'exposition entre 2 et 6 heures était plus faible, ce qui montre un passage plus rapide entre une exposition prandiale et une exposition basale.
- L'exposition totale sur 6 heures était plus faible avec BC Combo qu'avec LMx ou G+L, mais, comme on l'attendait, l'exposition pour les trois traitements se poursuivait après la fin de la période d'observation du repas "test".

Profil Pharmacodynamiques

- Les profils de glycémie sanguine (GS) sont corrélés aux profils PK.
- BC Combo réduit significativement les concentrations maximales moyennes de glycémie postprandiale et les excursions glycémiques postprandiales durant les 2 premières heures par rapport à LMx and G+L (Graph. 1b & Tableau 1).
- Les concentrations glycémiques postprandiales moyennes des trois traitements ont diminué en deça de la ligne de base dans la partie finale de la période postprandiale. La diminution a été moins rapide avec BC Combo qu'avec à LMx et G+L, conduisant à une glycémie minimale plus faible pour LMx et G+L.
- L'aire sous la courbe de glycémie totale était similaire pour les trois traitement.

Innocuité

- Les insulines ont été bien tolérées et aucune différence n'a été observée concernant le nombre d'événements indésirables et la tolérance locale.
- L'hypoglycémie (glucose plasmatique <70 mg/mL) est survenue plus fréquemment au cours du repas test (93 cas sur 99 événements). Aucun cas grave ou d'intensité sévère n'a été observé et tous les patients se sont rétablis.
- Le nombre d'épisodes hypoglycémiques survenus pendant la période de repas test était plus faible avec BC Combo qu'avec LMx (p=0,0028) et tendait à l'être aussi par rapport à G+L. De même, le nombre de patients ayant connu un épisode hypoglycémique et le nombre d'hypoglycémies par patient étaient plus faibles avec BC Combo qu'avec les autres traitements (Tableau 3).
- Les sujets ont passé significativement (p=0,0384) plus de temps dans la zone glycémique cible (glycémie sanguine 72-162 mg/dL) et numériquement (p=0,1433) moins de temps en hypoglycémie avec BC Combo qu'avec LMx (Tableau 3).

Tableau 1: Paramètres de la glycémie (Moyennes des moindres carrés, Moyennes-MC)

Paramètres	Moyenne MC		p	Moyenne MC		p
	BC Combo (n=38)	LMx (n=37)		BC Combo (n=38)	G+L (n=37)	
Phase prandiale précoce (0-2h)						
Δ ASC _{GS_0-1h} [mg.h/dL]	35.150	43.488	0.0004	35.144	41.137	0.0020
Δ ASC _{GS_0-2h} [mg.h/dL]*	108.177	131.551	0.0009	108.396	120.266	0.0450
Δ GS _{1h} [mg/dL]	68.0	84.2	0.0006	68.0	78.4	0.0055
Δ GS _{max} [mg/dL]	79.4	93.6	0.0139	79.4	85.5	0.2346
Phase prandiale tardive (2-6h)						
Δ ASC _{GS_2-6h} [mg.h/dL]	99.846	76.727	0.0928	101.192	69.031	0.0506
Δ GS _{6h} [mg/dL]	-22.8	-33.1	0.0154	-22.7	-26.6	0.2592
Δ GS _{min} [mg/dL]	-27.8	-37.4	0.0017	-27.6	-31.9	0.0628
GS _{min} [mg/dL]	79.8	70.1	0.0007	80.1	75.2	0.0412
Phase prandiale totale (0-6h)						
Δ AUC _{GS_0-6h} [mg h/dL]	208.044	208.442	0.9819	209.585	189.329	0.3015

*paramètre principal, p<0,05 en caractères gras
(Δ)ASC_{GS}: aire sous la courbe de la glycémie (ou de l'excursion glycémique), Δ GS_{max/min}: excursion glycémique maximale/minimale, GS_{min}: concentration glycémique minimum, Δ GS_{1h}: excursion glycémique 1h après le début du repas

Graphique 1: Profils PK moyens (a) ; Profils glycémiques moyens (b)

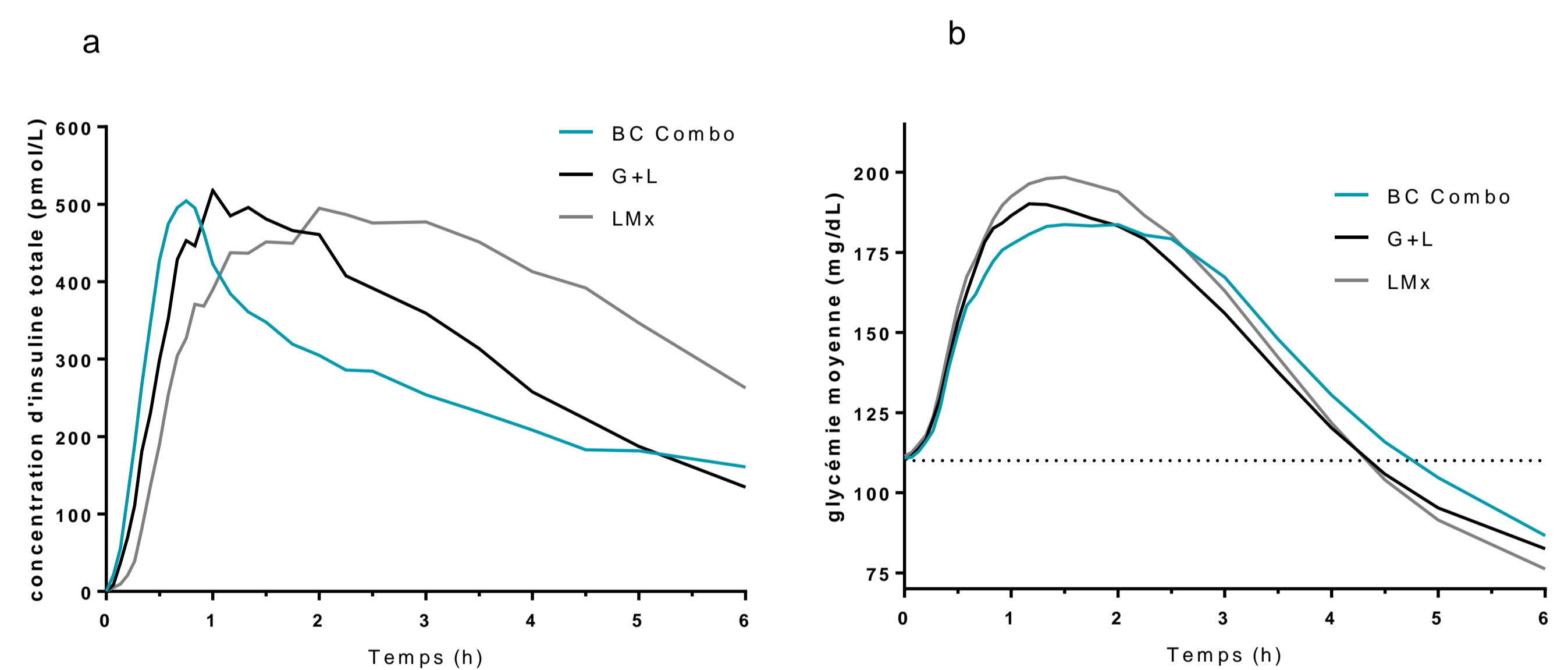


Tableau 2: Paramètres Pharmacocinétiques (Moyenne-MC)

Paramètres	Moyenne MC		p	Moyenne MC		p
	BC Combo (n=38)	LMx (n=37)		BC Combo (n=38)	G+L (n=37)	
ASC _{0-30min} [pmol.h/L]	92.6	28.8	<.0001	92.5	57.8	0.0007
ASC _{0-1h} [pmol.h/L]	281.9	149.3	<.0001	283.7	218.8	0.0022
ASC _{2-6h} [pmol.h/L]	745.1	1312.4	<.0001	746.5	858.3	0.0789
ASC _{0-6h} [pmol.h/L]	1351.7	1878.8	<.0001	1356.8	1559.6	0.0069
C _{max} [pmol/L]	500.9	495.3	0.8537	515.5	533.4	0.5538
t _{max} [h]	0.722	2.228	<.0001	0.731	1.239	<.0001
t _{0,5max} précoce [h]	0.351	0.667	<.0001	0.351	0.511	<.0001

p<0.05 en caractères gras
ASC: aire sous la courbe

Tableau 3: Incidence des épisodes hypoglycémiques, temps passé dans la zone glycémique cible (72-162 mg/dL) et en hypoglycémie (<70 mg/dL) pendant la période du repas test

Paramètres	BC Combo (n=38)	LMx (n=37)	G+L (n=37)
	Général /Total	15 (39.5) / 24	21 (56.8) / 46
Total – repas test	14 (36.8) / 22	20 (54.1) / 43	19 (51.4) / 28

N = nombre de sujets, % = pourcentage de sujets, E = nombre d'événements

Paramètres	Moyenne (SD)		
	Temps passé en hypoglycémie	17.9 (34.06)	26.5 (42.83)
Temps passé dans la zone glycémique cible	201.9 (64.93)	183.1 (55.41)	195.7 (70.95)

Unité: min Hypoglycémie: Glycémie sanguine <63 mg/dL zone glycémique cible: 72-162 mg/dL. Durées calculées à partir des résultats de prélèvements sanguins jusqu'à 6h après le repas test.

Conclusions

- BC Combo a montré une augmentation plus rapide de la concentration d'insuline et une exposition précoce à l'insuline supérieure à Humalog Mix et aux administrations séparées de glargine et lispro contribuant à un contrôle glycémique postprandial au cours des deux premières heures suivant la prise du repas test.
- Le profil pharmacocinétique d'exposition tardive entre 2h et 6h était plus faible avec BC Combo et les niveaux glycémiques réduits en deça des valeurs de référence ainsi que le taux d'hypoglycémie postprandiale par rapport à LMx.