

ETUDE DU MAINTIEN DES TRAITEMENTS PAR INSULINE BASALE ET FREQUENCE DES HYPOGLYCEMIES HOSPITALISEES SOUS CES TRAITEMENTS

ROUSSEL R¹, DETOURNAY B², TEISSIER C², BOULTIF Z³, BAHLOUL A³, CHARBONNEL B⁴

¹Hôpital Universitaire Bichat-Claude Bernard, APHP, Paris, France, ²Cemka, Bourg-la-Reine, France, ³Sanofi, Gentilly, France, ⁴Hôpital Universitaire de Nantes, France

INTRODUCTION

- Les Recommandations françaises préconisent la mise en œuvre d'une insulinothérapie chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) lorsque les médicaments antidiabétiques oraux (ADO) ou injectables non insuliniques n'ont pas permis d'atteindre les objectifs glycémiques (1).
- Entre 2016 et 2017, 3 insulines basales (classe ATC: A10AE04: insulines et analogues d'action lente par voie injectable) étaient disponibles en France (l'insuline degludec n'était pas encore commercialisée) :
 - La glargine 300 unités/ml (Gla-300, Toujeo®)
 - La glargine 100 unités/ml (Gla-100, Lantus® ou son biosimilaire Abasaglar®)
 - L'insuline detemir (iDet, Levemir®)
- Le maintien des traitements par insuline constitue un enjeu important. Des études antérieures en France ont montré un taux élevé d'arrêt précoce de l'insuline chez les patients DT2 (2) mais aucune étude en France n'a comparé en vie réelle le maintien et la fréquence des hypoglycémies sévères hospitalisées sous Gla-300, et sous les autres insulines basales déjà disponibles(3)

OBJECTIFS DE L'ETUDE

- Estimer et comparer le maintien des insulines basales chez les patients diabétiques de type 2
- Comparer la fréquence des hypoglycémies sévères hospitalisées en France sous ces traitements

METHODE

Une analyse rétrospective a été réalisée à partir du SNDS (Système National de Données de Santé). Les patients DT2 ayant initié une insulinothérapie basale ± ADO ou analogues du GLP-1 (aGLP-1) entre janvier 2016 et décembre 2017 ont été identifiés sur la base des critères suivants :

- Patient diabétique** : patient ayant reçu au moins 3 remboursements de médicaments antidiabétiques (oraux ou insulines) en 2015 (au moins 2 remboursements en cas de grand conditionnement), ou 2016, ou lorsque ce patient avait été hospitalisé au moins une fois avec un code diagnostique CIM 10 (Classification internationale des maladies 10e révision): E10 (T1DM), E11 (T2DM) ou E14 (diabète non spécifié)
- Type de diabète** : les cas de diabète de type 2 ont été identifiés sur la base de l'algorithme décrit dans (4)
- Initiation d'une insulinothérapie basale** : les premières délivrances d'insuline basale (chez des patients n'ayant eu aucune autre insuline dans les 12 mois précédents) ont été identifiées
- Le maintien sous insuline basale** a été défini en considérant les arrêts définis par une période de 6 mois sans prescription remboursée de l'insuline basale étudiée.

Ce maintien a été évalué par une analyse de survie de Kaplan-Meier. Les événements ont été censurés à la fin de la période d'observation ou du décès du patient. Les courbes de survie ont été comparées en utilisant des modèles de Cox ajustés.

Les hospitalisations pour hypoglycémie sévère ont été identifiées avec les codes CIM-10: E160, E161, E162 et T383. Dans une analyse secondaire, les codes liés aux comas diabétiques ont également été pris en compte (E110 et E140). Cette analyse a été complétée par une étude de la fréquence des visites aux urgences tous motifs. Des analyses non ajustées et ajustées ont été réalisées pour comparer les différentes insulines basales.

RESULTATS

Maintien sous insuline basale

Entre 2016 et 2017, 21 306 DT2 ont eu une première prescription de Gla-300 (mise sur le marché mi-2016) 25 830 d'iDet et 134 127 de Gla -100.

Table 1 : Profil des patients selon l'insuline basale utilisée

	Gla-300	iDet	Gla-100	p
Sexe Masculin	12 071(56,7%)	12 684(49,1%)	73 556(54,9%)	<0,0001
Age	64,7 (14,3)	67,0 (17,0)	67,5 (15,7)	<0,0001
Schéma basale seule sans GLP-1a	12 969 (60,87%)	13 886 (53,76%)	77 697 (57,93%)	<0,0001
Schéma basale seule avec GLP-1a	3 035 (14,24%)	3 562 (13,79%)	9 521 (7,10%)	
Schéma avec plusieurs insulines sans GLP-1a	4 650 (21,82%)	7 775 (30,10%)	44 395 (33,10%)	
Schéma avec plusieurs insulines et GLP-1a	652 (3,06%)	607 (2,35%)	2 514 (1,87%)	
% en CMU-C	1 178 (5,5%)	1 418 (5,5%)	7 939 (5,9%)	0,0045
Ancienneté de l'ALD (ans)	8,38 (6,71)	9,04 (7,15)	8,52 (7,24)	<0,0001
Patients avec indice de Charlson > 0	12 831 (60,22%)	17 337 (67,12%)	94 058 (70,13%)	<0,0001

References: (1) Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 - 2019 Médecine des maladies Métaboliques - Décembre 2019; 13 (8) : 711-32

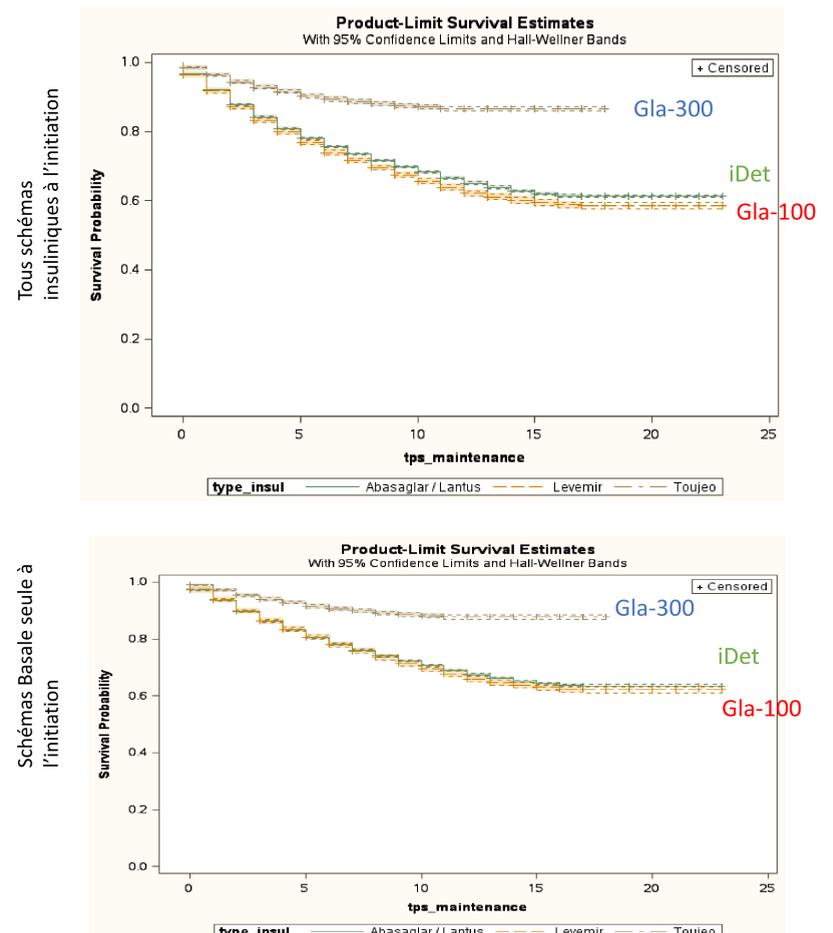
(2) Roussel R, Charbonnel B, Behar M, Gourmelen J, Emery C, Detournay B. Persistence with Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes in France: An Insurance Claims Study. Diabetes Ther. 2016;7(3):537-49

(3) Ritzel R, Roussel R, Giaccari A, Vora J, Brulle-Wohlhueter C, Yki-Jarvinen H. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2018;20:541-8

(4) Charbonnel B, Simon D, Dallongeville J, Bureau I, Dejager S, Levy-Bachelot L, Gourmelen J, Detournay B. Direct Medical Costs of Type 2 Diabetes in France: An Insurance Claims Database Analysis. PharmacoEconomics - open. 2017; 2(2) : 209-19

A 12 mois, 86% des patients ayant débuté un traitement par Gla-300 tous schémas insuliniques confondus sont toujours traités par cette insuline contre seulement 63% sous iDet et 66% des patients sous Gla-100. Ces pourcentages sont de 87%, 67% et 68% lorsque les initiations ont été effectuées en schéma basale seule.

Figure 1 : Maintenance comparée des insulines basales



Après ajustement sur l'âge, le sexe, le département, la couverture sociale, l'ancienneté du diabète, le schéma de traitement insuliniq ue et l'indice de Charlson, le rapport de risques instantanés pour ce qui concerne l'arrêt du traitement est de 0,392 [intervalle de confiance 0,371 – 0,414] et de 0,378 [intervalle de confiance 0,354 – 0,403] en schéma basale seule en faveur de la Gla-300 par rapport à la Gla-100.

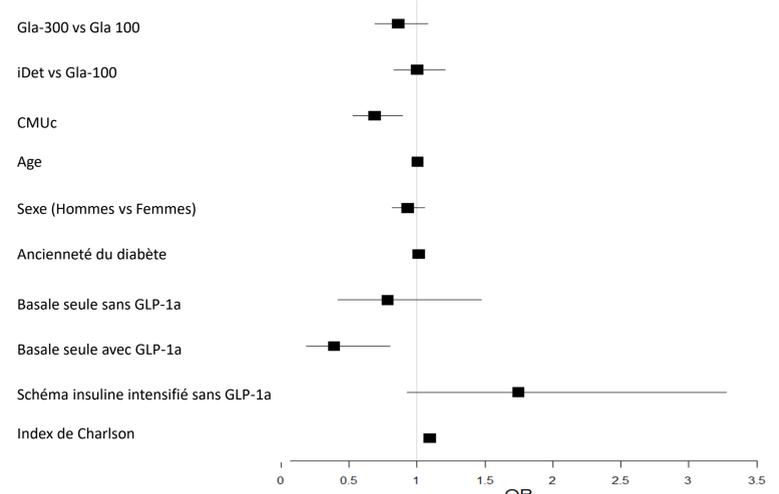
Ce rapport de risques instantanés devient 0,413 [intervalle de confiance 0,390-0,437] en faveur de la Gla-300 par rapport à la Gla-100 (0,405 [intervalle de confiance 0,378-0,434] en schéma basale seule) en considérant cette fois l'arrêt de toute insuline basale et plus seulement l'arrêt de l'insuline basale étudiée.

Fréquence des hypoglycémies

Les hypoglycémies hospitalisées sont significativement moins nombreuses sous Gla-300 avec 1,4 épisodes pour 100 patients-années contre 1,5 sous iDet et 1,8 sous Gla-100 (p<0,0001). La différence devient non significative après ajustement.

Les patients traités avec Gla-100 étaient plus souvent admis aux urgences (quel que soit le motif) que ceux recevant Gla-300 (OR : 0,55 [IC 95% (0,52-0,57); p <0,0001; OR ajusté : 0,49)

Figure 2 : Facteurs explicatifs de la fréquence des hospitalisations pour hypoglycémie



CONCLUSION

En vie réelle, la glargine 300 U/mL a un meilleur maintien dans le temps que la glargine 100 U/mL ou l'insuline détémir, qui pourrait s'expliquer en partie par une moindre fréquence de survenue des événements hypoglycémiques nécessitant une hospitalisation et de l'ensemble des passages aux urgences.

Déclaration d'intérêts

Cette étude a été financée par Sanofi France.

RR Consultations ou interventions : AstraZeneca, Sanofi, NovoNordisk, Johnson&Johnson, Merck, Eli Lilly, Physiogenex, Amgen, DanoneResearch

BD Employé de CEMKA Consultations ou interventions : Merck Sharp & Dohme Corp., Novo Nordisk A/S, Sanofi, Lilly, Pfizer

CT Employé de CEMKA

ZB et AB Employés de SANOFI

BC Consultations ou interventions : AstraZeneca, Boehringer Ingelheim GmbH, Eli Lilly and Company, Merck Sharp & Dohme Corp., Novartis AG, Novo Nordisk A/S, Sanofi, Takeda Development Centre Europe Ltd.