

Hypoglykämie-Risikopatienten in den USA mit Typ-2-Diabetes, die Basalinsuline (BI) der ersten Generation erhalten, haben ein Jahr nach der Umstellung auf Insulin Glargin 300 E/ml ein geringeres Hypoglykämierisiko gegenüber BI der ersten Generation (DELIVER - Hohes Risiko)

Sean D. Sullivan¹, Nick Freemantle², Arjun A. Menon³, Rishab Gupta⁴, Jasmanda Wu⁵, Charlie Nicholls⁶, Jukka Westerbacka⁷, Timothy S. Bailey⁸

¹University of Washington, Seattle, WA, USA; ²University College London, London, Vereinigtes Königreich; ³Accenture, Bangalore, Indien; ⁴Accenture, Florham Park, NJ, USA; ⁵Sanofi US, Inc., Bridgewater, NJ, USA; ⁶Sanofi, Guildford, Vereinigtes Königreich; ⁷Sanofi, Paris, Frankreich; ⁸AMCR Institute, Escondido, CA, USA

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

Disclosures

Sean D. Sullivan – Forschungsunterstützung: Sanofi. **Nick Freemantle** – Forschungsunterstützung: Akcea Therapeutics, Allergan, AstraZeneca, Ipsen Biopharmaceuticals, Sanofi und Takeda Pharmaceutical; Fachbeirat: Sanofi; Rednervermittlung: Sanofi. **Arjun A. Menon** – Keine finanziellen Beziehungen mit Geschäftsinteressen zu Herstellern und/oder firmeneigenen Organisationen. **Rishab Gupta** – Keine finanziellen Beziehungen mit Geschäftsinteressen zu Herstellern und/oder firmeneigenen Organisationen. **Jasmanda Wu** – Mitarbeiter: Sanofi US. **Charlie Nicholls** – Mitarbeiter: Sanofi. **Jukka Westerbacka** – Mitarbeiter: Sanofi; Aktionär/Anteilseigner: Sanofi. **Timothy S. Bailey** – Forschungsunterstützung: Abbott, Ascensia Diabetes Care, Becton Dickinson, Boehringer Ingelheim, Calibra Medical, Capillary Biomedical, Companion Medical, Dance Biopharm Holdings, Dexcom, Diasome Pharmaceuticals, Eli Lilly, GlySens, Kowa Pharmaceutical Europe, Lexicon Pharmaceuticals, Medtronic, Novo Nordisk, POPS! Diabetes Care, Sanofi, Senseonics, vTv Therapeutics, Xeris Pharmaceuticals und Zealand Pharma; Rednervermittlung: Abbott, MannKind Corporation, Medtronic, Novo Nordisk, Senseonics und Sanofi US; Berater: Capillary Biomedical, Eli Lilly, Medtronic, Novo Nordisk und Sanofi; Fachbeirat: Abbott.

Finanzierung

Diese Studie wurde von Sanofi US, Inc. finanziert. Die Autoren erhielten Unterstützung beim Verfassen/redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung dieses Posters durch Grace Richmond, Phd, und Alexandre Houzelle, Ph.D., von Excerpta Medica, finanziert von Sanofi US, Inc.

- In randomisierten kontrollierten Studien und Real-World-Studien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2D) haben Basalinsulin (BI)-Analoga der zweiten Generation, wie Insulin glargin 300 E/ml (Gla-300) und Insulin degludec, eine vergleichbare Blutzuckereinstellung ermöglicht und gleichzeitig das Risiko von Hypoglykämie-Ereignissen im Vergleich zu den BI-Analoga der ersten Generation reduziert.¹⁻³
- Die langfristigen Vorteile der BI-Analoga der zweiten Generation für Patienten mit hohem Hypoglykämierisiko unter Alltagsbedingungen wurden nicht ausreichend charakterisiert.

Ziel

Vergleich der klinischen Wirksamkeit von Gla-300 gegenüber BI der ersten Generation bei Patienten mit T2D und einem hohen Risiko für Hypoglykämien

Einführung

Studiendesign (Abbildung 1)

- Die Daten wurden retrospektiv aus der Predictive Health Intelligence Environment-Datenbank von EMR gewonnen, die 39 integrierte Liefernetzwerke repräsentiert.

Patientenauswahl

- Es wurden Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit T2D identifiziert (durch ICD-9/ICD-10-Codes⁴), die von einem BI der ersten Generation auf Gla-300 („auf Gla-300 umgestellte Patienten“) oder ein anderes BI der ersten Generation („auf andere BI umgestellte Patienten“) umgestellt wurden und ≥ 1 Kriterium für ein hohes Hypoglykämie-Risiko erfüllten.
- Die Patienten hatten elektronische Krankenakte (EMR), die ≥ 12 Monate in den BL- und FU-Zeiträumen abdeckten.

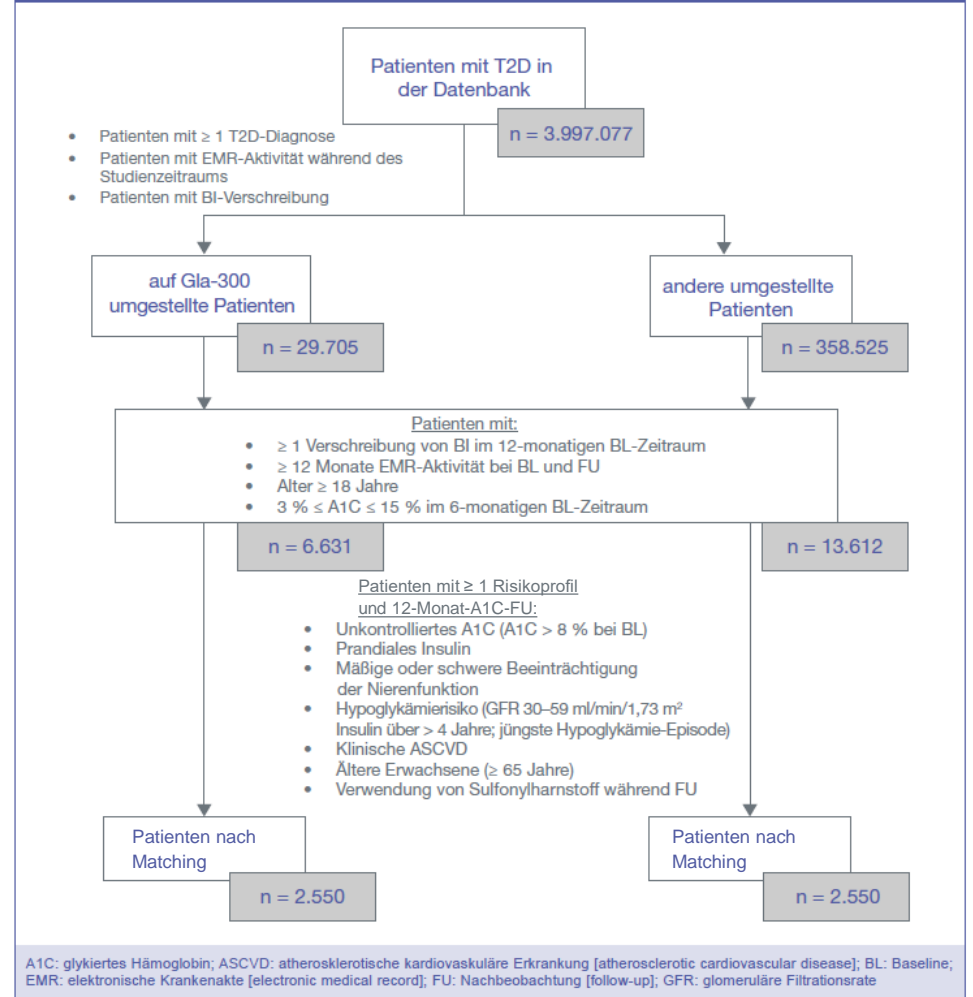
Beurteilung der Ergebnisse

- Die Ergebnisse wurden zwischen auf Gla-300 umgestellten Patienten und auf andere BI umgestellten Patienten in der gesamten Studienpopulation verglichen.
- Die wichtigsten Ergebnisse waren die A1C-Reduktion und das Erreichen der A1C-Zielwerte ($< 7,0\%$; $< 8,0\%$) von BL bis zum 9-12-monatigen FU.
- Die sekundären Ergebnisse waren Inzidenz und Ereignisraten von Hypoglykämie (identifiziert durch ICD-9/ICD-10-Codes und/oder Plasmaglukosespiegel ≤ 70 mg/dl und solche, die mit Notaufnahmen / Krankenhauseinweisungen assoziiert sind) bei 12-monatiger FU.

Statistische Analyse

- Die A1C-Reduktion wurde mit Hilfe von t-Tests berechnet, und das Erreichen der A1C-Zielwerte wurde mit Hilfe des exakten Fisher-Tests verglichen.
- Die Inzidenz von Hypoglykämie wurde unter Verwendung logistischer Regression und bereinigter Odds Ratio berechnet, und die Hypoglykämie-Ereignisraten wurden durch ein generalisiertes lineares Modell und bereinigte Mittelwerte und LS-Mittelwertdifferenzen (LSM) berechnet.

Abbildung 1: Studiendesign



Ergebnisse

Propensity-Score-Matching und Untergruppen

- Auf Gla-300 umgestellte Patienten und andere umgestellte Patienten wurden auf Grundlage der demographischen und klinischen Merkmale zur BL mit Propensity-Score-Matching (1:1) bewertet (**Tabelle 1**).
- Die BL-Merkmale der auf Gla-300 umgestellten Patienten (n = 2.550) und auf andere BI umgestellten Patienten (n = 2.550) werden in **Tabelle 1** aufgeführt. Nach dem Propensity-Score-Matching waren alle BL-Merkmale in beiden Gruppen ähnlich.

Tabelle 1: Baseline-Patientenmerkmale nach Propensity-Score-Matching

Merkmale	Auf Gla-300 umgestellte Patienten (n = 2.550)	Andere umgestellte Patienten (n = 2.550)	p-Wert*	SMD
Alter, Jahre, Mittelwert (SD)	60,66 (11,86)	60,47 (11,94)	0,57	0,02
Altersgruppe, Jahre, n (%)				
18–34	61 (2,39)	62 (2,43)		< 0,01
35–44	175 (6,86)	185 (7,25)		0,02
45–54	486 (19,06)	470 (18,43)	0,59	0,02
55–64	805 (31,57)	843 (33,06)		0,03
≥ 65	1.023 (40,12)	990 (38,82)		0,03
Geschlecht, n (%)				
Männlich	1.218 (47,76)	1213 (47,57)	0,89	< 0,01
Weiblich	1.332 (52,24)	1.337 (52,43)		< 0,01
AC1, %, Mittelwert (SD)	9,05 (1,87)	9,09 (1,93)	0,40	0,02
BMI (kg/m ²), Mittelwert (SD)*	35,16 (7,44)	34,97 (7,45)	0,36	0,03
Hypoglykämie-Ereignisse (6 Monate BL)				
Patienten mit Hypoglykämie-Ereignissen, n (%)	455 (17,84)	442 (17,33)	0,66	0,01
Hypoglykämie-Ereignisse, Ereignisse/PPPY (SD)	0,35 (1,03)	0,34 (1,01)	0,73	0,01
Hypoglykämie-Ereignisse (12 Monate BL)				
Patienten mit Hypoglykämie-Ereignissen, n (%)	631 (24,75)	609 (23,88)	0,49	0,02
Hypoglykämie-Ereignisse, Ereignisse/PPPY (SD)	0,58 (1,57)	0,56 (1,61)	0,56	0,02
BI nach 6 Monaten BL (%)				
Gla-100	71,73	71,61	0,95	< 0,01
Insulin detemir	26,71	26,94	0,87	< 0,01
Insulin degludec	1,57	1,45	0,82	< 0,01

*p Wert berechnet mit exaktem Fisher-Test

*auf Gla-300 umgestellte Patienten: n = 2.502; andere umgestellte Patienten: n = 2.496

BMI: Body Mass Index; Gla-100: Insulin glargin 100 E/ml; PPPY: pro Person pro Jahr [per person per year];

SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte mittlere Differenz [standardized mean difference]

Ergebnisse

Propensity-Score-Matching und Untergruppen

- Untergruppen wurden gemäß ICD-9/ICD-10-Kriterien für hohes Hypoglykämie-Risiko definiert. Patienten mit mehreren Kriterien für ein hohes Hypoglykämierisiko wurden in sich überschneidende Untergruppen aufgenommen (**Tabelle 2**).

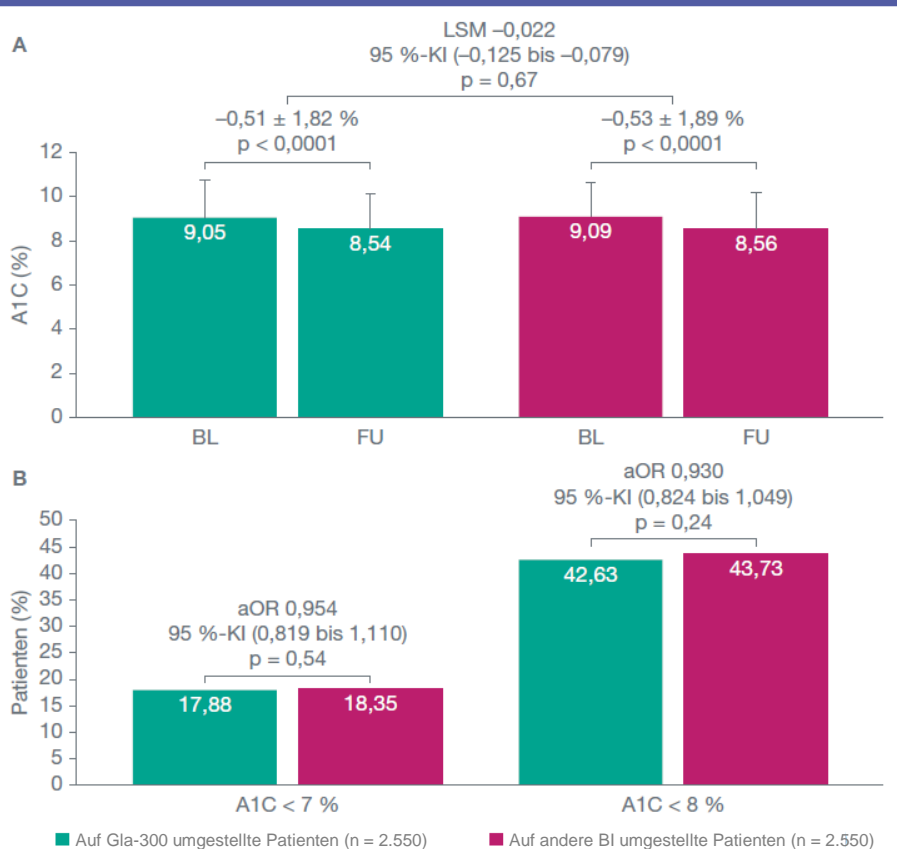
Tabelle 2: Überschneidungen der Patientengruppen

Überschneidungen der Patientengruppen	Anzahl der Patienten, die Gla-300 erhielten						
	Gruppe						
	1	2	3	4	5	6	7
Gruppe 1: unkontrollierter A1C (n = 1.770)		944	554	973	608	627	426
Gruppe 2: Prandiales Insulin (n = 1.344)			479	828	521	514	179
Gruppe 3: mäßige bis schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (n = 861)				726	404	505	190
Gruppe 4: Hypoglykämie-Risiko (n = 1.464)					583	685	317
Gruppe 5: ASCVD (n = 908)						483	183
Gruppe 6: ältere Erwachsene (n = 1.023)							259
Gruppe 7: Verwendung von Sulfonylhamstoff (n = 615)							

Ergebnisse

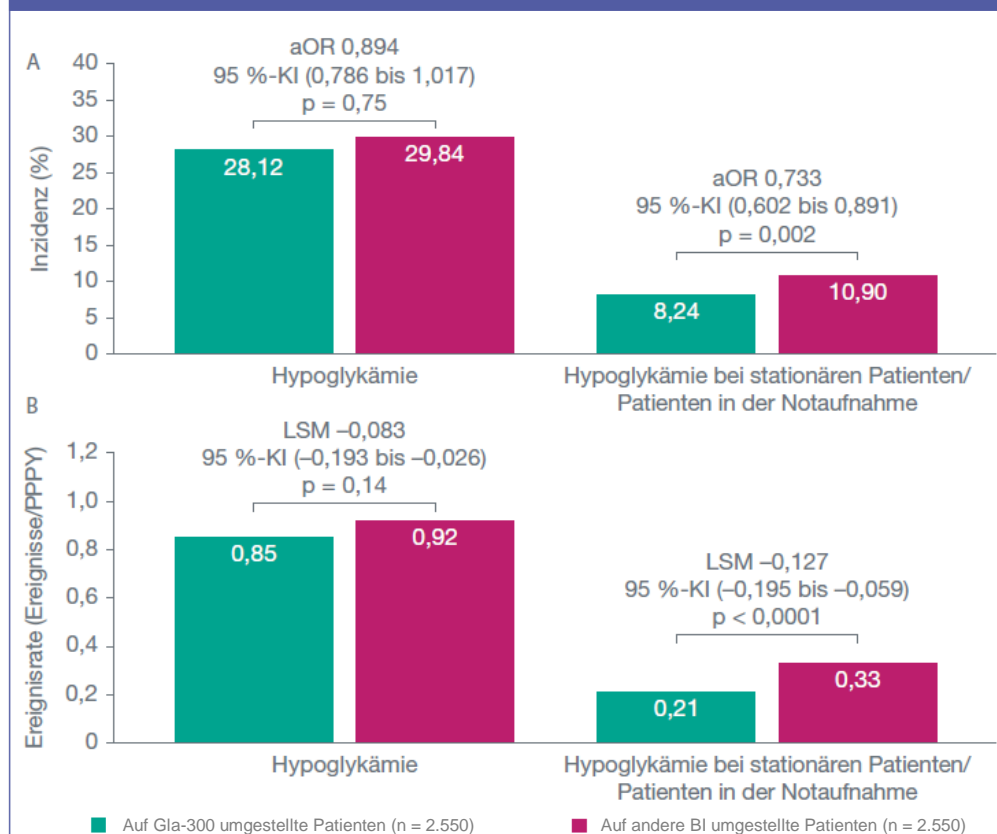
- Die Ergebnisse der A1C-Reduktion und der Zielwerterreichung sind in **Abbildung 2A** bzw. **2B** dargestellt.
- Inzidenz und Ereignisraten von Hypoglykämie sind in **Abbildung 3A** bzw. **3B** dargestellt.

Abbildung 2: A1C-Senkung (A) und A1C-Zielerreichung (B) waren zwischen auf Gla-300 umgestellten Patienten und auf andere BI umgestellte Patienten vergleichbar



KI: Konfidenzintervall

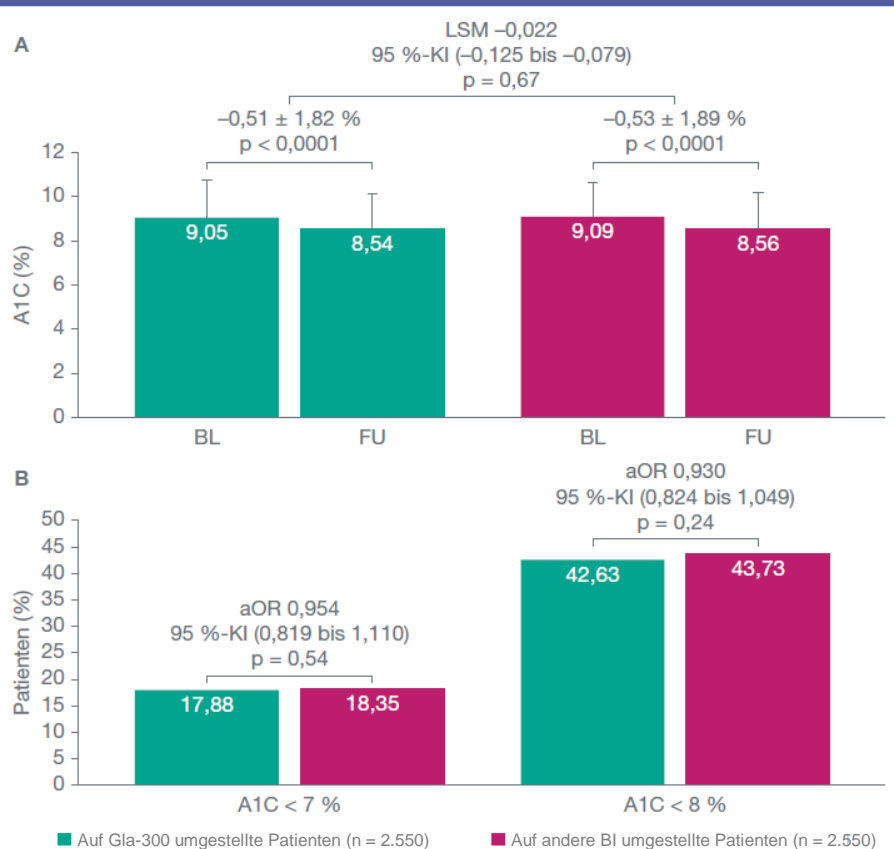
Abbildung 3: Hypoglykämie-Inzidenz (A) und Ereignisraten (B) (alle und bei stationären Patienten/Patienten in der Notaufnahme) waren bei auf Gla-300 umgestellten Patienten im Vergleich zu auf andere BI umgestellten Patienten signifikant niedriger



Ergebnisse

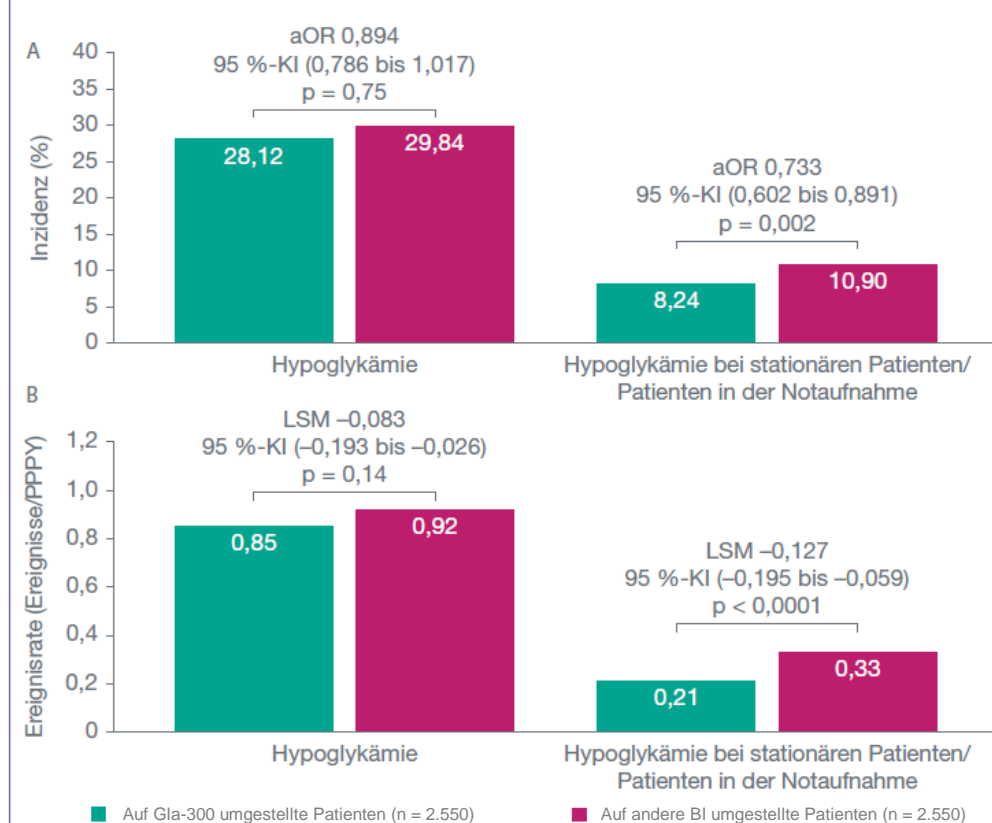
- Die Ergebnisse der A1C-Reduktion und der Zielwerterreichung sind in **Abbildung 2A** bzw. **2B** dargestellt.
- Inzidenz und Ereignisraten von Hypoglykämie sind in **Abbildung 3A** bzw. **3B** dargestellt.

Abbildung 2: A1C-Senkung (A) und A1C-Zielerreichung (B) waren zwischen auf Gla-300 umgestellten Patienten und auf andere BI umgestellte Patienten vergleichbar



KI: Konfidenzintervall

Abbildung 3: Bei auf Gla-300 umgestellten Patienten im Vergleich zu auf andere BI umgestellte Patienten war die Hypoglykämie-Inzidenz (A) niedriger und die Ereignisrate (B) (bei stationären Patienten/Patienten in der Notaufnahme) signifikant niedriger



Ergebnisse

- Die Ergebnisse von A1C und Hypoglykämie innerhalb der Untergruppen sind in **Tabelle 3** dargestellt.

Schlussfolgerung

Ein Jahr nach der Umstellung auf Gla 300 vs. Umstellung auf andere BI zeigte sich bei Patienten mit T2D und erhöhtem Risiko für Hypoglykämien eine vergleichbare A1C-Senkung und -Zielerreichung bei gleichzeitig geringerem Risiko für Hypoglykämien und signifikant geringerem Risiko für Notaufnahme-/Krankenhausbedingte Hypoglykämien in den meisten Untergruppen.

Tabelle 3: A1C-Ergebnisse waren vergleichbar, aber Inzidenz und Ereignisraten von Hypoglykämie unterschieden sich zwischen Untergruppen

Beschreibung der Untergruppe	Hypoglykämie bei der 12-monatigen Nachbeobachtung (FU) auf Gla-300 umgestellte Patienten im Vergleich zu anderen umgestellten Patienten				
	A1C-Reduktion, % (p-Wert)	Hypoglykämie-Inzidenz, % (p-Wert)	Hypoglykämie-Ereignisrate, Ereignisse/PPPY (p-Wert)	Hypoglykämie-Inzidenz bei stationären Patienten/ Patienten in der Notaufnahme, % (p-Wert)	Hypoglykämie-Ereignisrate bei stationären Patienten/ Patienten in der Notaufnahme, Ereignisse/PPPY (p-Wert)
Gesamtpopulation mit hohem Risiko	0,51 ggü. 0,53 (0,670)	28,12 ggü. 29,84 (0,089)	0,84 ggü. 0,93 (0,136)	8,24 ggü. 10,90 (0,002)	0,21 ggü. 0,33 (< 0,001)
A1C unkontrolliert (n = 1.770)	0,88 ggü. 0,91 (0,990)	28,81 ggü. 29,03 (0,923)	0,89 ggü. 0,95 (0,393)	8,14 ggü. 10,92 (0,008)	0,21 ggü. 0,36 (0,001)
Prandiales Insulin (n = 1.344)	0,44 ggü. 0,53 (0,270)	30,43 ggü. 34,52 (0,053)	0,79 ggü. 0,93 (0,110)	10,57 ggü. 13,81 (0,029)	0,24 ggü. 0,42 (0,002)
Mäßige oder schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (n = 861) ^a	0,53 ggü. 0,55 (0,780)	33,33 ggü. 39,69 (0,006)	0,98 ggü. 1,29 (0,006)	13,47 ggü. 16,69 (0,079)	0,34 ggü. 0,53 (0,022)
Hypoglykämierisiko (n = 1.464) ^a	0,42 ggü. 0,43 (0,810)	34,70 ggü. 38,53 (0,038)	1,14 ggü. 1,22 (0,338)	10,66 ggü. 14,85 (0,004)	0,27 ggü. 0,44 (0,004)
ASCVD (n = 908) ^b	0,56 ggü. 0,38 (0,320)	36,89 ggü. 38,74 (0,405)	1,08 ggü. 1,27 (0,067)	14,32 ggü. 16,78 (0,116)	0,37 ggü. 0,51 (0,036)
Ältere Erwachsene (n = 1.023) ^c	0,46 ggü. 0,45 (0,950)	28,54 ggü. 32,73 (0,038)	0,82 ggü. 1,00 (0,037)	9,58 ggü. 12,22 (0,098)	0,25 ggü. 0,41 (0,009)
Verwendung von Sulfonylharnstoff (n = 615) ^d	0,33 ggü. 0,52 (0,080)	25,04 ggü. 24,57 (0,876)	0,77 ggü. 0,89 (0,158)	5,53 ggü. 8,92 (0,017)	0,06 ggü. 0,22 (0,001)

Die Ergebnisse des A1C in der Vereinigung aller Untergruppen und die Vergleiche der einzelnen Untergruppen waren ähnlich.

^a Unterschied bei der DPP-4-Anwendung bei BL

^b Unterschied bei A1C bei BL

^c Unterschied beim verschriebenen BI bei BL

^d Unterschied bei der Anwendung von Metformin, Hypoglykämie-Ereignisse 6 Monate nach BL, Inzidenz ambulanter endokriner Erkrankungen und Nutzung von Gesundheitsressourcen bei BL

DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4