

**2-year efficacy and safety of linagliptin  
compared with  
glimepiride in patients with type 2 diabetes  
inadequately  
controlled on metformin: a randomised,  
double-blind,  
non-inferiority trial**

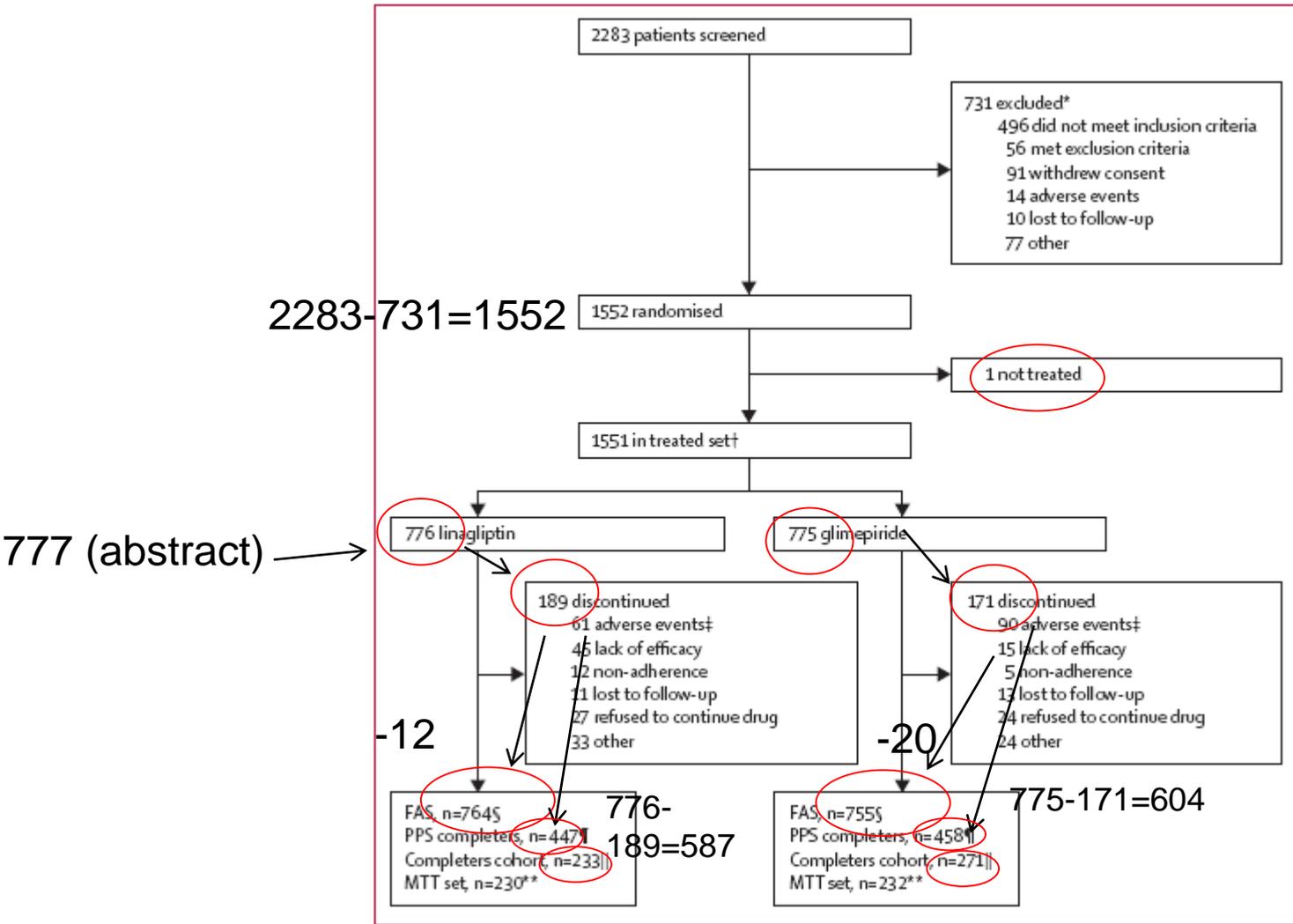
Gallwitz B. et al ,Lancet, 2012,  
380, 475-483

<https://www-sciencedirect-com.budistant.univ-nantes.fr/science/article/pii/S0140673612606916>

- 1) **Citer les points forts de cette étude au niveau méthodologique**
- 2) **Quelle est la question posée par cet essai ?**
- 3) La question est elle pertinente ?
- 4) Un essai de non infériorité est il adapté à la question posée par cet essai
- 5) **Quelle est la plus grande perte d'efficacité (critère principal) consentie entre metformine + gliptine vs metformine + glimepiride**
- 6) Cette perte d'activité consentie pour établir la non infériorité est elle conforme au seuil habituellement utilisé ?
- 7) **Quelle est la perte d'activité « maximale » observée dans cet essai**
- 8) **Quelles sont les principales conclusions de cette étude**
- 9) Les résultats sont ils cohérents avec les données de la littérature

1) Citer les points forts de cette étude au niveau méthodologique

- prospectif
- comparatif (groupes parallèles)
- randomisation stratifiée : Pourquoi ?
  - HbA1c < ou > 8.5 %
  - monothérapie metformine ou metformine + autres mdts initiale
- double aveugle
- éthique : ok
- durée de l'étude (2 ans)
- **Le critère principal**: HbA1c suivi habituel diabète 2 (mais critère bio, critère intermédiaire)
  - différence de la ↓ HbA1c entre les groupes (↓ HbA1c sous linagliptine – ↓ HbA1c sous glimepiride)
  - calcul du nombre de sujet
  - conclusion sur ce critère
- essai de non infériorité
- **choix du comparateur** : sulfamide = référence par voie orale en association avec metformine si échec metformine « à l'époque »
  - metformine + sulfamide versus metformine + gliptine
  - glimepiride : 1 prise par jour comme linagliptine



« Discontinued » ++ ( ≈20%) mais suivi 2 ans

FAS « Full analysis set (FAS) included randomised patients who received at least one dose of treatment, had a baseline glycated haemoglobin A1c (HbA1c) measurement, and had at least one on-treatment HbA1c measurement” = (LOCF=last observation carried forward = report de la dernière observation

→ “Demographic and clinical characteristics were well balanced between treatment groups (table 1)”

	Linagliptin (n=776)	Glimepiride (n=775)
Age (years)	59.8 (9.4)	59.8 (9.4)
<65 years	525 (68%)	520 (67%)
≥65 years	251 (32%)	255 (33%)
Sex		
Male	462 (60%)	471 (61%)
Female	314 (40%)	304 (39%)
Ethnic origin		
White	660 (85%)	659 (85%)
Asian	94 (12%)	96 (12%)
Black or African American	20 (3%)	18 (2%)
Other	2 (<1%)	2 (<1%)
Bodyweight (kg)	86.1 (17.6)	86.8 (16.7)
Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	30.2 (4.8)	30.3 (4.6)
Type 2 diabetes duration*		
≤1 year	50 (7%)	58 (8%)
>1 year and ≤5 years	316 (41%)	291 (39%)
>5 years	398 (52%)	406 (54%)

Mais test stat

	Linagliptin	Glimepiride	Difference (linagliptin-glimepiride)		
			Adjusted* mean (SE, %)	CI	p value
<b>HbA<sub>1c</sub> in full analysis set (LOCF)</b>					
n	764	755	..	..	..
Mean at baseline (SE, %)	7.69% (0.03)	7.69% (0.03)	..	..	..
Change from baseline					
Mean (SE, %)	-0.21% (0.03)	-0.41% (0.03)	..	..	..
Adjusted* mean (SE, %)	-0.16% (0.03)	-0.36% (0.03)	0.20% (0.05)	0.09-0.30†	0.0004‡

# Non infériorité

- **Per protocole :**

*Si les patients ayant arrêté le traitement de référence pour manque d'efficacité ou pour effet indésirable sont conservés dans l'analyse, l'efficacité du traitement de référence va tendre vers celle du nouveau traitement*

***Mais comparabilité des groupes induite par la randomisation ?  
perte de puissance ?***

⇒ *Per protocole à privilégier mais* Les deux populations d'analyse (« ITT » et PP), doivent ainsi être décrites et analysées.

2) Quelle est la question posée par cet essai ?

est-ce que linagliptine + metformine , donné dans les conditions optimales ( **per protocole**), n'est pas trop inférieur ou différent par rapport à la référence metformine + glimepiride lui aussi donné dans des conditions optimales ?

3) La question est elle pertinente ?

linagliptine : nouvelle molécule , « nouvelle » classe gliptines

Alternative per os à metformine + sulfamide ?

⇒ Élément pour nouvelles recommandations ?  
(recommandation HAS 2013)

4) Un essai de non infériorité est il adapté à la question posée par cet essai ?

Gliptine : ↓ HbA1c 0.6 à 0.9 %

Sulfamide : ↓ HbA1c 1 à 1.5 %

Gliptine + metformine plus efficace que metformine + sulfamide peu probable ⇒ non infériorité

- EI fréquents sulfamide : hypoglycémie, poids

⇒ Suivi EI +++ dans essai non infériorité car un nouveau traitement non inférieure n'aura un intérêt que s'il a un avantage par rapport au traitement de référence

5) Quelle est la plus grande perte d'efficacité (critère principal) consentie entre metformine + gliptine vs metformine + glimepiride ?

0.35 %

**Statistical analysis**

SAS version 9.2 was used for all analyses. On the assumption of an SD of change in HbA<sub>1c</sub> from baseline of 1.3%, a sample size of 707 participants per treatment group was needed for 90% power to show non-inferiority through a 97.5% CI for treatment difference in the adjusted mean change from baseline to endpoint of less than 0.35% HbA<sub>1c</sub> at the level of  $\alpha=0.0125$  (one-sided).

6) Cette perte d'activité consentie pour établir la non infériorité est elle conforme au seuil habituellement utilisé ? 0.4%

(une différence de ↓ HbA1c <à 0.4% n'est pas cliniquement significative)

7) Quelle est la perte d'activité « maximale » observée dans cet essai? 0,30  
 analyse par la méthode des intervalles de confiance

	Linagliptin	Glimepiride	Difference (linagliptin-glimepiride)		
			Adjusted* mean (SE, %)	CI	p value
<b>HbA<sub>1c</sub> in full analysis set (LOCF)</b>					
n	764	755	..	..	..
Mean at baseline (SE, %)	7.69% (0.03)	7.69% (0.03)	..	..	..
Change from baseline					
Mean (SE, %)	-0.21% (0.03)	-0.41% (0.03)	..	..	..
Adjusted* mean (SE, %)	-0.16% (0.03)	-0.36% (0.03)	0.20% (0.05)	0.09-0.30†	0.0004‡

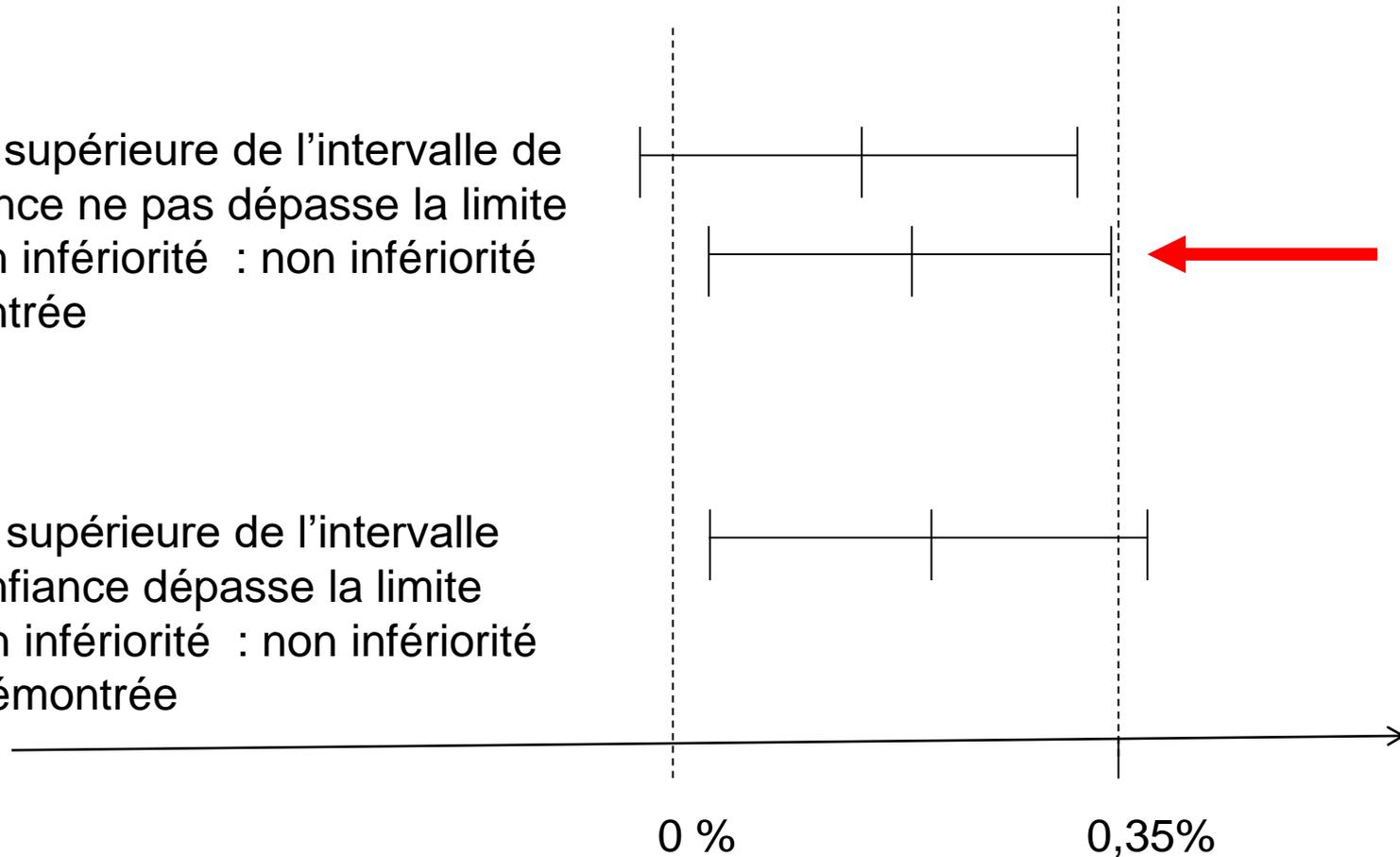
Borne supérieure de l'IC à 97.5% de la différence observée entre les 2 traitements < seuil fixé (0.35%) ⇒ non infériorité

HbA <sub>1c</sub> in PPS completers (OC)						
n	477	458	..	..	..	
Mean at baseline (SE, %)	7.43% (0.04)	7.53% (0.04)	..	..	..	
Change from baseline						
Mean (SE, %)	-0.37% (0.04)	-0.61% (0.04)	..	..	..	
Adjusted* mean (SE, %)	-0.35% (0.04)	-0.53% (0.04)	0.17% (0.05)	0.07-0.28†	0.0001‡	

HbA <sub>1c</sub> in the completers cohort						
n	233	271	..	..	..	
Mean at baseline (SE, %)	7.17% (0.04)	7.31% (0.04)	..	..	..	
Change from baseline						
Adjusted* mean (SE, %)	-0.56% (0.03)	-0.63% (0.03)	0.08% (0.04)	0.00-0.15§	0.0468¶	

Borne supérieure de l'intervalle de confiance ne pas dépasse la limite de non infériorité : non infériorité démontrée

Borne supérieure de l'intervalle de confiance dépasse la limite de non infériorité : non infériorité non démontrée



Différence dans la baisse HbA1C  
(linagliptine – glimepiride)

8) Quelles sont les principales conclusions de cette étude?

- **Non infériorité : metformine + linagliptine pas nettement moins efficace ( sur HbA1c) que metformine + glimepiride**
- Moins hypoglycémie sous linagliptine (7% vs 36%)
- Poids ↑ sous glimepiride et ↓ linagliptine (!)
- Moins événement cardiovasculaire ( pas de conclusion sur prévention cardiovasculaire et gliptines vs sulfamide : pas objet de l'étude)

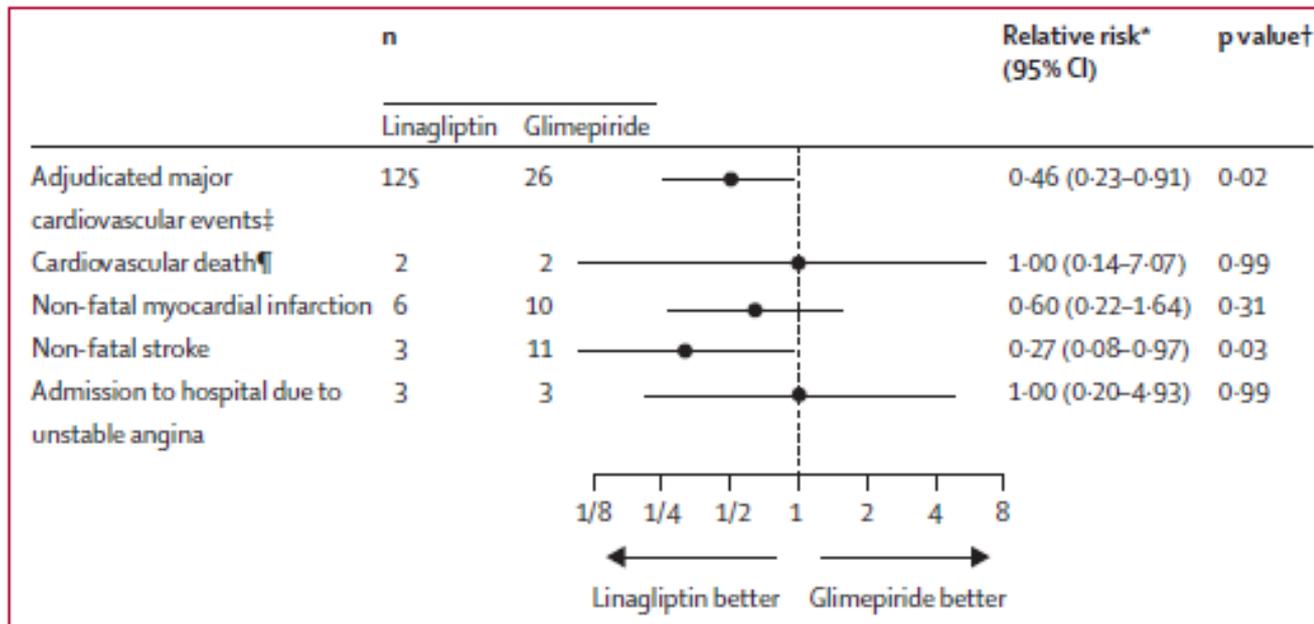


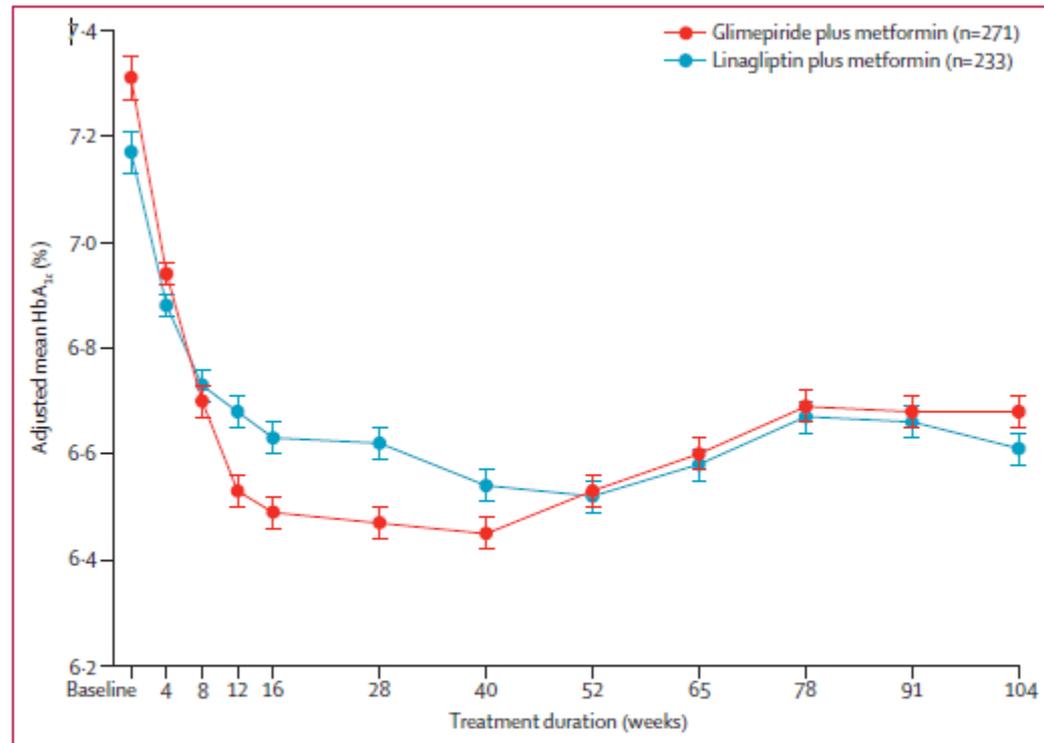
Figure 3: Relative risk of cardiovascular events, independently adjudicated by a clinical event committee in

$$\text{Risque relatif} = (12/776) / (26/775) = 0.46 < 1$$

IC n'inclut pas 1

⇒ Différence significative

- Pas de différence sur la durabilité de la ↓ HbA1c à 2 ans



**Figure 2: Timecourse of adjusted\* mean HbA<sub>1c</sub> values over 2 years in the completers cohort†**  
Error bars show SE. HbA<sub>1c</sub>=glycated haemoglobin A<sub>1c</sub>. \*Model includes treatment, baseline HbA<sub>1c</sub>, and number of previous oral antidiabetic drugs. †Completers cohort equivalent to per-protocol set completers cohort used in previous comparative study of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor versus a sulphonylurea.<sup>11</sup>

9) Le résultat est il cohérent avec les données de la littérature (cohérence externe)

⇒ Résultats attendus

- Moins hypoglycémie
- Gliptine non infériorité (mais ↓ HbA1c sulfamide > gliptine)

	Linagliptin	Glimepiride	Difference (linagliptin–glimepiride)		
			Adjusted* mean (SE, %)	CI	p value
<b>HbA<sub>1c</sub> in full analysis set (LOCF)</b>					
n	764	755	..	..	..
Mean at baseline (SE, %)	7.69% (0.03)	7.69% (0.03)	..	..	..
Change from baseline					
Mean (SE, %)	-0.21% (0.03)	-0.41% (0.03)	..	..	..
Adjusted* mean (SE, %)	-0.16% (0.03)	-0.36% (0.03)	0.20% (0.05)	0.09–0.30†	0.0004‡

## Essai de non infériorité → Vérifier efficacité du traitement de référence (comparaison aux études antérieures)

adherence rates. The percentage of patients receiving rescue treatment (roughly 22–25%) did not differ significantly between study groups. Previous studies of the same length comparing a DPP-4 inhibitor with a sulphonylurea reported failure to attain glycaemic control in about 52% of patients<sup>11</sup> and use of rescue treatment in 13–14%,<sup>17</sup> although the criteria for failure and rescue were defined slightly differently between studies.

⇒ Résultats moins attendus

↓ poids linagliptine

Moins événement cardiovasculaire pour la linagliptine

pas de conclusion sur poids et prévention cardiovasculaire par linagliptine : pas objet de l'étude

- Flow chart, FAS : «  $\approx$  classique »
- Peu de données interactions médicamenteuses (hypoglycémie)
- Critère principal biologique
- Comparaison études antérieures d'efficacité sulfamide + metformine

⇒ Avantage linagliptine (sponsor BI) ?

Non infériorité + moins hypoglycémie + poids

