

CREMA

Mélissa Vetsch
Août 2012

Situation clinique

- Patient nigérian de 48 ans en BSH avec AF + pour diabète de type II
- Mise en évidence HbA1c à 8.8%
- Introduction Metformine à 500mg 2x/j
- Augmentation à 850mg 2x/j
- Baisse de l'HbA1c à 8.2% après un an

Question clinique

Quel anti-diabétique oral rajouter chez les diabétiques de type 2 dont la glycémie est mal contrôlée sous Metformine?

Epidémiologie

- Le diabète de type II affecte 347 millions dans le monde en 2008, presque 10% des adultes

Recommandations

- L'ADA recommande de viser une HbA1c <7% (HGT à jeun entre 4 et 7mmol/L)
- CAVE: une baisse trop agressive de la glycémie (HbA1c cible <6%) augmente le risque d'hypoglycémie ainsi que la mortalité cardio-vasculaire

Etude ACCORD, N Eng J Med. 2008; 358(24):2545-59

Recommandations

- Adaptation du mode de vie
- La Metformine est l'ADO de première ligne: dose à augmenter progressivement pour atteindre la dose maximum tolérée en l'espace d'un à deux mois (environ 2g/j en 2-3 prises)

Recommandations

- Lorsque la monothérapie ne suffit pas, il n'existe actuellement pas de consensus clair quant au choix des ADO de seconde ligne.
Glinides, glitazones, sulfunolyurées, gliptines?

Recommandations

La Metformine et les sulfonylurées constituent généralement le traitement combiné de base chez la plupart des patients suisses.

Outils de recherche

- Pubmed
- Mots-clés:
-Type 2 Diabetes
-Metformin

Articles

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



Baptist Gallwitz, Julio Rosenstock, Thomas Rauch, Sudipta Bhattacharya, Sanjay Patel, Maximilian von Eynatten, Klaus A Dugi, Hans-Juergen Woerle

Summary

Background Addition of a sulphonylurea to metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes, but is associated with hypoglycaemia and weight gain. We aimed to compare a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (linagliptin) against a commonly used sulphonylurea (glimepiride).

Methods In this 2-year, parallel-group, non-inferiority double-blind trial, outpatients with type 2 diabetes and glycated haemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) 6.5–10.0% on stable metformin alone or with one additional oral antidiabetic drug (washed

Published Online
June 28, 2012
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)6091-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)6091-6)

See Online/Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)6091-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)6091-6)

Article

- Paru dans le Lancet en juin 2012
- But: Evaluer l'efficacité et la sécurité à long terme (2 ans) de l'adjonction à la Metformine soit de la Linagliptine (Trajenta®) soit du Glimépiride (Amaryl®)

Rappel

- La Linagliptine (Trajenta®) est un inhibiteur de la DPP-4, dont l'autorisation de mise sur le marché a été délivrée par swissmedic en mars 2012
- Bloque la dégradation des incrétines (GLP-1 et GIP), lesquelles stimulent la sécrétion d'insuline et inhibe la libération du glucagon.

Méthode

- Etude de non-infériorité, prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle
- Patients sélectionnés dans 209 hôpitaux (médecine générale et spécialités) répartis dans 16 pays
- Run-in period de 2 semaines, étude d'une durée de 104 semaines, 1 semaine de follow-up

Méthode

- Critères d'inclusion:
Age: 18-80 ans, diabète type 2, sous Metformine (seule ou avec autre ADO), HbA1c entre 6.5 et 10% (ou 6 et 9%), BMI ≤40
- Critères d'exclusion:
Evènement cardio-vasculaire au cours des 6 derniers mois, insuf. hépatique, prise de glitazone, insuline, analogue GLP-1 ou au cours des 3 derniers mois

	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 ²)	30.2 (4.9)	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%)
HbA _{1c} * (%)	7.7 (0.9)	7.7 (0.9)
HbA _{1c} <7%	173 (23%)	162 (21%)
HbA _{1c} ≥7% and <8%	318 (42%)	346 (46%)
HbA _{1c} ≥8% and <9%	203 (27%)	175 (23%)
HbA _{1c} ≥9%	70 (9%)	72 (10%)
FPG* (mmol/L)	9.1 (2.4)	9.2 (2.3)
Use of OAD at screening*		
Monotherapy	535 (70%)	534 (71%)
Dual therapy	228 (30%)	220 (29%)
Triple therapy	1 (<1%)	1 (<1%)
Metformin dose*		
<1500 mg	58 (8%)	44 (6%)
≥1500 mg	706 (92%)	711 (94%)

Data are n (%) or mean (SD). HbA_{1c}—glycated haemoglobin A_{1c}; FPG—fasting plasma glucose; OAD—oral antidiabetic drug. *Full analysis set (linagliptin, n=764; glimepiride, n=755).

Table 1. Demographic and baseline clinical characteristics in the treated set of patients

Méthode-suite

- Traitement de secours: pioglitazone (Actos®) si HGT à jeun > 13.3mmol/L ou HbA1c >8.5% entre les semaines 28 et 104.
- Si ces objectifs glycémiques ne sont pas atteints malgré le traitement de secours, les patients sont exclus de l'étude.

Méthode-suite

- Endpoint primaire: changements de l'HbA1c au cours des 104 semaines
- Endpoints secondaires: apparition d'épisodes d'hypoglycémie et modification du poids au cours des 104 semaines

Autres endpoints: modification du bilan lipidique, changement de la résistance à l'insuline (plasma proinsulin/insulin ratio), modifications des glycémies pré et post prandiales

Méthode-suite

- Comité indépendant répertorie les événements cardio-vasculaires survenus au cours de l'étude.

Méthode-suite

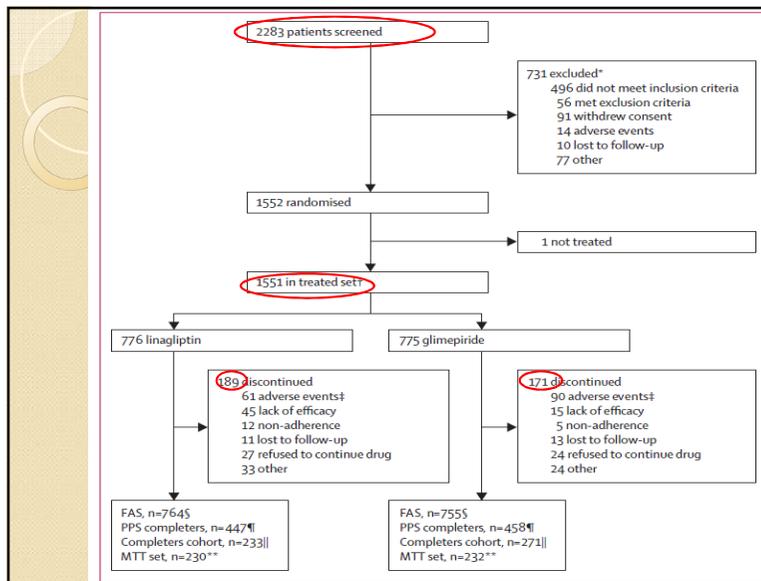
- Etude sponsorisée par Boehringer Ingelheim -> impliqué dans le design de l'étude, la collecte et l'analyse des données.

Méthode-suite

- 707 participants par groupe de traitement sont nécessaires pour obtenir une puissance de 90% afin de démontrer une non-infériorité avec un CI de 97.5%.

Résultats

- Sur les 1551 patients ayant reçu le traitement, 1191 (77%) ont été suivis sur les 2 ans prévus
- Raisons interruption: effets secondaires, manque d'efficacité du traitement
- Au moins 93% des patients étaient compliants au traitement
- Médiane d'exposition: 729 jours dans les 2 groupes



Résultats: End-point primaire

- Après 2 ans de traitement, on constate que la Linagliptin n'est pas inférieure au Glimépirid dans la réduction de l'HbA1c.

Résultats: End-point primaire

- In Full Analysis Set (FAS):
Réduction de **-0.16%** avec Linagliptin et de **-0.36%** avec Glimépirid à la semaine 104.
- >La différence entre les 2 groupes est de **0.20%** et remplit les critères de non-infériorité (différence < 0.35%) (CI 97.5% 0.09-0.3)

	Linagliptin	Glimépirid	Difference (linagliptin-glimépirid)		
			Adjusted mean (SE, %)	CI	pvalue
HbA_{1c} in full analysis set (LOCF)					
n	764	755	--	--	--
Mean at baseline (SE, %)	7.69% (0.01)	7.69% (0.02)	--	--	--
Change from baseline					
Mean (SE, %)	-0.21% (0.01)	-0.41% (0.02)			
Adjusted* mean (SE, %)	-0.16% (0.02)	-0.36% (0.01)	0.20% (0.02)	0.09-0.30†	0.0004‡
HbA_{1c} 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_{1c} 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% (0.02)	-0.63% (0.02)	0.08% (0.04)	0.00-0.15‡	0.0469‡

HbA_{1c}=glycated haemoglobin; A_{1c}-LOCF=last observation carried forward; PPS=per-protocol set; OC=observed cases.
*Model includes treatment, baseline HbA_{1c}, and number of previous oral antidiabetic drugs; 197.5% CI; tp<0.0125, one-sided; ‡95% CI; †p<0.05, two-sided.

Table 2: Change in HbA_{1c} from baseline to week 104

Résultats-FAS

- Une HbA_{1c} <7% est atteinte chez 30% des patients sous Linagliptin et 35% des patients sous Glimépirid.
- On constate une réduction de ≥0.5% de l'HbA_{1c} chez 26% des patients sous Linagliptin et 34% des patients sous Glimépirid

Résultats: End-point secondaires

- L'incidence des hypoglycémies est 4.8 fois plus faible avec la Linagliptin (7% contre 36% avec le Glimépirid)
- 1 épisode d'hypoglycémie sévère avec la Linagliptin contre 12 avec le Glimépirid
- Perte de poids de 1.4kg avec la Linagliptin
- Gain de 1.3kg avec le Glimépirid

Effets indésirables

- Incidence des effets indésirables plus faible avec la Linagliptin qu'avec le Glimépirid
- La majorité des effets indésirables était d'intensité légère à modérée dans les 2 groupes
- 4 décès dans chaque groupe, non liés à la prise des traitements

	Linagliptin (n=776)	Glimépiride (n=775)
Overall		
Any adverse event	663 (85%)	706 (91%)
Serious adverse events	135 (17%)	162 (21%)
Drug-related adverse events	118 (15%)	300 (39%)
Adverse events leading to discontinuation*	60 (8%)	85 (11%)
Deaths	4 (1%)	4 (1%)
Most common adverse event (>5% in any treatment group), by preferred term		
Hypoglycaemia	58 (7%)	280 (36%)
Nasopharyngitis	124 (16%)	125 (16%)
Back pain	71 (9%)	65 (8%)
Upper respiratory tract infection	62 (8%)	59 (8%)
Diarrhoea	53 (7%)	61 (8%)
Bronchitis	52 (7%)	61 (8%)
Arthralgia	63 (8%)	47 (6%)
Pain in extremity	41 (5%)	30 (4%)
Hypertension	48 (6%)	60 (8%)
Urinary tract infection	50 (6%)	52 (7%)
Headache	50 (6%)	40 (5%)
Dizziness	26 (3%)	48 (6%)
Cough	47 (6%)	38 (5%)
Hyperglycaemia	40 (5%)	41 (5%)
Adverse event of special interest, by system organ class		
Neoplasms	42 (5%)	43 (6%)
Gastrointestinal disorders	215 (28%)	220 (28%)
Pancreatitis	1 (<1%)	0
Skin or subcutaneous tissue disorders	119 (15%)	95 (12%)

Data are n (%). *Recorded on case report forms.

Table 3: Summary of clinical adverse events during 2 years in the treated set of patients

Résultats

- Survenue d'évènements cardio-vasculaires chez 12 des 776 patients (2%) traités par Linagliptin contre 26 des 775 patients (3%) traités par Glimépirid = RR de 0.46 (95% CI 0.23-0.91)
- Principalement attribuable au faible nombre d'AVC chez patient sous Linagliptin = RR 0.27(95% CI 0.08-0.97)

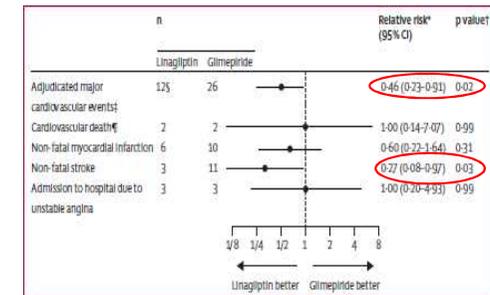


Figure 3: Relative risk of cardiovascular events, independently adjudicated by a clinical event committee in the treated set of patients

Forces et faiblesses

- Randomisée, double aveugle, contrôlée
- Validité interne importante
- Publié dans un journal prestigieux
- Drop out important
- Entièrement financée par une entreprise pharmaceutique
- Sécurité cardiovasculaire: résultats à interpréter avec prudence

Conclusions

- Efficacité similaire sur la baisse de la glycémie
- Diminution du risque d'hypoglycémie, de gain de poids et d'évènement cardio-vasculaire
- Etude CAROLINA en cours pour évaluer spécifiquement l'effet de la Linagliptin versus Glimépirid sur les évènements cardio-vasculaires

Conclusions

- **Linagliptine 4 fois plus chère que le Glimépirid**
- A envisager si:
 - Risques d'hypoglycémies (personnes âgées particulièrement)
 - Empêcher une prise de poids
 - Insuffisance rénale
 - Insulino-résistance sévère