



INAMI

Réunion de consensus - 17 novembre 2016

L'usage rationnel des agonistes du récepteur du GLP-1 en cas de diabète de type 2



RÉSUMÉ DE L'ANALYSE
DE LA LITTÉRATURE

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE
MALADIE-INVALIDITÉ
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**
Comité d'évaluation des pratiques
médicales en matière de médicaments

L'USAGE RATIONNEL DES AGONISTES DU RÉCEPTEUR DU GLP- 1 EN CAS DE DIABÈTE DE TYPE 2

Revue systématique de la
littérature scientifique:
Document de synthèse

Conférence de consensus
17 novembre 2016
Auditoire Lippens (Bibliothèque royale)
Bruxelles

Cette analyse de la littérature a été effectuée par Farmaka asbl et a été suivie par un comité de lecture.

Chercheurs

Béregère Couneson, *PharmD, vzw Farmaka asbl*

Griet Goesaert MD, *vzw Farmaka asbl*

Natasja Mortier MD, *vzw Farmaka asbl*

Comité de lecture

Em. Prof. Dr. Michel Vanhaeverbeek, ULB (Université libre de Bruxelles); Hôpital Vésale, CHU de Charleroi

Dr. Gilles Henrard, ULG (Université de Liège)

Dr. Paul Van Crombrugge, OLV ziekenhuis Aalst

Prof. Dr. Johan Wens, UA (Universiteit Antwerpen)

Secrétariat et informatique

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*

Traduction

vzw Farmaka asbl

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	3
ABRÉVIATIONS	9
1 MÉTHODOLOGIE	13
1.1 INTRODUCTION ET FORMULATION DE LA QUESTION.....	13
1.1.1 <i>Questions du jury</i>	13
1.1.2 <i>Mission du groupe de recherche bibliographique</i>	14
1.1.2.1 Populations.....	14
1.1.2.2 Interventions et comparaisons.....	14
1.1.2.3 Critères de jugement	16
1.1.2.4 Critères d'étude.....	16
1.1.2.5 Guides de pratique clinique.....	17
1.2 STRATÉGIE DE RECHERCHE	18
1.2.1 <i>Principes de recherche systématique</i>	18
1.2.2 <i>Détails concernant la stratégie de recherche</i>	20
1.3 PROCÉDURE DE SÉLECTION.....	20
1.4 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES PREUVES DISPONIBLES	21
1.5 RÉSUMÉ DES RÉSULTATS D'ÉTUDE	24
1.6 RÉFÉRENCES	25
2 RÉFLEXIONS CRITIQUES DU COMITÉ DE LECTURE ET DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE ...	27
2.1 GUIDES DE PRATIQUE	27
2.2 POPULATION	27
2.2.1 <i>Sous-groupe – âge</i>	27
2.2.2 <i>Sous-groupe – poids</i>	28
2.2.3 <i>Sous-groupe – haut risque cardiovasculaire</i>	28
2.2.4 <i>Sous-groupe – insuffisance rénale</i>	28
2.2.5 <i>Sous-groupe – durée du diabète</i>	28
2.3 DURÉE DES ÉTUDES	28
2.4 CRITÈRES DE JUGEMENT	28
2.4.1 <i>Efficacité</i>	28
2.4.2 <i>Sécurité</i>	29
2.4.3 <i>Critères de jugement de sécurité rares</i>	29
2.5 PROBLÈMES MÉTHODOLOGIQUES – QUALITÉ DES ÉTUDES.....	29
2.6 GRADE.....	29
2.7 STATISTIQUEMENT SIGNIFICATIF VERSUS CLINIQUEMENT PERTINENT.....	30
2.8 CERTAINS PROBLÈMES MÉTHODOLOGIQUES EXPLIQUÉS	30
2.8.1 <i>Critère de jugement primaire – critère de jugement secondaire</i>	30
2.8.2 <i>Number needed to treat / Nombre de sujets à traiter</i>	31
2.8.3 <i>Essais de non-infériorité</i>	31
2.8.4 <i>Valeurs manquantes dans un essai de non-infériorité</i>	31
3 GUIDES DE PRATIQUE	33
3.1 INFORMATIONS GÉNÉRALES CONCERNANT LES GUIDES DE PRATIQUE.....	33
3.1.1 <i>Guides de pratique sélectionnés</i>	33

3.1.2	Degrés de recommandation	34
3.1.3	Grille Agree II	36
3.1.4	Populations incluses – interventions – critères de jugement principaux – équipe de développement – public cible	37
3.2	OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES MÉTABOLIQUES	38
3.2.1	Contrôle glycémique	38
3.2.2	Poids corporel	39
3.2.3	Dyslipidémie	40
3.2.4	Pression artérielle	40
3.3	AGONISTES DU RÉCEPTEUR DU GLP-1	41
3.3.1	Quel est le rôle des agonistes du récepteur du GLP-1?	41
3.3.2	Quelles sont les combinaisons rationnelles avec d'autres antidiabétiques?	45
3.3.3	Comment suivre un traitement par agonistes du récepteur du GLP-1 ?	46
3.3.4	Groupes spécifiques - insuffisance rénale	46
3.3.5	Groupes spécifiques - autres	46
4	ALBIGLUTIDE – RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.....	47
4.1	MONOTHÉRAPIE.....	47
4.1.1	Albiglutide versus placebo.....	47
4.2	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC LA METFORMINE.....	49
4.2.1	Albiglutide + metformine versus placebo + metformine	49
4.2.2	Albiglutide + metformine versus glimépiride + metformine	51
4.2.3	Albiglutide + metformine versus sitagliptine + metformine	53
4.3	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC METFORMINE ET SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS	55
4.3.1	Albiglutide + metformine + glimépiride versus placebo + metformine + glimépiride.....	55
4.3.2	Albiglutide + metformine + glimépiride versus pioglitazone + metformine + glimépiride	57
4.3.3	Albiglutide + metformine +/- sulfamidés hypoglycémiantes versus insuline glargine + metformine +/- sulfamidés hypoglycémiantes.....	59
4.4	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC PIOGLITAZONE +/- METFORMINE	61
4.4.1	Albiglutide + pioglitazone +/- metformine versus placebo + pioglitazone + metformine	61
4.5	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC UN OU PLUSIEURS ANTIDIABÉTIQUES ORAUX.....	63
4.5.1	Albiglutide + 1 ou plusieurs antidiabétiques oraux versus liraglutide + 1 ou plusieurs antidiabétiques oraux.....	63
4.5.2	Albiglutide avec ou sans antidiabétiques oraux, versus sitagliptine avec ou sans antidiabétiques oraux, chez des patients souffrant d'insuffisance rénale	65
4.6	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC UNE INSULINE BASALE	68
4.6.1	Albiglutide + insuline basale + AD oraux versus insuline prandiale +insuline basale+ AD oraux.....	68
4.7	ALBIGLUTIDE: AUTRES CRITÈRES DE JUGEMENT DES RCTS	70
4.7.1	Pression artérielle	70
4.7.2	Réactions au site d'injection.....	70
4.7.3	Effets indésirables cardiovasculaires (y compris insuffisance cardiaque)	70
4.7.4	Pancréatite et cancer de la thyroïde	71
5	DULAGLUTIDE –RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.....	73
5.1	MONOTHÉRAPIE.....	73
5.1.1	Dulaglutide versus metformine	73
5.2	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC LA METFORMINE.....	77
5.2.1	Dulaglutide + metformine versus placebo + metformine	77
5.2.2	Dulaglutide + metformine versus sitagliptine + metformine.....	80
5.2.3	Dulaglutide + metformine versus liraglutide + metformine	84

5.3	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC METFORMINE + SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS	86
5.3.1	<i>Dulaglutide + metformine + glimépiride versus insuline glargine + metformine + glimépiride</i>	86
5.4	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC METFORMINE + PIOGLITAZONE.....	90
5.4.1	<i>Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus placebo + metformine + pioglitazone</i>	90
5.4.2	<i>Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus exénatide + metformine + pioglitazone</i>	93
5.5	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS.....	97
5.5.1	<i>Dulaglutide + glimépiride versus placebo + glimépiride</i>	97
5.6	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC UN OU PLUSIEURS ANTIDIABÉTIQUES ORAUX.....	99
5.6.1	<i>Dulaglutide + AD oraux versus placebo + AD oraux: preuves pour la pression artérielle</i>	99
5.7	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC TRAITEMENT CONVENTIONNEL PAR INSULINE.....	100
5.7.1	<i>Dulaglutide + insuline lispro prandiale vs insuline glargine + insuline lispro prandiale</i>	100
5.8	DULAGLUTIDE: AUTRES CRITÈRES DE JUGEMENTS DES RCTS	103
5.8.1	<i>Pression artérielle</i>	103
5.8.2	<i>Réactions au site d'injection</i>	103
5.8.3	<i>Effets indésirables cardiovasculaires (y compris insuffisance cardiaque)</i>	103
5.8.4	<i>Pancréatite et cancer de la thyroïde</i>	104
6	EXÉNATIDE 2X/J- RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	105
6.1	MONOTHÉRAPIE.....	105
6.1.1	<i>Exénatide 2x/j versus placebo</i>	105
6.2	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC LA METFORMINE.....	107
6.2.1	<i>Exénatide 2x/j + metformine versus placebo + metformine</i>	107
6.2.2	<i>Exénatide 2x/j + metformine versus sulfamidés hypoglycémiant + metformine</i>	109
6.2.3	<i>Exénatide 2x/j + metformine versus lixisénatide + metformine</i>	113
6.2.4	<i>Exénatide 2x/j + metformine versus insuline aspart 70/30 + metformine</i>	115
6.3	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC LES SULFAMIDÉS HYPOGLYCÉMIANTS.....	117
6.3.1	<i>Exénatide 2x/j + sulfamidé hypoglycémiant versus placebo + sulfamidé hypoglycémiant</i>	117
6.4	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC LA METFORMINE, UN SH, OU LES DEUX.....	119
6.4.1	<i>Exénatide 2x/j + changements de mode de vie + MET et / ou SH versus placebo + changements de mode de vie + MET et / ou SH</i>	119
6.4.2	<i>Exénatide 2x/j + metformine +/- SH versus liraglutide + metformine +/- SH</i>	121
6.5	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC LA METFORMINE + SH	123
6.5.1	<i>Exénatide 2x/j + metformine + SH versus placebo + metformine + SH</i>	123
6.5.2	<i>Exénatide 2x/j + metformine +SH versus insuline aspart biphasique (30% aspart) + metformine + SH</i>	125
6.5.3	<i>Exénatide + metformine + SH versus insuline glargine + metformine + SH</i>	132
6.6	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC LA METFORMINE + PIOGLITAZONE	134
6.6.1	<i>Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus exénatide + metformine + pioglitazone</i>	134
6.7	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC DES AD ORAUX	135
6.7.1	<i>Exénatide 2x/j +/- AD oraux versus exénatide 1x/semaine +/- AD oraux</i>	135
6.7.2	<i>Exénatide 2x/j + AD oraux versus insuline glargine + AD oraux</i>	137
6.8	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC L'INSULINE GLARGINE	139
6.8.1	<i>Exénatide 2x/j + insuline glargine +/- MET ou PIO versus placebo + insuline glargine +/- MET ou PIO</i>	139
6.8.2	<i>Exénatide 2x/j + insuline glargine +metformine versus insuline lispro prandiale + insuline glargine +metformine</i>	142
6.9	TRIPLE THÉRAPIE VERSUS THÉRAPIE SÉQUENTIELLE	144
6.9.1	<i>Metformine + pioglitazone + exénatide 2x/j versus metformine, puis SU, puis insuline glargine</i>	144
7	EXÉNATIDE 1X/SEMAINE- RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	147

7.1	MONOTHERAPIE.....	147
7.1.1	<i>Exénatide 1x/semaine versus metformine</i>	147
7.1.2	<i>Exénatide 1x/semaine versus pioglitazone</i>	149
7.1.3	<i>Exénatide 1x/semaine versus sitagliptine</i>	151
7.2	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC LA METFORMINE.....	153
7.2.1	<i>Exénatide 1x/semaine + metformine versus pioglitazone + metformine</i>	153
7.2.2	<i>Exénatide 1x/semaine + metformine versus sitagliptine + metformine</i>	155
7.3	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC DES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX	157
7.3.1	<i>Exénatide 2x/j +/- AD oraux versus exénatide 1x/semaine +/- AD oraux.....</i>	157
7.3.2	<i>Exénatide 1x/semaine + AD oraux versus liraglutide 1x/j + AD oraux.....</i>	157
7.3.3	<i>Exénatide 1x/semaine+ metformine +/- SU versus insuline détémir + metformine +/- SU</i>	159
7.3.4	<i>Exénatide 1x/semaine + metformine +/- SH versus insuline glargine + metformine +/- SH.....</i>	161
7.4	EXÉNATIDE UNE FOIS PAR SEMAINE: AUTRES CRITÈRES DE JUGEMENTS DES RCTS	166
7.4.1	<i>Pression artérielle</i>	166
7.4.2	<i>Réactions au site d'injection</i>	166
7.4.3	<i>Effets indésirables cardiovasculaires (y compris insuffisance cardiaque)</i>	166
7.4.4	<i>Pancréatite et cancer de la thyroïde</i>	166
8	LIRAGLUTIDE– RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	167
8.1	MONOTHERAPIE.....	167
8.1.1	<i>Liraglutide versus glimépiride</i>	167
8.2	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC LA METFORMINE.....	172
8.2.1	<i>Liraglutide + metformine versus placebo + metformine</i>	172
8.2.2	<i>Liraglutide + metformine versus glimépiride + metformine</i>	176
8.2.3	<i>Liraglutide + metformine versus sitagliptine + metformine (+/- intensification du glimépiride)...</i>	180
8.2.4	<i>Lixisénatide + metformine versus liraglutide + metformine</i>	186
8.2.5	<i>Dulaglutide + metformine versus liraglutide + metformine</i>	188
8.3	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC UN SH.....	188
8.3.1	<i>Liraglutide + SH versus placebo + SH.....</i>	188
8.4	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC LA METFORMINE + UN SH	191
8.4.1	<i>Liraglutide + metformine + glimépiride versus insuline glargine + metformine + glimépiride</i>	191
8.4.2	<i>Liraglutide + metformine + glimépiride versus placebo + metformine + glimépiride</i>	193
8.4.3	<i>Liraglutide + MET +/- SH versus insuline glargine + MET +/- SH</i>	195
8.4.4	<i>Exénatide 2x/j + metformine +/- SH versus liraglutide + metformine +/- SH</i>	197
8.5	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC DES AD ORAUX	198
8.5.1	<i>Liraglutide +/- AD oraux versus placebo +/- AD oraux (axé sur la perte de poids).....</i>	198
8.5.2	<i>Liraglutide + AD oraux versus placebo + AD oraux chez des patients avec une insuffisance rénale modérée</i>	200
8.5.3	<i>Exénatide 1x/semaine+ AD oraux versus liraglutide 1x/j + AD oraux</i>	202
8.6	THÉRAPIE COMBINÉE SOUS INSULINE	202
8.6.1	<i>Liraglutide + analogues d'insuline basale +/- metformine versus placebo + analogues d'insuline basale +/- metformine.....</i>	202
8.6.2	<i>Liraglutide + insuline plusieurs fois par jour versus placebo + insuline plusieurs fois par jour</i>	204
8.7	LIRAGLUTIDE: CRITÈRES DE JUGEMENT FORTS ET CRITÈRES HABITUELS	206
8.7.1	<i>Liraglutide 1,8mg/j + traitement AD standard versus placebo + traitement AD standard</i>	206
8.8	LIRAGLUTIDE: AUTRES CRITÈRES DE JUGEMENTS DES RCTS	212
8.8.1	<i>Pression artérielle</i>	212
8.8.2	<i>Réactions au site d'injection</i>	212
8.8.3	<i>Effets indésirables cardiovasculaires (y compris insuffisance cardiaque)</i>	212
8.8.4	<i>Pancréatite et cancer de la thyroïde</i>	212

9	LIXISÉNATIDE – RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	213
9.1	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC LA METFORMINE.....	213
9.1.1	<i>Lixisenatide (augmentation de la dose en 1 ou 2 étapes) + metformine versus placebo + metformine.....</i>	213
9.1.2	<i>Lixisenatide (le matin ou le soir) + metformine versus placebo + metformine.....</i>	216
9.1.3	<i>Lixisenatide + metformine versus exénatide 2x/d + metformine</i>	219
9.1.4	<i>Lixisenatide + metformine versus liraglutide + metformine</i>	219
9.2	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC LA PIOGLITAZONE.....	220
9.2.1	<i>Lixisenatide + pioglitazone versus placebo + pioglitazone</i>	220
9.3	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC UN SH, AVEC OU SANS METFORMINE.....	222
9.3.1	<i>Lixisenatide + SU +/- MET versus placebo + SU +/- MET</i>	222
9.4	THÉRAPIE COMBINÉE AVEC UNE INSULINE BASALE + / - AD ORAUX	224
9.4.1	<i>Lixisenatide + insuline basale +/- metformine versus placebo + insuline basale +/- metformine .</i>	224
9.4.2	<i>Lixisenatide + insuline glargine + AD oraux versus placebo + insuline glargine + AD oraux.....</i>	226
9.4.3	<i>Lixisenatide + insuline glargine +/- MET versus insuline glulisine + insuline glargine +/- MET</i>	228
9.5	LIXISÉNATIDE: CRITÈRES DE JUGEMENT FORTS ET CRITÈRES HABITUELS	232
9.6	LIXISÉNATIDE: AUTRES CRITÈRES DE JUGEMENTS DES RCTS.....	236
9.6.1	<i>Changements de la pression artérielle.</i>	236
9.6.2	<i>Réactions au site d'injection.....</i>	236
9.6.3	<i>Effets indésirables cardiovasculaires (y compris insuffisance cardiaque)</i>	236
9.6.4	<i>Pancréatite et cancer de la thyroïde</i>	236
10	EFFETS INDÉSIRABLES RARES – DONNÉES PROVENANT DE RCTS ET D'ÉTUDES OBSERVATIONNELLES..	237
10.1	FRACTURE OSSEUSE.....	237
10.2	CANCER (TOUS).....	237
10.3	CANCER COLORECTAL	237
10.4	CANCER DE LA THYROÏDE	238
10.5	CANCER DU PANCRÉAS.....	238
10.6	PANCRÉATITE.....	238
10.7	INSUFFISANCE CARDIAQUE.....	238
10.8	EFFETS INDÉSIRABLES CARDIOVASCULAIRES	239
11	EFFETS INDÉSIRABLES DES AGONISTES DU RÉCEPTEUR DES GLP-1	241
11.1	EN GÉNÉRAL	241
11.2	ALBIGLUTIDE.....	241
11.3	DULAGLUTIDE	242
11.4	EXÉNATIDE 2X/JOUR	242
11.5	EXÉNATIDE 1X/SEMAINE	244
11.6	LIRAGLUTIDE.....	245
11.7	LIXISÉNATIDE	246
12	RÉFÉRENCES.....	249

Abréviations

AD	antidiabétique(s)
AR GLP-1	agoniste(s) du récepteur du GLP-1
DFG	débit de filtration glomérulaire
IMC	indice de masse corporelle
IRC	insuffisance rénale chronique
MET	metformine
RSI	réactions au site d'injection
SH	sulfamidés hypoglycémiants

Autres (*en anglais*)

AACE/ACE: American Association of Clinical Endocrinologists

ACE: American College of Endocrinology

ACS: acute coronary syndrome

AD: antidiabetic drugs

ADA: American Diabetes Association

AE: adverse events

AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality

ALT: alanine aminotransferase

ANCOVA: analysis of covariance (a statistical model)

AP: alkaline phosphatase

ARR: absolute risk reduction

AST: aspartate aminotransferase

Bid: twice a day

BMI: body mass index

CDA: Canadian Diabetes Association

CDSR: Cochrane Database of Systematic Reviews

CI: confidence interval

CKD: chronic kidney disease

CO: crossover RCT

CV: cardiovascular

CVD: cardiovascular disease

DARE: Database of abstracts of reviews of effects

DB: double blind

DM2: diabetes mellitus type 2

DMII: diabetes mellitus type 2

DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4

EASD: European Association for the Study of Diabetes

eGFR: estimated glomerular filtration rate

ERBP: European Renal Best Practice
ESC: European Society of Cardiology
FAS: functional analysis set
FPG: fasting plasma glucose
GGT: gamma glutamyl transpeptidase
GI: gastrointestinal
GLA: glucose lowering agents
GLP-1 Glucagon-like peptide-1
GLP-1 RA Glucagon-like peptide-1 receptor agonist
GOR: grade of recommendation
HbA1c : Hemoglobin A1c
HR: hazard ratio
IBD: inflammatory bowel disease
IGT: impaired glucose tolerance
ISR: injection site reactions
ITT: intention-to-treat analysis
IU: International units
LOCF: last observation carried forward
LOE: level of evidence
MA: meta-analysis
MET: metformin
MI :Myocardial infarction
MMRM: mixed model for repeated measures
n: number of patients
NA: not applicable
NICE: National institute for health and care excellence
NNH: number needed to harm
NNT: number needed to treat
NR: not reported
NS: not statistically significant
NT: no statistical test
OAD: oral antidiabetic drug
OHA: oral hypoglycemic agents
OL: open label
OR: Odds ratio
PG: parallel group RCT
Pla: placebo
PO: primary outcome
PP: per protocol
PPG: postprandial glucose
Py (person years)
Qd: once a day
Qw: once weekly
RCT: Randomized controlled trial
RR: Relative risk

RRR: relative risk reduction
SB: single blind
SGLT2: sodium/glucose cotransporter 2
SO: secondary outcome
SU: sulfonylurea
TNR: statistical test not reported
TSH: thyroid stimulating hormone
TZD: thiazolidinediones

1 Méthodologie

1.1 Introduction et formulation de la question

Cette recherche de la littérature a été exécutée en préparation à la conférence de consensus sur l'usage rationnel des agonistes du récepteur du GLP-1 en cas de diabète de type 2 qui aura lieu le 17 novembre 2016.

1.1.1 Questions du jury

Les questions du jury sont formulées de la manière suivante par le comité d'organisation de l'INAMI:

1. Quels sont les objectifs généraux d'un traitement d'un patient adulte présentant un diabète de type 2 et quelles approches sont-elles à prendre en compte ?

2. Les objectifs thérapeutiques métaboliques (HbA1c, poids, pression artérielle, profil lipidique) doivent-ils être modulés selon les caractéristiques du patient individuel, notamment en fonction de

- son âge et/ou sa fragilité
- la durée de son diabète (fonction de la cellule β)
- la présence de comorbidités (pathologie cardiovasculaire ou haut risque cardiovasculaire, ...)
- l'altération de la fonction rénale
- la présence d'un surpoids ?

Note

L'objectif précis selon le médicament sera précisé dans une autre question (plus précisément la question 3).

3. Pour chacun des *agonistes du récepteur du GLP-1* suivants :

- albiglutide
 - dulaglutide
 - exénatide
 - exénatide à libération prolongée
 - liraglutide
 - lixisénatide
-
- quel est, versus autres traitements antidiabétiques (y compris les insulines)
 - son efficacité sur le contrôle de la glycémie ?
 - son effet sur le poids corporel ?
 - son effet sur la pression artérielle ?
 - son effet sur les événements cliniques (cardiovasculaires, autres) ?
 - sa sécurité (hypoglycémies, autres effets indésirables) ?

- quelles sont les associations rationnelles avec d'autres médicaments antidiabétiques ?
- quel est la population cible ?
- comment suivre l'efficacité thérapeutique de ces médicaments ?

4. Quelle est la place des différents agonistes du récepteur du GLP-1 dans une stratégie rationnelle de prise en charge du diabète de type 2 ?

1.1.2 Mission du groupe de recherche bibliographique

Le comité d'organisation a ainsi délimité la mission pour la recherche de littérature:

- Discuter de certains guides de pratique clinique en rapport avec les questions du jury :
 - 2, 3, 4 (*un expert répondra à la question 1 lors de la conférence de consensus*)
- Rechercher les synthèses méthodiques, méta-analyses, essais cliniques randomisés (ECR / RCT) pour les populations, comparaisons et critères de jugement suivants:

1.1.2.1 Populations

Les populations suivantes doivent être examinées:

Les adultes ≥ 18 ans avec un diabète de type 2.

Sont exclus de la recherche de la littérature:

- Les enfants et les adolescents
- Les femmes enceintes

Les sous-groupes et caractéristiques suivants sont d'intérêt particulier:

- Patients âgés / fragiles
- Durée du diabète (fonctions de la cellule bêta du pancréas)
- Comorbidité (haut risque cardiovasculaire ou maladie cardiovasculaire)
- Fonction rénale diminuée (DFG < 60 ml/min et < 30 ml min)
- Obésité

1.1.2.2 Interventions et comparaisons

Le point d'intérêt principal de cette revue de la littérature est le traitement par agonistes du récepteur du GLP-1.

Seuls les produits enregistrés en Belgique à date du 2 mai 2016 seront pris en considération (voir table 1).

Agonistes du récepteur du GLP-1 disponibles en Belgique à la date du 2 mai 2016, qui sont comparés à un placebo ou à d'autres médicaments antidiabétiques (table 1):

GLP-1 receptor agonist
Albiglutide
Dulaglutide
Exenatide
Exenatide extended release
Lixisenatide
Liraglutide

Table 1. GLP-1 agonists to be included in this literature review

Comparateurs	
Placebo	
Autres médicaments antidiabétiques	
<ul style="list-style-type: none"> • Metformine 	
<ul style="list-style-type: none"> • Sulfamidés hypoglycémiants 	Glibenclamide Gliclazide Glimépiride Glipizide Gliquidone
<ul style="list-style-type: none"> • Thiazolidinediones 	Pioglitazone
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) 	Alogliptine Linagliptine Saxagliptine Sitagliptine Vildagliptine
<ul style="list-style-type: none"> • D'autres analogues du GLP-1 	(comparaison entre eux)
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs du SGLT2 (gliflozines) 	Canagliflozine Empagliflozine
<ul style="list-style-type: none"> • Insuline 	Insuline basale (insuline NPH, glargine, détémir) ou insuline basale-bolus ou 2-3x/j insuline prémélangée

Table 2. Antidiabetic drugs to be included in this review

Ces médicaments seront étudiés en monothérapie ou en supplément d'un régime antidiabétique existant en cas de contrôle glycémique insuffisant.

Autant que possible, nous rendrons compte des comparaisons avec chaque analogue du GLP-1 individuellement.

Les informations sur chacune de ces comparaisons proviendront de RCTs.

1.1.2.3 Critères de jugement

Afin d'être sélectionnées pour la revue de littérature, les études doivent rendre compte d'au moins un des critères de jugement de la liste ci-dessous comme critère de jugement principal :

Critères de jugement forts:

- Mortalité totale
- Mortalité et morbidité cardiovasculaire et cérébrovasculaire (maladies macrovasculaires)
- Maladies microvasculaires

Critères de jugement intermédiaires :

- HbA1c
- Poids
- Pression artérielle

Critères de jugement de sécurité:

- Hypoglycémie (sévère)¹
- Insuffisance cardiaque congestive
- Pancréatite
- Effets secondaires gastro-intestinaux
- D'autres critères de jugement de sécurité seront rapportés
- Des effets indésirables rares seront également analysés et rapportés sur base de larges études de cohorte (en l'absence de RCTs)

Nous n'étudierons pas et ne rapporterons pas des critères de jugement portant sur la qualité de vie ou les préférences des patients, car nombre d'RCTs sont en ouvert, ce qui peut entraîner un biais considérable des résultats.

1.1.2.4 Critères d'étude

Afin d'être incluses dans notre revue, les études sélectionnées doivent répondre à certains critères:

Méta-analyses et synthèses méthodiques :

- La question de recherche correspond à celle de cette revue de la littérature
- Recherche systématique dans plusieurs banques de données
- Résultats rapportés de manière systématique
- Inclusion de RCTs
- Des critères de jugement pertinents sont rapportés (critères qui correspondent à ceux sélectionnés ci-dessus)
- Uniquement des comparaisons directes (pas de méta-analyse en réseau)

RCTs

¹ Puisque la définition d'une hypoglycémie (sévère) peut différer entre les études, nous inclueront les définitions des critères de jugement portant sur l'hypoglycémie

- Les études effectuées en aveugle sont préférées mais les études en ouvert ne sont pas exclues
- Durée : une durée minimum de 24 semaines est requise
- Nombre minimum de participants : 40 par bras d'étude. Dans le cas d'essais avec des traitements multiples, nous regarderons le nombre de participants pertinent pour notre recherche
- Essais de phase III (pas d'essais de phase II)
- Les analyses de sous-groupes seront rapportées si elles étaient préspecifiées et si elles étaient pertinentes pour notre recherche. Nous ne considérerons pas les évaluations post-hoc.
- Les RCTs dans des populations 100% asiatiques ne seront pas incluses à cause du manque d'applicabilité des résultats à la population Belge. Dans la plupart de ces études, la dose de l'agoniste du récepteur du GLP1 liraglutide (max. 0,9 mg/j) est plus faible que la dose standard européenne. De plus, les comparaisons en monothérapie étudiées et les traitements antidiabétiques oraux concomitants ne sont pas représentatifs de la pratique clinique européenne standard.

Études observationnelles (pour évaluer les critères de jugement de sécurité)

- Grandes études de cohorte (>1000 participants)

Autres sources pour le dosage et la sécurité

- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), Agence Fédérale des Médicaments et de Produits de Santé (AFMPS), European Medicines Agency (EMA), Meyler's Side Effects of Drugs (15th edition), Folia Pharmacotherapeutica
- Nous avons décidé d'également consulter les RCPs des médicaments suite à notre observation que le Meyler n'offrait pas assez d'information sur ces molécules relativement nouvelles.

Certaines publications sont exclues pour des raisons pratiques :

- Publications non disponibles dans les bibliothèques belges
- Publications dans des langues autres que le néerlandais, français, allemand ou anglais
- Études non-publiées

1.1.2.5 *Guides de pratique clinique*

Les GPC sont sélectionnés en concertation avec le comité d'organisation et sur base de leur pertinence pour la situation belge ainsi que sur certains critères de qualité :

- Date de publication : uniquement les GPC à partir de 2011
- Évaluation de la qualité : uniquement les guides de pratiques offrant des niveaux de preuve/de recommandation
- Synthèse méthodique : le GPC doit être basé sur une bonne recherche méthodique et une revue de la littérature

Note : certains des guides de pratique inclus ne remplissent pas tous les critères de sélection (soit une recherche incomplète ou pas de niveau de preuves). Ils sont inclus en raison de leur importance comme référence internationale (par exemple la prise de position de l'EASD/ADA) ou de leur pertinence nationale (par ex. Domus Medica)

Pour évaluer la rigueur d'élaboration des GPC, les GPC ont été évalués pour le domaine « Rigueur d'élaboration » de la Grille AGREE II. Des informations plus détaillées peuvent être trouvées sur <http://www.agreetrust.org/>.¹

Le tableau 3 résume les éléments qui sont évalués dans la Grille AGREE II pour ce domaine.¹

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Table 3. Items assessed by the domain "Rigour of development" in Agreell score.

Le score des domaines est calculé en additionnant les scores des différents éléments du domaine et en traduisant le résultat en pourcentage du score maximal pour ce domaine.

Le score du domaine « Rigueur d'élaboration » peut être employé pour évaluer les méthodes utilisées dans le développement des GPC, mais la prudence est de mise car ce score contient aussi un facteur subjectif et il est donc discutable.

Dans le chapitre sur les GPC, les scores des domaines sont mentionnés pour chaque GPC.

Le groupe de recherche bibliographique indiquera aussi si le guide de pratique clinique a été réalisé en collaboration avec d'autres professions paramédicales (pharmaciens, infirmiers, ... ou des représentants de patients) et si ces GPC s'adressent également à ces groupes.

Les similarités et divergences notables seront rapportées.

1.2 Stratégie de recherche

1.2.1 Principes de recherche systématique

En procédant par paliers, nous avons fait une recherche systématique des RCTs, des méta-analyses et synthèses méthodiques pertinentes.

- Au départ, nous avons recherché les synthèses méthodiques de grande envergure de producteurs fiables d'informations EBM (NICE, AHRQ the Cochrane Library, ...) qui répondent à certaines ou à toutes nos questions de recherche. Une ou plusieurs synthèse(s) méthodique(s) ont été sélectionnée(s) comme document de base. Les références de publications pertinentes ont été recherchées manuellement.
- Dans un deuxième temps, nous avons recherché de façon systématique les études randomisées et contrôlées (RCTs), les méta-analyses et synthèses méthodiques plus petites, parues après la date de recherche des synthèses méthodiques sélectionnées.

Les banques de données électroniques suivantes ont été consultées:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library (CDST et DARE)

Des recherches additionnelles ont été effectuées à partir d'autres sources: les références bibliographiques données dans les publications pertinentes, l'index des publications disponibles à la bibliothèque de vzw Farmaka asbl, particulièrement des revues indépendantes qui sont membres de l'ISDB (International Society of Drug Bulletins) telles que le Geneesmiddelenbulletin (Pays-Bas), les Folia Pharmacotherapeutica (Belgique), la Revue Prescrire (France), Drug & Therapeutics Bulletin (Royaume-Uni), Therapeutics Letter (Canada), Formul R/info (Belgique), Arzneimittelbrief (Allemagne),

Les guides de pratique clinique ou *recommandations de bonne pratique* ont été recherchés au départ des liens vers les « evidence-based guidelines », disponibles sur le site web de vzw Farmaka asbl (www.farmaka.be) et sur le site web du CEBAM (www.cebam.be). Ces sites comportent des liens vers les recommandations nationales et internationales les plus consultées, ainsi que des liens vers des 'moteurs de recherche de recommandations', tels que la National Guideline Clearinghouse et G-I-N.

1.2.2 Détails concernant la stratégie de recherche

La synthèse méthodique suivante a été sélectionnée comme point de départ afin de trouver les publications pertinentes:

Shyangdan DS, Royle P, Clar C, et al. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2011:Cd006423. DOI: 10.1002/14651858.CD006423.pub2.

Afin de retrouver les RCTs pertinentes parues après la date de recherche de la publication ci-dessus, une recherche systématique a ensuite été exécutée dans Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Un document-source supplémentaire a été sélectionné pour identifier les études de cohorte pertinentes:

Bolen S, Tseng E, Hutfless S, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update 2016

Ici aussi une stratégie de recherche a été développée dans Pubmed afin de trouver les études de cohorte pertinentes publiées après la date de recherche de la publication ci-dessus.

Les détails de la stratégie de recherche se trouvent dans l'appendice I.

1.3 Procédure de sélection

Deux chercheurs ont effectué la sélection des références pertinentes, indépendamment l'un de l'autre. Les différences ont été résolues en consensus après discussion. Nous avons effectué une première sélection des références sur base du titre et de l'abstract. Lorsque le titre ou l'abstract ne donnait pas une réponse suffisamment concluante sur l'inclusion, nous avons recherché et analysé la publication.

Le chapitre 1.1.2 mentionne les critères d'inclusion et d'exclusion pour les différents types d'études et décrit les populations pertinentes, les interventions, les critères d'évaluation et les critères des études.

1.4 Évaluation de la qualité des preuves disponibles

Afin d'évaluer la qualité des preuves disponibles, nous avons utilisé le système GRADE. Dans d'autres systèmes qui attribuent des « niveaux de preuves », les méta-analyses sont souvent perçues comme le plus haut niveau de preuve. Par contre, GRADE n'évalue que la qualité des études originales. La sommation ou non des résultats dans la méta-analyse n'a pas d'importance pour la qualité des preuves.

Le système GRADE est centré sur les critères de jugement. Cela signifie que la qualité des preuves est évaluée pour chaque critère de jugement dans toutes les études.

Le système GRADE^{2,3,4} évalue les points suivants:

Study design		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
Study quality		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency		- 1	Important inconsistency
Directness		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision		- 1	Imprecise or sparse data
Publication bias		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

Table 4 Items that are evaluated in the GRADE system

Dans cette recherche de la littérature, l'item « publication bias » n'a pas été coté.

Lors de l'évaluation des différents items, nous avons suivi la méthode de travail suivante:

« Study design » :

Des RCTs et des études observationnelles sont reprises dans cette recherche dans la littérature. Au départ les RCTs reçoivent une qualité de preuves haute (4 points), les études observationnelles reçoivent une qualité de preuve basse (2 points). Des points peuvent être soustraits pour les éléments dont on juge qu'ils comportent un haut risque de biais.

« Study quality » :

Pour évaluer la qualité méthodologique des RCTs, nous avons pris en compte les critères suivants:

- **Randomisation:** Si la méthode consistant à générer une séquence de randomisation était décrite, était-elle adéquate (table de nombres aléatoires, créée par ordinateur, partie de pile ou face, etc.) ou inadéquate (alternance, date de naissance, numéro d'hôpital etc.) ?
- **Secret de l'attribution:** Si la méthode d'attribution était décrite, était-elle dissimulée de manière adéquate (répartition centrale, etc.) ou inadéquate (programme ouvert, enveloppes non scellées, etc.) ?
- **Mise en aveugle:** Qui a été mis en aveugle ? Participants/personnel/évaluateurs. Si la méthode de mise en aveugle était décrite, était-elle adéquate (placebo identique, placebo actif, etc.) ou inadéquate (comparaison entre comprimé et injection sans double placebo) ?
- **Données manquantes pour les critères de jugement:** Suivi, description des exclusions et abandons, ITT
- **Rapport sélectif pour les critères de jugement**

Si une méta-analyse ou une synthèse méthodique est utilisée, la qualité des études incluses était évaluée. L'évaluation GRADE ne prend pas en compte la qualité de la méta-analyse ou de la synthèse méthodique, mais uniquement la qualité des RCTs incluses dans la méta-analyse/synthèse méthodique.

Application dans GRADE:

Des points étaient déduits si l'un des critères ci-dessus était considéré comme induisant un risque élevé de biais pour un critère de jugement spécifique.

Par exemple:

- La non-mise en aveugle des participants ne réduira pas la validité des résultats lors de la prise en compte du critère de jugement 'mortalité', mais réduira la validité lors de la prise en compte d'un critère de jugement subjectif tel que la douleur; dès lors, un point sera déduit pour le critère de jugement 'douleur'.
- Un suivi faible en l'absence d'analyse en ITT augmentera le risque de biais, de sorte qu'un point sera déduit dans un tel cas.

« Consistency »

Une bonne concordance signifie que plusieurs études obtiennent un résultat comparable ou convergent. S'il n'y a qu'une étude de disponible, la concordance ne peut être évaluée. Ceci est mentionné dans le rapport de synthèse comme « NA » (not applicable).

La concordance est appréciée par le groupe bibliographique et le comité de lecture sur base de l'ensemble des études disponibles. Pour ce faire, les critères suivants sont pris en compte:

- Signification statistique

- Le sens de l'effet si la signification statistique n'est pas atteinte. Par exemple, si un effet statistiquement significatif est atteint dans 3 études, et ne l'est pas dans 2 autres, mais avec un résultat non significatif dans la même direction, ces résultats sont considérés comme concordants.
- Pertinence clinique : si 3 études montrent un résultat non-significatif, et qu'une quatrième montre un résultat significatif mais sans pertinence clinique, les résultats sont considérés comme concordants.
- Pour les méta-analyses: hétérogénéité statistique démontrée.

« Directness »

Ceci concerne le pouvoir de généraliser les données vers la population réelle (validité externe). Donc, des points peuvent être déduits si la population d'étude, l'intervention en question et le groupe contrôle ou les critères de jugement en question ne sont pas pertinents. Un point est également déduit en cas de comparaisons indirectes.

« Imprecision »

Un point est déduit pour imprécision si l'intervalle de confiance à 95% englobe aussi bien le point de dommages évaluables et le point de bénéfices évaluables (ex.: RR 95%CI ≤ 0.5 to ≥ 1.5).

Considérations supplémentaires pour les études observationnelles

Dans le cas des études observationnelles, si aucun point n'est déduit pour un risque de biais dans une des catégories ci-dessus, un point peut être ajouté dans certains cas : s'il y a une large ampleur de l'effet (donc un haut rapport de cotes), s'il y a des preuves d'une relation dose-effet (très rarement) ou si nous sommes avants confiance dans l'estimation de l'effet (après avoir évalué les risques de biais ou les facteurs de confusion)

Appliquer le système GRADE quand il y a beaucoup d'études pour un seul critère de jugement:

Des points sont déduits uniquement si les erreurs méthodologiques influencent fortement le résultat. Si, par exemple, 1 étude de mauvaise qualité confirme les avis de 2 grandes études de bonne qualité, aucun point n'est déduit.

Pour davantage d'informations, veuillez consulter le site: <http://www.gradeworkinggroup.org>

1.5 Résumé des résultats d'étude

Le rapport complet comprend par question de recherche :

- Résumé (exhaustif) des guides de pratique sélectionnés
- Les tableaux des preuves (en anglais) des synthèses méthodiques et/ou des RCTs sur lesquels se basent les réponses
Un bref résumé des résultats sous forme de tableau (en anglais) et de texte (en anglais) avec une évaluation de la qualité des preuves trouvées selon une version adaptée du système GRADE

Le rapport de synthèse comprend par question de recherche :

- Résumé (abrégé) des guides de pratique sélectionnés
Un bref résumé des résultats sous forme de tableau (en anglais) et de texte (français /néerlandais) avec une évaluation de la qualité des preuves trouvées selon une version adaptée du système GRADE

Les conclusions ont été débattues et adaptées dans des discussions entre les auteurs de la recherche de la littérature et le comité de lecture du groupe bibliographique.

1.6 Références

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care.
Website: <http://clinicalevidence.bmj.com>
2. Minerva is a journal for evidence-based medicine published in Belgium. Website: www.minerva-ebm.be
3. GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org>
4. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
5. Guyatt G, Oxman A, Kunz R et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-

2 Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

2.1 Guides de pratique

Tous les guides de pratique n'étaient pas sélectionnés sur base d'une revue systématique de la littérature. Ils ont été inclus dans notre rapport suite à leur importance internationale. Les scores AGREE de chaque guide de pratique offrent une estimation de la rigueur du développement de chacun de ceux-ci.

Il est important de garder à l'esprit que les agonistes du récepteur du GLP-1 sont des médicaments relativement récents. Les informations concernant leur efficacité, sécurité et leur usage ne sont donc pas toujours à jour dans les guides de pratique sélectionnés. Des informations nouvelles vont surgir après la date de recherche et la publication des GPC.

Nous n'avons cherché des réponses à la seconde question du jury que dans les guides de pratique sélectionnés. Nous n'avons pas effectué de recherche de la littérature supplémentaire, afin de limiter la charge de travail et afin de pouvoir nous concentrer sur les AR GLP-1.

Il est peut-être dommage que les guides de pratique à propos des sujets « brûlants » (comme ceux sur l'utilisation des statines) ne sont pas accompagnés d'une revue critique de la littérature.

Cependant, d'autres conférences de consensus ont déjà concerné certaines questions, notamment quant aux cibles. Nous vous recommandons de consulter les rapports du jury des conférences suivantes :

- The rational use of drugs in hypertension (5 novembre 2015)
- The rational use of lipid-lowering drugs (22 mai 2014)
- The efficient drug management of type 2 diabetes in primary care (29 novembre 2012)

Tous peuvent être consultés sur :

<http://www.inami.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx#.V9bS1Xp8vFC>

Si certaines recommandations dans les guides de pratique sélectionnés diffèrent de celles dans les rapports du jury précédents, les experts seront à même de commenter si les recommandations des GPC sélectionnés sont basés sur des preuves nouvelles ou plus récentes, ou si elles reflètent une opinion différente sur base des mêmes preuves.

2.2 Population

Les essais cliniques avec de ARGLP1 excluent souvent les patients avec des comorbidités et un risque élevé de complications, comme des insuffisances rénales ou hépatiques, ou des maladies cardiovasculaires. Ceci limite l'applicabilité des résultats à l'entièreté de la population avec un diabète de type 2. C'est aussi une des raisons principales pour lesquelles nous n'avons presque pas d'information sur les sous-groupes d'intérêt spécifique.

2.2.1 Sous-groupe – âge

Malgré le fait que l'âge d'inclusion dans la plupart des études allait jusque 75 ou 80 ans, les patients inclus étaient souvent d'âge moyen: 50-60 ans de moyenne. Le diabète est une maladie chronique et la prévalence augmente avec l'âge. Il n'y a pas assez d'informations sur les médicaments

antidiabétiques chez les personnes âgées (> 75 ans). Il n’y a pas d’informations chez les personnes âgées fragiles.

2.2.2 Sous-groupe – poids

L’IMC moyen dans les études était toujours > 30 kg/m². Généralement il n’y avait pas de stratification d’après la catégorie d’IMC, et il n’y avait que peu d’analyses de sous-groupes pour les patients avec un certain IMC. Dans certaines études (surtout avec exénatide ou liraglutide), un IMC ≥25 kg/m² était un critère d’inclusion. Dans la plupart des études, un IMC >45 kg/m² était un critère d’exclusion. Nous pouvons affirmer que les AR GLP-1 ont surtout été étudiés dans une population obèse ou en surpoids, mais nous ne pouvons formuler d’autres conclusions.

2.2.3 Sous-groupe – haut risque cardiovasculaire

La plupart des études qui évaluent l’HbA1c excluent les patients avec des maladies cardiovasculaires “cliniquement pertinentes” ou avec un événement cardiovasculaire récent. S’ils étaient inclus, leur nombre n’était pas toujours mentionné. Le cas échéant, ce nombre de patients avec un antécédent de maladie cardiovasculaire dans les études était en général bas.

Seules les études LEADER et ELIXA ont spécifiquement inclus des patients avec une morbidité cardiovasculaire, ou un risque cardiovasculaire élevé.

2.2.4 Sous-groupe – insuffisance rénale

Dans certaines études des patients avec une insuffisance rénale légère ou modérée pouvaient être inclus, mais les études ne donnaient pas d’informations sur le nombre de patients ayant une insuffisance rénale. Nous avons peu d’informations sur l’usage des agonistes du récepteur du GLP-1 chez des patients en insuffisance rénale.

2.2.5 Sous-groupe – durée du diabète

La durée moyenne du diabète est décrite dans chaque étude. Des analyses (préspécifiées) de sous-groupes sont rares.

2.3 Durée des études

La durée des études est souvent assez courte (6 mois). Cependant, le diabète de type 2 est une maladie chronique qui nécessite généralement l’emploi à vie de médicaments antidiabétiques (ou d’autres médicaments). Quand un agoniste du récepteur du GLP-1 est prouvé non-inférieur ou supérieur à un autre agent antidiabétique après 6 mois, nous n’avons aucune information sur la comparaison à long terme. Il est par conséquent difficile de tirer des conclusions fortes au sujet de leur efficacité comparative, surtout si l’on considère le risque de biais dans les essais disponibles.

Certains effets indésirables mettent des années à apparaître. Il n’est possible d’établir des preuves sur la sécurité à long terme ou sur des critères de jugement forts que lors d’un suivi de plus longue durée (voir aussi Critères de jugement – sécurité).

2.4 Critères de jugement

2.4.1 Efficacité

La grande majorité des études a été protocolée pour détecter les différences de contrôle glycémique. La plupart du temps la modification de l’HbA1c était le critère de jugement principal.

Les études rapportaient d'autres critères de jugement sur la glycémie, la pression artérielle, ... Ces critères de jugement de substitution ne reflètent pas nécessairement un changement cliniquement pertinent et ne sont pas des critères de jugements forts.

L'information sur les critères de jugement forts (par ex. mortalité, maladies cardiovasculaires) est très peu courante : seules 2 études rapportent des critères de jugement forts comme critères principaux (dans leur cas un critère composite, comprenant les décès cardiovasculaires et certaines maladies cardiovasculaires) . Ces études (ELIXA pour lixisénatide et LEADER pour liraglutide) ont été spécifiquement mises au point afin de démontrer que ces AR GLP-1 n'augmentent pas le risque cardiovasculaire (suite aux exigences de la FDA). La discussion étendue de leurs résultats se trouve dans la partie « conclusions ».

2.4.2 Sécurité

Nombre de critères de jugement de sécurité ont été rapportés comme effets indésirables, sans analyse statistique, ce qui limite quelque peu l'information obtenue sur la sécurité des médicaments.

2.4.3 Critères de jugement de sécurité rares

Il y a de sérieuses limites pour évaluer les effets indésirables rares et la sécurité à long terme. Les AR GLP-1 sont des molécules relativement nouvelles, mais cela veut dire qu'il est encore trop tôt pour évaluer leurs effets à long terme avec confiance. La plupart des RCTs sont trop petits et à trop court terme pour évaluer la sécurité des événements rares à long terme. Les études observationnelles commencent à paraître, mais ici aussi, la durée du suivi est limitée à quelques années et le nombre de patients dans ces études est relativement peu élevé.

2.5 Problèmes méthodologiques – qualité des études

- Pratiquement toutes les études étaient financées par l'industrie
- Les études comparant les AR GLP-1 à l'insuline étaient en ouvert. Ceci est compréhensible au vu la nature des interventions, mais diminue la qualité méthodologique (haut risque de biais)
- Toutes les études faisaient usage d'une période de pré-inclusion sous placebo. Ceci évite d'enrôler des patients avec une mauvaise observance et/ou permet de s'assurer que les patients ont un traitement antidiabétique de base similaire. Une période de pré-inclusion sous placebo diminue peut-être l'applicabilité dans une population réelle
- Nombre de RCTs prouvent la non-infériorité (voir la partie « Certains problèmes méthodologiques expliqués »), mais souvent les analyses sont rapportées de façon incomplète (par exemple il n'y a qu'une analyse en ITT de la population, ou les auteurs avaient prévu une analyse de sensibilité mais n'ont pas rapporté les résultats,...)
- Pour certains AR GLP-1, une méthode non-appropriée a été employée pour gérer les valeurs manquantes (voir la partie « Certains problèmes méthodologiques expliqués »)

2.6 GRADE

GRADE est une méthode qui est généralement appliquée aux résultats d'une méta-analyse ou d'un "corps de preuves" ("body of evidence" en anglais), qui comprend plusieurs études pour une comparaison. Notre revue se penche sur chaque AR GLP-1 individuellement, en comparaison à

d'autres médicaments. À cause de cela, nous avons la plupart du temps une seule étude par comparaison. Il est plus difficile de tirer des conclusions sur les bénéfices et les risques d'un médicament (ou d'une combinaison de médicaments) sur base d'une seule étude.

Le processus GRADE exige non seulement une évaluation des problèmes méthodologiques d'une étude, mais également une estimation de ce que ces problèmes méthodologiques spécifiques peuvent introduire comme biais significatif. Le score GRADE est diminué uniquement s'il y a un fort risque de biais.

2.7 Statistiquement significatif versus cliniquement pertinent

Une étude peut montrer la non-infériorité de certains médicaments, ou leur supériorité quand un traitement est comparé à un autre. En général une estimation ponctuelle et un intervalle de confiance sont rapportés. L'intervalle de confiance nous donne une idée de la précision ou de l'imprécision de l'estimation, ainsi que de la fourchette dans laquelle l'effet véritable se trouve probablement (1). Il est important de réaliser que l'effet véritable peut se trouver n'importe où dans cet intervalle.

Le score GRADE reflète à quel point nous sommes confiants que cette estimation correspond à l'effet réel. Ceci est la façon dont les résultats sont rapportés dans ce document.

Savoir si différence trouvée dans une étude est également cliniquement pertinente (c.à.d. entraînera une différence notable pour le patient) est une autre histoire. Certains auteurs ont essayé de proposer des seuils de pertinence clinique. L'estimation ponctuelle et l'intervalle de confiance sont ensuite évalués en fonction de ce seuil.

- pour les critères de jugement forts, on propose en général une réduction du risque relatif de 25%
- pour les critères de jugement intermédiaires comme l'HbA1c ou le poids corporel, c'est plus difficile. Le rapport AHRQ propose une différence de 0.3% comme « différence minimale cliniquement importante ». Pour le poids corporel, il propose 1kg. Ces différences ont été suggérées par des experts cliniques et sont, d'après le AHRQ, partiellement soutenues dans la littérature.

Ce sera au jury de considérer le résultat des études dans ce rapport et leur pertinence clinique.

Le jury devra décider sur base des résultats présentés dans ce document, et en fonction des commentaires des experts si l'ensemble des preuves est suffisant, s'il y a une différence suffisante entre deux traitements et si notre confiance dans ces résultats est suffisamment grande pour favoriser un traitement plutôt qu'un autre. Tout cela en tenant compte des facteurs liés au patient, de la situation dans laquelle se trouvent nos soins de santé locaux, et bien sûr du coût pour les patients et la société.

2.8 Certains problèmes méthodologiques expliqués

2.8.1 Critère de jugement primaire – critère de jugement secondaire

Les études sont conçues autour d'un critère de jugement primaire. Les critères de jugement secondaires peuvent être considérés comme des preuves soutenant le critère de jugement primaire, si celui-ci est statistiquement significatif. Quand il y a de nombreux critères de jugement secondaires, il y a un plus grand risque que certains d'entre eux soient des faux positifs, imputables au hasard. Dans la conception d'une étude, il faut ajuster les résultats si l'on se retrouve face à de multiples comparaisons. Ce n'était pas le cas pour LEADER et ELIXA.

2.8.2 Number needed to treat / Nombre de sujets à traiter

Un NNT est toujours spécifique d'une étude. Ce nombre est affecté par le risque initial de la population de l'étude et par la durée de l'étude. En règle générale, les NNTs de différentes études ne devraient pas être comparés. Pour rapporter les NNTs de façon correcte, il convient de rapporter aussi leur intervalle de confiance.

2.8.3 Essais de non-infériorité

Les essais de non-infériorité sont construits pour voir si un nouveau médicament n'est pas inférieur (ou: n'est pas inacceptablement moins bon) qu'un traitement "conventionnel". Afin de tester cela une marge de non-infériorité est choisie, un seuil en dessous duquel on peut considérer que le nouveau médicament n'est pas clairement pire que son comparateur.

Conduire et rapporter un essai de non-infériorité doit se faire d'après certains standards (2, 3).

- Le comparateur doit avoir une efficacité prouvée dans la population étudiée. Dans un essai de non-infériorité, il faut employer le comparateur dans l'étude de la même manière que pendant les études qui ont prouvé son efficacité versus placebo.

- Le choix de la marge de non-infériorité est important : une marge très large va prouver plus facilement la non-infériorité d'un médicament, mais entraînera des doutes sur l'efficacité et le bénéfice clinique réel. Choisir une marge correcte doit se faire sur base des études qui ont prouvé l'efficacité du comparateur versus placebo.

Les marges pour la différence entre traitements dans le cadre des essais mesurant l'HbA1c sont généralement de 0,3% ou de 0,4% (ce qui veut dire qu'on accepte que le nouveau médicament entraîne 0,3% à 0,4% de diminution d'HbA1c en moins que le médicament comparateur).

L'analyse statistique est aussi une matière à débattre. Il est souvent recommandé de faire aussi bien une analyse en « per protocol » qu'une analyse en ITT (intention de traiter). On suppose que la non-infériorité est plus facile à prouver avec une analyse ITT à cause de la dilution des effets des traitements suite à la non-observance, les abandons, les cross-over, etc.

2.8.4 Valeurs manquantes dans un essai de non-infériorité

Un problème lié au point précédent est celui des valeurs manquantes dans les essais de non-infériorité. La façon dont on traite ces valeurs peut influencer les résultats et peut introduire un biais vers la non-infériorité (4-6).

Les deux approches principales pour gérer les valeurs manquantes peuvent être trouvées dans les études incluses dans ce rapport : la méthode de la dernière observation rapportée (LOCF – last observation carried forward) ou le modèle mixte de mesures répétées (MMRM – mixed model repeated measure).

On considère que la méthode LOCF introduit un haut risque de biais car elle considère une mesure antérieure comme la mesure finale. Souvent cette méthode sous-estime les effets du traitement, mais en fonction de l'effet du traitement sur la durée et des tendances aux abandons, le biais peut aller dans les deux sens. Ensuite, quand la méthode LOCF est employée, les intervalles de confiance sont en général plus petits et les erreurs de type I (faux résultats positifs) peuvent augmenter (4-6). Le MMRM est un modèle statistique complexe qui ne fonctionne pas sur une simple imputation, mais emploie toutes les données disponibles pour arriver à une estimation de l'effet du traitement

moyen. On affirme que cette analyse est moins susceptible d'introduire des estimations biaisées que la méthode LOCF, sans augmenter trop les erreurs de type 1.

Traiter les valeurs manquantes (dans des essais de non-infériorité ou de supériorité) est une affaire complexe, qui est encore toujours au centre de nombreux débats. Aucune méthode statistique n'est capable à elle seule de rendre compte de tous les biais qui surgissent suite aux différents types et causes des valeurs manquantes. Il est donc important que l'analyse de sensibilité soit planifiée et rapporté, pour vérifier la robustesse des résultats.

3 Guides de pratique

3.1 Informations générales concernant les guides de pratique

3.1.1 Guides de pratique sélectionnés

Les guides de pratique sélectionnés et les abréviations utilisées dans ce rapport, se trouvent dans le tableau ci-dessous.

Abbréviation	Guideline
AACE/ACE 2015(7)	Handelsman et al.: American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology – Clinical Practice Guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. 2015.
ADA 2016(8)	American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016
CDA 2013(9)	Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada - 2013
Domus Medica 2015(10)	Domus Medica -Diabetes mellitus type 2. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. 2015.
EASD/ADA 2015(11)	Inzucchi et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.2015.
ESC/EASD 2013(12)	The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. 2013.
NICE 2015(13)	Type 2 diabetes in adults: management. Clinical guideline update (NG28). 2015.
ERBP 2015(14)*	European Renal Best Practice: Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). 2015.

Table 5: Selected guidelines and their abbreviations as used in this report.

*Le guide de pratique ERBP 2015 formule des recommandations spécifiquement pour la population diabétique avec insuffisance rénale de stade 3b ou plus, qui ne sont donc pas d'application pour tous les diabétiques de type 2. Les recommandations de ce guide de pratique seront résumées séparément.

3.1.2 Degrés de recommandation

Les tableaux ci-dessous mentionnent les degrés de recommandation (grades of recommendation) et les niveaux de preuve (levels of evidence), définis pour chaque guide de pratique.

AACE/ACE 2015		
Grades of recommendation	A	Strong
	B	Intermediate
	C	Weak
	D	Not evidence based
Levels of evidence	EL 1	Strong
	EL 2	Intermediate
	EL 3	Weak
	EL 4	None

Table 6: Levels of evidence of the AACE/ACE 2015 guideline

ADA 2016		
Levels of evidence	A	<ul style="list-style-type: none"> • Clear evidence from well-conducted, generalizable randomized controlled trials that are adequately powered; • Or compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by the Centre for Evidence-Based Medicine at the University of Oxford; • Or supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered
	B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies or from a well-conducted case-control study.
	C	<ul style="list-style-type: none"> • Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies; • Or conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation.
	E	Expert consensus or clinical experience.

Table 7: Levels of evidence of the ADA 2016 guideline

CDA 2013		
Grades of recommendation	A	The best evidence was at Level 1
	B	The best evidence was at Level 2
	C	The best evidence was at Level 3
	D	The best evidence was at Level 4 or consensus
Levels of evidence	1A	Systematic overview or meta- analysis of high quality RCTs OR Appropriately designed RCT with adequate power to answer the question posed by the investigators
	1B	Nonrandomized clinical trial or cohort study with indisputable results
	2	RCT or systematic overview that does not meet Level 1 criteria
	3	Nonrandomized clinical trial or cohort study; systematic overview or meta-analysis of level 3 studies
	4	Other

Table 8: Grades of recommendation and Levels of evidence of the CDA 2013 guideline for studies of treatment and prevention

Domus Medica 2015		
Grades of recommendation	1	Strong recommendation
	2	Weak recommendation
Levels of evidence	A	High level of evidence
	B	Moderate level of evidence
	C	Low level of evidence
	GPP	Good Practice Point/ Recommendation based on consensus

Table 9: Grades of recommendation and Levels of evidence of the Domus Medica 2015 guideline.

EASD/ADA 2015
The EASD/ADE 2015 guideline did not attribute levels of evidence or grades of recommendation to its recommendations, nor to the underlying evidence.

Table 10: Levels of evidence of the EASD/ADA 2015 guideline

ESC/EASD 2013		
Grades of recommendation	I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective
	II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure
	Ila	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.
	Ilb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.
	III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.
Levels of evidence	A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
	B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
	C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Table 11: Levels of evidence of the ESC/EASD 2013 guideline

NICE 2015		
The quality of evidence is assessed by using the GRADE approach, but where GRADE allocates labels or symbols to represent the strength of a recommendation, NICE does not do this. Instead, the concept of strength is reflected in the wording of the recommendation (see section 9.3.3 in the NICE guidelines manual 2012).		
Recommendations that must be used	There is a legal duty to apply the recommendation / intervention	Use “must” or “must not” Use the passive voice: “intervention x must be used”

Recommendations that should be used	The intervention will do more good than harm and will be cost-effective	Use direct instructions Prefer “ (do not) offer, refer, advise, discuss” to “should”
Recommendations that could be used	The intervention will do more good than harm for most patients and will be cost-effective Other options may be similarly cost-effective Some patients may opt for a less effective but cheaper intervention Results of the intervention are more likely to vary	Use direct instructions Prefer “(do not) consider” to “could” Other options depending on phrasing: “think about, assess”.

Table 12: Grades of recommendation and Levels of evidence of the NICE 2015 guideline.

ERBP 2015		
Grades of recommendation	1	Strong
	2	Weak
Levels of evidence	A	High
	B	Moderate
	C	Low
	D	Very Low

Table 13: Levels of evidence of the ERBP 2015 guideline

3.1.3 Grille Agree II

Des informations sur le score Agree II peuvent être consultées dans la rubrique « Méthodologie ».

Pour un résumé des items évalués dans le domaine « Rigueur d’élaboration », se référer au tableau ci-dessous mentionnant le score de ce domaine pour chaque guide de pratique.

Le score total du domaine est également rapporté dans cette table.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
CDA 2013	5	3	5	4	6	7	6	7	43	77%
NICE 2015	7	7	7	4	6	7	5	5	48	86%
Domus Medica 2015	4	4	5	5	7	7	6	7	45	80%
ADA 2016	4	4	5	3	7	7	5	6	41	73%
EASD/ADA 2015	1	1	1	1	7	4	2	3	20	36%
ERBP 2015	7	7	7	6	7	7	5	7	53	95%
AACE/ACE 2015	1	1	6	1	7	7	4	5	32	57%
ESC/EASD 2013	3	3	6	3	7	7	4	5	38	68%

Table 14: AGREE score of selected guidelines on item “Rigour of development”

3.1.4 Populations incluses – interventions – critères de jugement principaux – équipe de développement – public cible

Voir document complet

3.2 Objectifs thérapeutiques métaboliques

3.2.1 Contrôle glycémique

Tous les guides de pratique affirment que les cibles glycémiques doivent être individualisées sur base des caractéristiques du patient.

Les caractéristiques suivantes sont mentionnées:

Characteristic	More strict	Guideline	Less strict	Guideline
Age	/	/	Frail elderly	CDA 2013
Duration of diabetes	Short	Domus Medica 2015, ADA 2016, EASD/ADA 2015, AACE/ACE 2015, ESC/EASD 2013	Longstanding + difficult to achieve target	CDA 2013, Domus Medica 2015, ADA 2016, EASD/ADA 2015, AACE/ACE 2015, ESC/EASD 2013
Risk of severe hypoglycemia	Low	EASD/ADA 2015	Recurrent and severe, hypoglycemia unawareness	CDA 2013, Domus Medica 2015, ADA 2016, EASD/ADA 2015, AACE/ACE 2015, NICE 2015
Presence or absence of cardiovascular disease	No significant	Domus Medica 2015, ADA 2016, AACE/ACE 2015, ESC/EASD 2013	Extensive, high risk	CDA 2013
Life expectancy	Long	Domus Medica 2015, ADA 2016, EASD/ADA 2015, ESC/EASD 2013	Limited	CDA 2013, Domus Medica, ADA 2016, EASD/ADA 2015, AACE/ACE 2015, NICE 2015
Level of functional dependency	/	/	high	CDA 2013, ESC/EASD 2013
Comorbidities	Absent	EASD/ADA 2015	multiple	CDA 2013, ADA 2016, EASD/ADA 2015, AACE/ACE 2015, NICE 2015
Microvascular or cardiovascular complications	Absent	EASD/ADA 2015	extensive	Domus Medica 2015, ADA 2016, EASD/ADA 2015, AACE/ACE 2015, ESC/EASD 2013
Intensity of treatment	Treated with lifestyle or metformin only; or single drug not associated with hypoglycemia	ADA 2016, NICE 2015	/	/
Patient attitude and expected treatment efforts	Highly motivated, adherent	EASD/ADA 2015	Less motivated, nonadherent	EASD/ADA 2015
Resources and support system	Readily available	EASD/ADA 2015	Limited	EASD/ADA 2015, ESC/EASD 2015

Table 15: Summary of patient characteristics on which choice of HbA1c target should be based, according to guidelines.

La plupart des GPC mentionnent une cible glycémique à atteindre par la majorité des patients, une cible plus strict pour certains et une cible plus souple pour d'autres (CDA 2013, Domus Medica 2015, ADA 2016, EASD/ADA 2015, ESC/EASD 2013). NICE 2015 recommande une fourchette d'HbA1c standard entre 6,5% (47,5 mmol/mol) et 7% (53 mmol/mol). AACE/ACE 2015 recommande une cible standard $\leq 6,5\%$, et une cible plus souple de 7-8% (53- 63,9 mmol/mol).

Guideline	More strict	Standard target	More relaxed
CDA 2013	$\leq 6.5\%$ (≤ 47.5 mmol/mol)	$\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol)	7.1 – 8.5% (54.1 – 69.4 mmol/mol)
Domus Medica 2015	<6.5% (<47.5 mmol/mol)	<7% (<53 mmol/mol)	<8% (< 63.9 mmol/mol)
ADA 2016	<6.5% (<47.5 mmol/mol)	<7% (<53 mmol/mol)	<8% (< 63.9 mmol/mol)
EASD/ADA 2015	“more stringent”	7% (53 mmol/mol)	“less stringent”
NICE 2015	/	6.5%-7% (47.5 – 53 mmol/mol)	/
ESC/EASD 2013	6.0-6.5% (42 -47.5 mmol/mol)	<7% (<53 mmol/mol)	7.5-8.0% (58.5 – 63.9 mmol/mol)
AACE/ACE 2015	/	$\leq 6.5\%$ (≤ 47.5 mmol/mol)	7-8% (53- 63.9 mmol/mol)

Table 16: Standard target, stricter and more relaxed HbA1c target, according to guidelines.

Deux guides de pratique affirment que les personnes âgées doivent viser les mêmes cibles que les autres patients (CDA 2013, ADA 2016).

Un guide de pratique affirme que la cible pour les personnes âgées fragiles doit être $\geq 8,5\%$ (69,4 mmol/mol) (CDA 2013) ; dans un autre GPC, la cible dépend de l'état de santé (ADA 2016).

Un GPC ne recommande pas de contrôle plus strict pour les diabétiques avec DFG < 45 mL/min. La cible d'HbA1c dans cette population devrait être de 7,0 à 8,5% (53 to 69.4 mmol/mol), d'après les caractéristiques du patient (ERBP 2015).

Il n'y avait pas de recommandations spécifiques pour les cibles d'HbA1c chez les personnes obèses.

3.2.2 Poids corporel

Trois GPC recommandent une réduction du poids corporel de 5 à 10% (DOMUS MEDICA 2015, NICE 2015, AACE/ACE 2015). Un GPC recommande une réduction de 5% (ADA 2016), un autre d'atteindre un « poids plus bas et sain » (CDA 2013).

Il n'y a pas de recommandations spécifiques pour la cible du poids chez les personnes âgées, en fonction de la durée du diabète, chez les diabétiques avec comorbidité, ou chez les personnes en insuffisance rénale.

3.2.3 Dyslipidémie

Dans le tableau ci-dessous vous trouverez les cibles de cholestérol LDL chez les patients diabétiques, avec ou sans risque cardiovasculaire majoré, telles que recommandées dans les guides de pratiques sélectionnés.

	Target LDL-C for DM, no additional CVD risk factor	Target LDL-C for DM, additional CVD or CVD risk factors
CDA 2013		≤77 mg/dL
Domus Medica 2015	<100 mg/dL	<70 mg/dL
AACE/ACE 2015	<100mg/dL	<70 mg/dL
ESC/EASD 2013	<100 mg/dL	<70 mg/dL

Table 17 LDL-C targets for diabetics with or without additional cardiovascular risk factors, according to guidelines.

Un guide de pratique ne recommandait pas une cible particulière à atteindre (ADA 2016).

Ce guide de pratique recommande de traiter les patients âgés en bonne santé avec les mêmes cibles que chez les autres patients. Chez les patients fragiles, il convient d'évaluer le bénéfice potentiel d'une statine (ADA 2016).

Chez des patients diabétiques avec un DFG<45mL/min, la dose des médicaments hypolipidémiants doit être adaptée selon la fonction rénale, pas selon les valeurs lipidiques, d'après une GPC (ERBP 2015).

Il n'y avait pas de recommandations spécifiques sur des cibles de cholestérol à atteindre en fonction de la durée du diabète ou chez les personnes obèses.

3.2.4 Pression artérielle

Dans le tableau ci-dessous vous retrouverez les cibles de pression artérielle chez les patients diabétiques, avec ou sans risque cardiovasculaire supplémentaire, telles que recommandées dans les guides de pratiques sélectionnés.

	Systolic target value (mmHg)	Diastolic target value (mmHg)
CDA 2013	<130	<80
DOMUS MEDICA 2015	<140	<90
ADA 2016	<140	<90
	<130 (if young, albuminuria, + additional CVD risk) IF achievable without undue disease burden	<80 (if young, albuminuria, + additional CVD risk) IF achievable without undue disease burden
NICE 2015	<140	<80
	<130 (kidney, eye or	<80 (kidney, eye or

	cerebrovascular damage)	cerebrovascular damage)
AACE/ACE 2015	130	80
	<120 Consider for some patients, provided this target can be reached safely without adverse effects	<80 Consider for some patients, provided this target can be reached safely without adverse effects
	More relaxed goals for frail patients with complicated comorbidities or those who have adverse medication effects	
ESC/EASD 2013	<140	<85

Table 18: Systolic and diastolic target values according to guidelines

Un guide de pratique recommande de traiter les patients âgés en bonne santé avec les mêmes cibles que chez les autres patients. Cependant, les cibles de <130/70 mmHg ne sont pas recommandées. Pour des patients âgés en très mauvaise santé, une cible de <150/90 est suggérée (ADA 2016).

Un guide de pratique suggère une cible de pression artérielle inférieure chez les patients avec un DFG <45 ml/min. La cible de pression systolique dans cette population est de <140 mmHg (ERBP 2015).

Il n'y avait pas de recommandations spécifiques sur les cibles de pression artérielle en fonction de la durée du diabète ou chez les personnes obèses.

3.3 Agonistes du récepteur du GLP-1

3.3.1 Quel est le rôle des agonistes du récepteur du GLP-1?

	CDA 2013 (LoE/GoR)	ADA 2016 EASD/ADA 2015 (LoE/GoR)	Domus Medica 2015 (LoE/GoR)	NICE 2015 (LoE/GoR)	AACE/ACE 2015 (LoE/GoR)
1st step	Metformin (A for overweight patients; D, consensus for non- overweight patients)	Metformin (A)	Metformin (1A)	Metformin (no LoE/GoR)	Metformin OR GLP-1, DPP4, SGLT2, acarbose if entry A1C <7.5% (58.5 mmol/mol) (C, BEL 3)
2nd step (intensification)	Choose from all other classes (D, consensus)	Second oral agent, GLP-1 or basal insulin (A)	Other oral agent (1C)	DPP4-i OR pioglitazone OR sulfanylurea (no LoE/GoR)	Immediately if HbA1c >7.5% (58.5 mmol/mol) Met + GLP-1 or SGLT2 OR DPP-4

					(C, BEL 3)
3rd step (intensification)		Add third agent (choice between oral agents, GLP-1 or basal insulin) (no LoE/GoR)	Third oral drug, basal insulin, or GLP-1 (1C)	Met + DPP4+SU OR met+pio+SU OR met+ pio Or SU + SGLT-2 OR insulin (no LoE/GoR)	
4th step (intensification)		Metformin + basal insulin + prandial insulin OR GLP-1 (no LoE/GoR)		Met + SU + GLP-1 // GLP-1 + insulin ONLY if specialist care advice (no LoE/GoR)	

Table 19: Summary of 1st choice pharmacological agents for each step of diabetes treatment. In green: the steps in which a GLP-1 is a possible choice according to the guideline.

Tous les guides de pratique sélectionnés suggèrent de baser le choix du traitement pharmacologique sur les caractéristiques du patient (comorbidités, préférences, poids corporel, risque d'hypoglycémie) ainsi que sur le médicament en question (efficacité, risque d'hypoglycémie, effet sur le poids corporel, effets indésirables, contre-indications, coût).

Dans un guide de pratique, les agonistes du récepteur GLP-1 sont mentionnés comme choix possible en monothérapie AACE/ACE 2015).

Dans 3 GPC, un agoniste du récepteur du GLP-1 est un choix possible en bithérapie, après une monothérapie sous metformine (CDA 2013, ADA 2016, EASD/ADA 2015).

Dans un GPC, un agoniste du récepteur du GLP-1 n'est un choix possible qu'en trithérapie, après une bithérapie avec deux autres médicaments per os (Domus Medica 2015).

Dans un GPC, un agoniste du récepteur de GLP-1 n'est qu'un choix possible que comme quatrième étape, après l'échec d'une trithérapie.

Aucun GPC n'énonce une préférence pour un agoniste du récepteur du GLP-1 plutôt qu'un autre.

	Glucose lowering	Hypoglycemia	Weight	Ease of use	Other endpoints	Adverse effects	Contra-indications	Cost
AACE/ACE 2015	Mild to moderate	Neutral	Loss	/	/	<ul style="list-style-type: none"> GI adverse effects : Moderate caution in prescribing information about pancreatitis 	Exenatide not indicated in CrCl <30 mL/min	/
ADA 2016	Efficacy high	Low risk	Loss	<ul style="list-style-type: none"> Injectable Training requirements 	Lowers some cardiovascular risk factors	<ul style="list-style-type: none"> GI side effects (nausea, vomiting, diarrhea) Elevated heart rate ? acute pancreatitis C-cell hyperplasia/ medullary thyroid tumors in animals 	/	High
CDA 2013	1.0% expected decrease in A1c ; relative A1c lowering ↘↘ to ↘↘↘ Improved postprandial control	Negligible risk as monotherapy	Significant loss	Administration parenteral	/	<ul style="list-style-type: none"> Nausea and vomiting Rare cases of pancreatitis Parafollicular cell hyperplasia 	Contraindicated with personal/family history of medullary thyroid cancer or multiple endocrine neoplasia syndrome type 2	High
Domus Medica 2015	Effect on post-prandial glucose > fasting glucose	Few hypoglycemias	Loss	<ul style="list-style-type: none"> Versus insulin : easy administration : less education, 	<ul style="list-style-type: none"> Blood pressure reduction No data on 	/	<ul style="list-style-type: none"> Only when there is still endogenous beta cell activity Not to be used in 	High

				<ul style="list-style-type: none"> no dose titration Versus insulin : limited need for self-monitoring 	<ul style="list-style-type: none"> long-term effectiveness No data on long-term safety No data on hard endpoints/ diabetes-related complications 		renal failure	
ERBP 2015	Evidence for beneficial effect	Evidence for beneficial effect	Evidence for beneficial effect	/	<ul style="list-style-type: none"> All cause mortality : not investigated or insufficient data CV events : not investigated or insufficient data 	/	<ul style="list-style-type: none"> Lixisenatide : dose adaptation in advanced CKD Exenatide : avoid in advanced CKD Liraglutide : dose adaptation in advanced CKD most likely not necessary 	/

Table 20: Summary of advantages, disadvantages and considerations of GLP-1 RA

Cinq des guides de pratique sélectionnés fournissent des tableaux avec un résumé des avantages, inconvénients et autres considérations concernant les analogues du récepteur du GLP-1 (AACE/ACE 2015, ADA 2016, CDA 2013, Domus Medica 2015, ERBP 2015). Aucun de ces tableaux ne fait partie d'une recommandation formelle, donc il n'y avait pas de degré de recommandation ou de niveau de preuves.

Tous ces GPC mentionnent l'efficacité des agonistes du récepteur du GLP-1, notamment la diminution de la glycémie, la diminution des hypoglycémies ainsi que du poids corporel comme avantages.

La facilité d'emploi est mentionnée une fois en faveur des agonistes du récepteur du GLP-1, comparé à l'insuline (Domus Medica 2015), et une autre fois en leur défaveur comparé aux agents antidiabétiques oraux (ADA 2016, CDA 2013).

L'effet sur les risques cardiovasculaires (pression artérielle) est mentionné comme un avantage des agonistes du récepteur du GLP-1 par 2 GPC (ADA 2016, Domus Medica 2015). Cependant, deux GPC citent le manque de données sur des critères de jugement forts (événements cardiovasculaires, mortalité, complications liées au diabète) et le manque de données sur l'efficacité à long terme comme désavantage possibles (Domus Medica 2015, ERBP 2015).

Trois guides de pratique mentionnent les effets indésirables (AACE/ACE 2015, ADA 2016, CDA 2013) ; tous citent les troubles gastro-intestinaux et un risque de pancréatite, bien qu'il n'y ait que peu de certitude. Deux guides de pratique mentionnent les troubles thyroïdiens ou le cancer de la thyroïde (ADA 2016, CDA 2013).

Trois guides de pratique mentionnent des contre-indications pour les agonistes du récepteur du GLP-1 en cas d'insuffisance rénale (AACE/ACE 2015, Domus Medica 2015 ; ERBP 2015). Le GPC ERBP 2015 distingue entre les différents agonistes du récepteur du GLP-1 (exénatide, liraglutide, et lixisénatide) en ce qui concerne leur usage dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique.

Trois guides de pratique mentionnent le coût élevé des agonistes du récepteur du GLP-1 comme désavantage (ADA 2016, CDA 2013, Domus Medica 2015).

3.3.2 Quelles sont les combinaisons rationnelles avec d'autres antidiabétiques?

Deux GPC n'énoncent pas de préférence pour certaines combinaisons avec un agoniste du récepteur du GLP-1 (CDA 2013, AACE/ACE 2015).

ADA 2016 et EASD/ADA 2015 recommandent de combiner la metformine et un AR GLP-1 avec un sulfamide hypoglycémiant, un diurétique thiazidique ou une insuline basale. La combinaison de metformine, d'insuline basale et d'AR GLP-1 est également recommandée.

Si une insuline basale et un agoniste du récepteur du GLP-1 sont combinés, Domus Medica 2015 recommande de maintenir la thérapie par sulfamidés hypoglycémiant et metformine.

NICE 2015 recommande la combinaison de metformine + sulfamidés hypoglycémiants + agonistes du récepteur du GLP-1. La combinaison GLP-1 plus insuline est uniquement recommandée sur l'avis d'un spécialiste et si une équipe pluridisciplinaire peut assurer un suivi continu.

3.3.3 Comment suivre un traitement par agonistes du récepteur du GLP-1 ?

La plupart des guides de pratique recommandent de contrôler la glycémie tous les 3-6 mois et d'ajuster le traitement si la cible n'est pas atteinte (CDA 2015, ADA 2016, EASD/ADA 2015, AACE/ACE 2015).

Nice 2015 recommande de continuer les agonistes du récepteur du GLP-1 uniquement s'ils entraînent une diminution d'1% (11 mmol/mol) de l'HbA1c et une perte du poids corporel d'au moins 3% du poids initial endéans les 6 mois.

3.3.4 Groupes spécifiques - insuffisance rénale

Pour les personnes diabétiques et en insuffisance rénale avec un DFG < 45 mL /min, le guide de pratique ERBP 2015 recommande la metformine en première ligne, avec une dose adaptée à la fonction rénale (1500-850 mg / jour pour une IRC stade 3, 500 mg/j pour une IRC stade 4, à considérer avec prudence en cas d'IRC stade 5).

La seconde étape est de rajouter un médicament avec un faible risque d'hypoglycémie. Cela pourrait être un agoniste du récepteur du GLP-1.

Il est nécessaire d'adapter la dose d'exénatide et de lixisénatide à partir d'une IRC de stade 2 (<90 mL/min). Il convient d'éviter l'exénatide à partir d'une IRC stade 4 (<30 mL/min).

3.3.5 Groupes spécifiques - autres

Il n'y a pas de recommandation spécifique pour l'usage des agonistes du récepteur du GLP-1 chez les personnes âgées, en fonction de la durée du diabète, chez les diabétiques avec comorbidités, ou chez les personnes obèses.

4 Albiglutide – Résumé et conclusions

4.1 Monothérapie

4.1.1 Albiglutide versus placebo

Albiglutide 30 mg or 50mg once weekly versus placebo			
Bibliography: Nauck 2016 HARMONY-2(15)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	309 (1) 52 weeks	Mean difference <u>Albi 30 mg vs pla</u> -0.84% (95%CI -1.11%,-0.58%) p<0.0001 <u>Albi 50 mg vs pla</u> -1.04% (95%CI -1.31%,-0.77%) p<0.0001 SS in favour of albiglutide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 large drop out (>20%) + large number of hyperglycaemic rescue (15-50%)with LOCF , but sensitivity analysis Consistency:NA Directness:ok Imprecision:ok
Body weight change from baseline	309 (1) 52 weeks	Albi 30 mg vs pla: -0.39kg vs -0.66kg Albi 50 mg vs pla -0.86kg vs -0.66 kg NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -2 large drop out (>20%), large number of hyperglycaemic rescue (15-50%), all these were LOCF Consistency:NA Directness:ok Imprecision: unable to assess
Adverse events leading to withdrawal	309 (1) 52 weeks	Albi 30 mg: 5.0% Albi 50 mg:13.1% Pla:2.0% NT, described as 'more' with albiglutide compared to placebo	Not applicable
Diarrhea	309 (1) 52 weeks	Albi 30 mg: 9.9% Albi 50 mg:13.1% Pla:11.9% NT, described as 'similar' to placebo	Not applicable
Nausea	309 (1) 52 weeks	Albi 30 mg: 9.9% Albi 50 mg:9.1% Pla:7.9% NT, described as 'similar'	Not applicable
Vomiting	309 (1) 52 weeks	Albi 30 mg: 3% Albi 50 mg: 3% Pla:1% NT, described as 'higher' with albiglutide	Not applicable

Severe hypoglycaemia	309 (1) 52 weeks	Albi 30 mg:0 Albi 50mg:0 Pla: 0	Not applicable
-----------------------------	------------------------	---------------------------------------	----------------

Table 21

Dans cette RCT en double aveugle, 309 patients chez lesquels le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé avec un régime et de l'activité physique, ont été randomisés : soit albiglutide 30 mg 1x/semaine, soit albiglutide 50 mg 1x/semaine, soit placebo, pendant 52 semaines. L'âge moyen était de 53 ans, la durée moyenne du diabète de 4 ans, l'HbA1c de base était de 8,1% et l'IMC de 33,5%. Seuls 3% des participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Il y a eu beaucoup d'abandons durant l'étude (>20%) et une large partie des patients a reçu une thérapie de recours avec d'autres médicaments antidiabétiques suite à l'hyperglycémie (presque 50% des patients dans le groupe placebo). Ceci limite notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes.

À 52 semaines, l'HbA1C présentait une diminution par rapport à la valeur initiale, plus forte avec chacune des deux doses d'albiglutide, versus placebo (correspondant à une différence moyenne de -0,84% sous albiglutide 30 mg, et de -1,04% sous albiglutide 50 mg versus placebo)

GRADE: MODERATE quality of evidence

À 52 semaines, il n'y avait pas de différence entre les modifications de poids sous albiglutide et sous placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté.

Les auteurs affirment qu'il n'y avait pas plus d'abandons suite aux effets indésirables avec l'albiglutide 30 mg (5%), qu'avec l'albiglutide 50mg (13%) ou avec le placebo (2%).

GRADE: not applicable

Les fréquences des diarrhées et des nausées étaient décrites comme « similaires » entre les deux groupes.

La fréquence des vomissements était décrite comme « plus élevée » sous albiglutide (3% dans les deux groupes) versus placebo.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

4.2 Thérapie combinée avec la metformine

4.2.1 Albiglutide + metformine versus placebo + metformine

Albiglutide 30 to 50 mg + metformin versus placebo + metformin			
Bibliography: Ahren 2014 HARMONY 3(16)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	403 for this comparison (1) 104 w	Mean difference -0.9% (95%CI -1.2 to -0.7) p<0.0001 SS in favour of albiglutide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 drop out 33% and high rate of hyperglycaemic rescue (26% albi and 59% pla), unclear randomization and allocation concealment Consistency:NA Directness: cfr hyperglycemic rescue Imprecision:ok
Body weight change from baseline	403 for this comparison (1) 104 w	Albi: -1.21 kg Pla: -1.0 kg NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 drop out 33% and high rate of hyperglycaemic rescue (26% albi and 59% pla), unclear randomization and allocation concealment Consistency:NA Directness: cfr hyperglycemic rescue Imprecision: unable to assess
Adverse events leading to withdrawal	403 for this comparison (1) 104 w	Albi: 6.6% Pla: 5% NT	Not applicable
Diarrhea	403 for this comparison (1) 104 w	albi:12.6% pla:10.9% NT	Not applicable
Nausea	403 for this comparison (1) 104 w	albi:10.3% pla:7.9% NT	Not applicable
Vomiting	403 for this comparison (1) 104 w	albi:5.6% pla:1.0% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	403 for this comparison (1) 104 w	Albi: 0 Pla: 0	Not applicable

Table 22

Dans cette RCT à 4 bras, en double aveugle, l'albiglutide, la sitagliptine et le glimépiride étaient comparés entre eux et avec un placebo. Les résultats pour les autres bras de traitement sont rapportés ailleurs dans cette revue de la littérature. 403 patients, dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥ 1500 mg ou dose maximale tolérée) ont été randomisés sous albiglutide 30 mg ou placebo pendant 104 semaines. L'albiglutide pouvait être titrée jusque 50 mg si une hyperglycémie persistait (ce qui fut le cas de 53% des patients).

L'âge moyen était 53 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA1c de base était de 8,1% et l'IMC moyen de 33,5%. Le nombre de patients qui avaient des antécédents d'infarctus du myocarde n'était pas clairement précisé. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Il y a eu beaucoup d'abandons durant l'étude (33%) et une large partie des patients a reçu une thérapie de recours avec d'autres médicaments antidiabétiques suite à l'hyperglycémie (presque 50% des patients dans le groupe placebo). Ceci limite notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes.

À 104 semaines, l'**HbA1C** présentait une **diminution** statistiquement significative par rapport à la valeur initiale, plus forte avec l'albiglutide, versus placebo (différence moyenne de -0,9%).

GRADE: LOW quality of evidence

À 104 semaines, il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative entre les modifications de poids sous albiglutide et sous placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté.

Il y a eu 6,6% d'abandons suite aux effets indésirables sous albiglutide et 5% sous placebo

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 13% sous albiglutide et de 11% sous placebo.

La fréquence des nausées était respectivement de 10% sous albiglutide et de 7,9% sous placebo et décrites comme « comparables ».

La fréquence des vomissements était de 5,6% sous albiglutide et de 1,0% sous placebo.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

4.2.2 Albiglutide + metformine versus glimépiride + metformine

Albiglutide 30 to 50 mg + metformin ≥1500mg versus glimepiride 2 to 4 mg + metformin ≥1500mg			
Bibliography: Ahren 2014 HARMONY 3(16)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	609 for this comparison (1) 104 w	Mean difference MD -0.3% (95%CI -0.5 to -0.1) p= 0.0033 for superiority SS in favour of albiglutide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 drop out 33% and high rate of hyperglycemic rescue (26% albi and 33% glim), with LOCF, incomplete noninferiority testing, unclear allocation concealment and randomization Consistency: NA Directness: cfr hyperglycemic rescue Imprecision:ok
Body weight change from baseline	609 for this comparison (1) 104 w	Albi: -1.21 kg glim:+1.17kg p<0.0001 SS in favour of albiglutide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 drop out 33% and high rate of hyperglycaemic rescue (26% albi and 33% glim), with LOCF, incomplete noninferiority testing, unclear allocation concealment and randomization Consistency:NA Directness: cfr hyperglycemic rescue Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	609 for this comparison (1) 104 w	Albi: 6.6% Glim: 4.6% NT	Not applicable
Diarrhea	609 for this comparison (1) 104 w	albi: 12.6% Glim: 9.1% NT	Not applicable
Nausea	609 for this comparison (1) 104 w	albi:10.3% glim:6.2% NT	Not applicable
Vomiting	604 for this comparison (1) 104 w	Albi:5.6% Glim:6.2% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	609 for this comparison (1) 104 w	Albi: 0 Glim: 0	Not applicable

Table 23

Dans cette RCT à 4 bras, en double aveugle, l'albiglutide, la sitagliptine et le glimépiride étaient comparés entre eux et avec un placebo. Les résultats pour les autres bras de traitement sont rapportés ailleurs dans cette revue de la littérature.

609 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥ 1500 mg ou dose maximale tolérée) ont été randomisés sous albiglutide 30 mg ou glimépiride 2mg pendant 104 semaines.

L'albiglutide pouvait être titrée jusque 50 mg si une hyperglycémie persistait (dose moyenne à la fin de l'étude de 40,5 mg). Le glimépiride pouvait être titré jusque 4 mg en cas d'hyperglycémie persistante (dose moyenne à la fin de l'étude de 3,1 mg).

L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA1c initiale était de 8,2% et l'IMC moyen de 33,5% kg/m². Le nombre de patients qui avaient des antécédents d'infarctus du myocarde n'était pas clairement précisé. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Il y a eu beaucoup d'abandons durant l'étude (33%) et une large partie des patients a reçu une thérapie de recours avec d'autres médicaments antidiabétiques suite à l'hyperglycémie (26% dans le groupe sous albiglutide et 33% dans le groupe sous glimépiride). Ceci limite notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes.

Chez les patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 104 semaines, l'HbA1c présentait une diminution par rapport à la valeur de base plus forte avec l'albiglutide qu'avec le glimépiride.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 104 semaines, la perte de poids corporel sous albiglutide différait de façon statistiquement significative du changement de poids sous glimépiride (prise de poids).

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

GRADE cannot be applied.

Il y a eu 6,6% d'abandons suite aux effets indésirables sous albiglutide et 4,6% sous glimépiride.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 12,6% sous albiglutide et de 9,1% sous glimépiride.

La fréquence des nausées était respectivement de 10,3% sous albiglutide et de 6,2% sous glimépiride et décrite comme « comparable ».

La fréquence des vomissements était respectivement de 5,6% sous albiglutide et de 1,0% sous placebo.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

4.2.3 Albiglutide + metformine versus sitagliptine + metformine

Albiglutide 30 to 50 mg + metformin ≥1500mg versus sitagliptin 100 mg + metformin ≥1500mg			
Bibliography: Ahren 2014 HARMONY 3(16)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	604 for this comparison (1) 104 w	Mean difference -0.4% (95%CI -0.5 to -0.2) p<0.0001 for superiority SS in favour of albiglutide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 drop out 33% and high rate of hyperglycemic rescue (26% albi and 36% sita), incomplete noninferiority testing, unclear allocation concealment and randomization Consistency: NA Directness: cfr hyperglycemic rescue Imprecision:ok
Body weight change from baseline	604 for this comparison (1) 104 w	Albi: -1.21 kg Sita:-0.86 kg NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 drop out 33% and high rate of hyperglycaemic rescue (26% albi and 36% sita), incomplete noninferiority testing, unclear allocation concealment and randomization Consistency:NA Directness:cfr hyperglycemic rescue Imprecision: unable to assess
Adverse events leading to withdrawal	604 for this comparison (1) 104 w	Albi: 6.6% Sita: 3.6% NT	Not applicable
Diarrhea	604 for this comparison (1) 104 w	Albi: 12.6% Sita: 8.6% NT	Not applicable
Nausea	604 for this comparison (1) 104 w	albi: 10.3% sita: 6.6% NT	Not applicable
Vomiting	604 for this comparison (1) 104 w	albi: 5.6% sita: 4.3% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	604 for this comparison (1) 104 w	Albi: 0 Sita: 0	Not applicable

Table 24

Dans cette RCT à 4 bras, en double aveugle, l'albiglutide, la sitagliptine et le glimépiride étaient comparés entre eux et avec un placebo. Les résultats pour les autres bras du traitement sont rapportés ailleurs dans cette revue de la littérature.

604 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥ 1500 mg ou dose maximale tolérée) ont été randomisés sous albiglutide 30 mg ou sitagliptine 100 mg pendant 104 semaines. L'albiglutide pouvait être titrée jusque 50 mg si une hyperglycémie persistait (ce qui fut le cas de 53% des patients).

L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA1c de base était de 8,2% et l'IMC moyen de 33,5 kg/m². Le nombre de patients qui avaient des antécédents d'infarctus du myocarde n'était pas clairement précisé. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Il y a eu beaucoup d'abandons durant l'étude (33%) et une large partie des patients a reçu une thérapie de recours avec d'autres médicaments antidiabétiques suite à l'hyperglycémie (26% dans le groupe albiglutide et 36% dans le groupe sitagliptine). Ceci limite notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes.

Chez les patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 104 semaines, l'HbA1c présentait une diminution par rapport à la valeur initiale, plus forte avec l'albiglutide qu'avec la sitagliptine.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 104 semaines, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les modifications de poids sous albiglutide et sous sitagliptine.

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 6,6% d'abandons suite aux effets indésirables sous albiglutide et 3,6% sous sitagliptine.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 12,6% sous albiglutide et de 8,6% sous sitagliptine.

La fréquence des nausées était respectivement de 10,3% sous albiglutide et de 6,6% sous sitagliptine et décrite comme « comparable ».

La fréquence des vomissements était respectivement 5,6% sous albiglutide et 4,3% sous sitagliptine.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

4.3 Thérapie combinée avec metformine et sulfamidés hypoglycémiants

4.3.1 Albiglutide + metformine + glimépiride versus placebo + metformine + glimépiride

albiglutide 30 to 50 mg/week + metformin \geq 1500mg/d + glimepiride 4mg/d versus placebo + metformin \geq 1500mg/d + glimepiride 4mg/d			
Bibliography: Home 2015(17) HARMONY 5			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	397 for this comparison (1) 52 weeks	Mean difference -0.87% (95%CI -1.07, -0.68) p<0.001 SS in favour of albiglutide	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ LOW Study quality:-2 (high drop out >20%, high rate of hyperglycemic rescue 22% albi vs 56% pla) with LOCF and no sensitivity analysis Consistency:NA Directness: cfr hyperglyc. rescue Imprecision: ok
Body weight change from baseline	397 for this comparison (1) 52 weeks	albi: -0.42kg pla: -0.4 kg NS	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ LOW Study quality:-2 (high drop out >20%, high rate of hyperglycemic rescue 22% albi vs 56% pla)all with LOCF Consistency:NA Directness: cfr hyperglyc. rescue Imprecision: unable to assess
Adverse events leading to withdrawal	397 for this comparison (1) 52 weeks	albi:4.4% pla: 5.2% NT, described as 'similar'	Not applicable
Diarrhea	397 for this comparison (1) 52 weeks	albi:8.9% pla:2.6% NT, described as 'more common with albiglutide'	Not applicable
Nausea	397 for this comparison (1) 52 weeks	albi:9.6% pla:3.5% NT, described as 'more common' with albiglutide	Not applicable
Vomiting	397 for this comparison (1) 52 weeks	albi:2.6% pla:0.9% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	397 for this comparison (1) 52 weeks	albi:0.4% pla:0% NT	Not applicable

Table 25

Dans cette RCT à trois bras, l'albiglutide et la pioglitazone étaient comparées entre eux et avec un placebo. Les résultats pour les autres bras du traitement sont rapportés ailleurs dans cette revue de la littérature.

397 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥ 1500 mg/j) et glimépiride (4 mg/j) ont été randomisés et ont reçu soit de l'albiglutide, soit un placebo pendant 52 semaines.

L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA1c initiale était de 8,2% et l'IMC moyen de 32 kg/m². Seuls 4,2% des participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

L'albiglutide pouvait être titrée jusque 50 mg si une hyperglycémie persistait (dose moyenne à la fin de l'étude: 41,9 mg).

Il y a eu beaucoup d'abandons durant l'étude (21%) et une large partie des patients a reçu une thérapie de recours avec d'autres médicaments antidiabétiques suite à l'hyperglycémie (22% dans le groupe albiglutide et 56% dans le groupe placebo). Ceci limite notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et glimépiride, à 52 semaines, l'HbA1c présentait une diminution par rapport à la valeur initiale, plus forte (-0,87%) sous albiglutide que sous placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et glimépiride, à 52 semaines, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les modifications de poids sous albiglutide et sous placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 4,4% d'abandons suite aux effets indésirables sous albiglutide et 5,2% sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 8,9% sous albiglutide et de 2,6% sous placebo. La fréquence des nausées était respectivement de 9,6% sous albiglutide et de 3,5% sous placebo. La fréquence des vomissements était respectivement 2,6% sous albiglutide et 0,9% sous placebo.

GRADE: not applicable

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 0,4% des patients sous albiglutide et 0% des patients sous placebo.

GRADE: not applicable

4.3.2 Albiglutide + metformine + glimépiride versus pioglitazone + metformine + glimépiride

albiglutide 30 to 50 mg/week + metformin ≥1500mg/d + glimepiride 4mg/d versus pioglitazone 30-45 mg/d + metformin ≥1500mg/d + glimepiride 4mg/d			
Bibliography: Home 2015(17) HARMONY 5			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	569 for this comparison (1) 52 weeks	Mean difference 0.25 (95% CI 0.10, 0.40) albiglutide is not non-inferior to pioglitazone	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 (high drop out >20%, high rate of hyperglycemic rescue 22% albi vs 19% pio, all with LOCF). Incomplete non-inferiority testing Consistency:NA Directness: cfr hyperglyc. rescue Imprecision: ok
Body weight change from baseline	569 for this comparison (1) 52 weeks	Mean difference -4.9 kg(95%CI -5.5 to -4.2) p<0.001 SS in favour of albiglutide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 (high drop out >20%, high rate of hyperglycemic rescue 22% albi vs 19% pio, all with LOCF) Consistency:NA Directness: cfr hyperglyc. rescue Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	569 for this comparison (1) 52 weeks	albi:4.4% pio:6.9% NT, described as 'similar'	Not applicable
Diarrhea	569 for this comparison (1) 52 weeks	albi:8.9% pio:5.4% NT, described as 'more common with albiglutide'	Not applicable
Nausea	569 for this comparison (1) 52 weeks	albi:9.6% pio:4.3% NT, described as 'more common' with albiglutide	Not applicable
Vomiting	569 for this comparison (1) 52 weeks	albi:2.6% pio:1.8% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	569 for this comparison (1) 52 weeks	albi:0.4% pio:1.1% NT	Not applicable

Table 26

Dans cette RCT à trois bras, l'albiglutide et la pioglitazone étaient comparées entre eux et avec un placebo. Les résultats pour les autres bras du traitement sont rapportés ailleurs dans cette revue de la littérature.

569 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥ 1500 mg/j) et glimépiride (4 mg/j) ont été randomisés et ont reçu soit de l'albiglutide 30 mg/semaine, soit de la pioglitazone 30 mg/j pendant 52 semaines.

L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA1c initiale était de 8,2% et l'IMC moyen de 32 kg/m². Seuls 4,2% des participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

L'albiglutide pouvait être titrée jusque 50 mg si une hyperglycémie persistait (dose moyenne à la fin de l'étude: 41,9 mg). De même, la pioglitazone pouvait être titrée jusque 45 mg en cas d'hyperglycémie persistante (dose moyenne à la fin de l'étude : 37,1 mg).

Il y a eu beaucoup d'abandons durant l'étude (21%) et une large partie des patients a reçu une thérapie de recours avec d'autres médicaments antidiabétiques suite à l'hyperglycémie (22% dans le groupe albiglutide et 20% dans le groupe pioglitazone). Ceci limite notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et glimépiride, à 52 semaines, l'HbA1c présentait une diminution par rapport à la valeur initiale sous albiglutide, qui était néanmoins 0,25% plus élevée que la diminution sous pioglitazone. La non-infériorité de l'albiglutide par rapport à la pioglitazone n'a donc pas été établie.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et glimépiride, à 52 semaines, la perte de poids corporel sous albiglutide différait de façon statistiquement significative de la modification de poids sous pioglitazone (prise de poids).

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 4,4% d'abandons suite aux effets indésirables sous albiglutide et 6,9% sous pioglitazone.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 8,9% sous albiglutide et de 5,4% sous pioglitazone.

La fréquence des nausées était respectivement de 9,6% sous albiglutide et de 4,3% sous pioglitazone.

La fréquences des vomissements était respectivement de 2,6% sous albiglutide et de 1,8% sous pioglitazone.

GRADE: not applicable

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 0,4% des patients sous albiglutide et chez 1,1% des patients sous pioglitazone.

GRADE: not applicable

4.3.3 Albiglutide + metformine +/- sulfamidés hypoglycémiants versus insuline glargine + metformine +/- sulfamidés hypoglycémiants

Albiglutide 30 to 50 mg/w + metformin +/- sulfonyleurea versus insulin glargine titrated + metformin +/- sulfonyleurea			
Bibliography: Weissman 2014(18) HARMONY 4			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	779 (1) 52 weeks	albi: -0.67% ins glar: -0.79% treatment difference 0.11% (95%CI -0.04 to 0.27) albiglutide is non-inferior to insulin glargine when added to MET+/- SU	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 open label, 20% drop out, 25% hyperglycaemic rescue, all with LOCF, incomplete noninferiority testing Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	779 (1) 52 weeks	albi: - 1.06kg ins glar:+ 1.57kg treatment difference: -2.61kg (95%CI -3.20 to -2.02) p<0.0001 SS in favour of albiglutide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 open label, 20% drop out, 25% hyperglycaemic rescue, all with LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	779 (1) 52 weeks	albi:6.9% ins glar:2.5% NT, described as 'more' with albiglutide	Not applicable
Diarrhea	779 (1) 52 weeks	albi:7.5% ins glar:4.1% NT	Not applicable
Nausea	779 (1) 52 weeks	albi:9.9% ins glar:3.7% NT, described as 'more' with albiglutide	Not applicable
Vomiting	779 (1) 52 weeks	albi:3.7% ins glar:3.8% NT, described as 'similar'	Not applicable
Severe hypoglycaemia	779 (1) 52 weeks	albi:0.4% ins glar:0.4% (all in metformin + SU) NT	Not applicable
			Not applicable

Table 27

Cette étude de non-infériorité, en ouvert, a randomisé 779 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥ 1500 mg/j) avec ou sans sulfamidés hypoglycémiant : soit albiglutide 30 mg/semaine, soit insuline glargine 1x/jour, pendant 52 semaines.

L'albiglutide pouvait être titrée jusqu'à 50 mg/ semaine en cas d'hyperglycémie persistante (dose moyenne à la fin de l'étude: 43,4 mg/sem). L'insuline glargine était titrée d'après la glycémie plasmatique à jeun (dose moyenne à la fin de l'étude : 35,1 unités).

La combinaison de metformine et de sulfamidé hypoglycémiant était prise par 81% des patients. L'âge moyen était de 55,5 ans, la durée moyenne du diabète était de 8,8 ans, l'HbA1c initiale était de 8,3% et l'IMC moyen de 33 kg/m². Seuls 5% des participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Il y a eu beaucoup d'abandons durant l'étude (20%) et une large partie des patients a reçu une thérapie de recours avec d'autres médicaments antidiabétiques suite à l'hyperglycémie (25%). Ceci limite notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine avec ou sans sulfamidé hypoglycémiant, à 52 semaines, l'ajout d'albiglutide était non-inférieur à l'ajout d'insuline glargine en ce qui concerne la diminution de l'HbA1c.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine avec ou sans sulfamidé hypoglycémiant, à 52 semaines, l'ajout d'albiglutide a diminué le poids corporel versus insuline glargine (qui entraîna une prise de poids).

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE

Il y avait 6,2% d'abandons suite aux effets indésirables sous albiglutide et 2,5% sous insuline glargine.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 7,5% sous albiglutide et de 4,1% sous insuline glargine.

La fréquence des nausées était respectivement de 9,9% sous albiglutide et de 3,7% sous insuline glargine.

La fréquence des vomissements était respectivement de 3,7% sous albiglutide et de 3,8% sous insuline glargine.

GRADE: not applicable

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 0,4% des patients sous albiglutide et chez 0,4% des patients sous insuline glargine. Tous ces patients prenaient de la metformine et un sulfamidé hypoglycémiant.

GRADE: not applicable

4.4 Thérapie combinée avec pioglitazone +/- metformine

4.4.1 Albiglutide + pioglitazone +/- metformine versus placebo + pioglitazone + metformine

Albiglutide 30 mg once weekly + pioglitazone +/- metformin versus placebo + pioglitazone +/- metformin			
Bibliography: Reusch 2014(19) HARMONY 1			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	310 (1) 52 weeks	albi: -0.8% pla: -0.1% treatment difference total population -0.8%, (95% CI -1.0 to -0.6) p<0.0001 SS in favour of albiglutide (similar results in treatment subgroups pio + met; pio only)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:- 2 drop out +/- 20% and hyperglycaemic rescue 24% albi, 48% pla) all + LOCF, no sensitivity analysis Consistency:NA Directness:ok Imprecision:ok
Body weight change from baseline	310 (1) 52 weeks	albi: +0.28kg pla: +0.45kg treatment difference -0.2kg NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:- 2 drop out +/- 20% and hyperglycaemic rescue 24% albi, 48% pla) all + LOCF Consistency:NA Directness:ok Imprecision: unable to assess
Adverse events leading to withdrawal	310 (1) 52 weeks	albi:4.7% pla:6.6%	Not applicable
Diarrhea	310 (1) 52 weeks	albi:11.3% pla:8.6% NT, reported as 'more frequently)	Not applicable
Nausea	310 (1) 52 weeks	albi:10.7% pla:11.3%	Not applicable
Vomiting	310 (1) 52 weeks	albi:4.0% pla:4.0%	Not applicable
Severe hypoglycaemia	310 (1) 52 weeks	albi:3.3% pla:1.3%	Not applicable

Table 28

Dans cette RCT en double aveugle, 310 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous pioglitazone ≥ 30 mg avec ou sans metformine ≥ 1500 mg, ont été randomisés : soit albiglutide 30 mg, soit placebo, pendant 52 semaines.

L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 8 ans, l'HbA1c initiale était de 8,1% et l'IMC moyen était 34,1 kg/m². Seuls 4,3% des patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Il y a eu beaucoup d'abandons durant l'étude (plus ou moins 20%) et une large partie des patients a reçu une thérapie de recours avec d'autres médicaments antidiabétiques suite à l'hyperglycémie (24% sous albiglutide et 47% sous placebo). Ceci limite notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous pioglitazone avec ou sans metformine, à 52 semaines, l'HbA1c présentait une diminution par rapport à la valeur initiale plus forte suite à l'ajout d'albiglutide que sous placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous pioglitazone avec ou sans metformine, à 52 semaines, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les modifications de poids sous albiglutide et sous placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 4,7% d'abandons suite aux effets indésirables sous albiglutide et 6,6% sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 11,3% sous albiglutide et de 8,6% sous placebo. La fréquence des nausées était respectivement de 10,7% sous albiglutide et de 11,3% sous placebo. La fréquence des vomissements était respectivement de 4,0% sous albiglutide et de 4,0% sous placebo.

GRADE: not applicable

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 3,3% des patients sous albiglutide et chez 1,3% des patients sous placebo.

GRADE: not applicable

4.5 Thérapie combinée avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux

4.5.1 Albiglutide + 1 ou plusieurs antidiabétiques oraux versus liraglutide + 1 ou plusieurs antidiabétiques oraux

Albiglutide 50 mg/w + oral antidiabetic drugs versus liraglutide 1.8mg/d + oral antidiabetic drugs			
Bibliography: Pratley 2014(20) HARMONY 7			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	841 (1) 32 weeks	albi:-0.79% lira: -0.98 treatment difference: 0.21 (95%CI 0.08 to 0.34) non-inferiority of albiglutide not established	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 15% drop out and 12 % hyperglycaemic rescue with LOCF. Open label. Consistency:NA Directness: -1 no distinctions as to concomitant treatment Imprecision:ok
Body weight change from baseline	841 (1) 32 weeks	albi:-0.64kg lira: -2.19k treatment difference -1.55 kg (95%CI -1.05 to -2.06) SS more weight loss with liraglutide	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 15% drop out and 12 % hyperglycaemic rescue. Open label. Consistency:NA Directness: -1 no distinctions as to concomitant treatment Imprecision:ok
Adverse events leading to withdrawal	841 (1) 32 weeks	albi:7.7% lira: 10.0% (calculated by literature group)	Not applicable
Diarrhea	841 (1) 32 weeks	albi:14.9% lira: 13.5% risk difference 1·4% (-3·4% to 6·2%) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: - 1 15% drop out; open label Consistency: NA Directness: -1 no distinctions as to concomitant treatment Imprecision: ok
Nausea	841 (1) 32 weeks	albi:9.9% lira: 29.2% risk difference 19·3% (-24·6% to -14·0%) SS (less nausea with albiglutide)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: - 1 15% drop out and open label Consistency: NA Directness: -1 no distinctions as to concomitant treatment Imprecision: ok
Vomiting	841 (1) 32 weeks	albi:5% lira: 9% risk difference -4·4% (-7·9% to -0·8%) SS (more vomiting with liraglutide)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: - 1 15% drop out and open label Consistency: NA Directness: -1 no distinctions as to concomitant treatment Imprecision: ok
Severe hypoglycaemia	841 (1) 32 weeks	albi:0 lira: 0	Not applicable

Table 29

Cette étude de non-infériorité, en ouvert a randomisé 841 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous 1 ou plusieurs antidiabétiques oraux : soit albiglutide 50 mg/semaine (titré à partir de 30 mg/semaine pendant les 6 premières semaines), soit liraglutide 1,8 mg/j (titrée à partir de 0,6 mg à 1,2 mg/j, chaque dose pendant 1 semaine), pendant 32 semaines.

L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 8,4 ans, l'HbA1c initiale était de 8,1% et l'IMC moyen de 32,8 kg/m². Seuls 4% des patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Les limites méthodologiques de cette étude étaient son dessin en ouvert, un abandon de 15% et une thérapie de secours suite à l'hyperglycémie pour 15% des patients sous albiglutide et de 8% pour ceux sous liraglutide. Ceci limite notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes.

L'interprétation de ces résultats est également limitée par l'inclusion de patients toutes thérapies antidiabétiques orales confondues. Il est difficile de tirer une conclusion sur la combinaison d'un AR GLP-1 avec un médicament antidiabétique oral spécifique sur base de ces résultats.

À 32 semaines, chez des patients insuffisamment contrôlés sous 1 ou plusieurs antidiabétique(s) oral(ux), on **ne peut pas considérer l'albiglutide comme non-inférieur** au liraglutide sur base de la diminution d'HbA1c suite à l'ajout de ces molécules.

GRADE: LOW quality of evidence

À 32 semaines, chez des patients insuffisamment contrôlés sous 1 ou plusieurs antidiabétique(s) oral(ux), il y avait moins de diminution du poids corporel sous albiglutide que sous liraglutide (différence moyenne : -1,55 kg).

GRADE: LOW quality of evidence

Il y avait 7,7% d'abandons suite aux effets indésirables sous albiglutide et 10,0% sous liraglutide.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 14,9% sous albiglutide et de 13,5% sous liraglutide. La différence n'était **pas** statistiquement significative.

GRADE: LOW quality of evidence

La fréquence des nausées était respectivement de 9,9% sous albiglutide et de 29,2% sous liraglutide. La différence était statistiquement significative.

GRADE: LOW quality of evidence

La fréquence des vomissements était respectivement de 5% sous albiglutide et de 9% sous liraglutide. La différence était statistiquement significative

GRADE: LOW quality of evidence

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

4.5.2 Albiglutide avec ou sans antidiabétiques oraux, versus sitagliptine avec ou sans antidiabétiques oraux, chez des patients souffrant d'insuffisance rénale

Albiglutide 30 to 50mg once weekly +/- OAD versus sitagliptin 25 to 100 mg +/- OAD in patients with renal impairment			
Bibliography: Leiter 2014(21) HARMONY 8			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	507 (1) 26 weeks	26 weeks albi: -0.83% sita:-0.52% treatment difference: -0.32% (95%CI -0.49 to -0.15) SS albiglutide superior to sitagliptin	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 values carried forward albi 16% and sita 24%. No per protocol analysis for non-inferiority Consistency: NA Directness:-1 no information on concomitant medication insufficient Imprecision: ok
Body weight change from baseline	507 (1) 26 weeks 52 weeks	26 weeks (modified ITT) albi:-0.79kg sita:-0.19 kg p<0.05	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 values carried forward albi 16% and sita 24%. Consistency: NA Directness:-1 information on concomitant medication insufficient Imprecision: unable to assess
		52 weeks (per protocol, excluding rescued patients) albi:-0.82kg sita:0.32kg p<0.05	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 per protocol population is 1/3 to 1/2 of total population Consistency: NA Directness:-1 no information on concomitant medication Imprecision: see drop out: small sample size
Adverse events leading to withdrawal	507 (1) 52 weeks	albi:10.4% sita:10.6% NT	Not applicable
Diarrhea	507 (1) 52 weeks	albi:10.0% sita:6.5% NT	Not applicable
Nausea	507 (1) 52 weeks	albi:4.8% sita:3.3% NT, described as 'no marked difference'	Not applicable
Vomiting	507 (1) 52 weeks	albi:1.6% sita:1.2% NT, described as 'no marked difference'	Not applicable
Severe hypoglycaemia	507 (1) 52 weeks	albi:0.4% sita:1.6% NT	Not applicable

Table 30

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle, 507 patients avec insuffisance rénale et dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé avec un régime/de l'activité physique, ainsi qu'un ou plusieurs AD oraux, ont été randomisés : soit albiglutide 30 mg 1x/semaine, soit sitagliptine 1x/j, pendant 52 semaines.

L'albiglutide pouvait être titrée jusqu'à 50 mg/semaine en cas d'hyperglycémie persistante, la sitagliptine était dosée d'après le DFG (100 mg pour une insuffisance légère, 50 mg pour une insuffisance modérée, et 25 mg pour une insuffisance rénale sévère 25 mg).

L'âge moyen était de 63 ans, la durée moyenne du diabète de 11,2 ans, l'HbA1c de base était de 8,2% et l'IMC moyen était 30,4 kg/m². 8,7% des patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Le critère de jugement principal a été évalué à 26 semaines.

Il y a eu beaucoup d'abandons durant l'étude (23% à 52 semaines) et une large partie des patients a reçu une thérapie de recours avec d'autres médicaments antidiabétiques suite à l'hyperglycémie (18% sous albiglutide et 29% sous sitagliptine à 52 semaines).

Les auteurs n'ont pas rapporté quel(s) autre(s) traitement(s) antidiabétique(s) concomitant(s) les participants prenaient. Il n'est pas précisé quels médicaments antidiabétiques ont été employés, ni si leur usage était similaire dans les deux bras de l'étude.

Chez des patients en insuffisance rénale, avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé sous régime/activité physique/ AD oraux, **à 26 semaines**, il y avait une plus forte diminution de l'HbA1c suite à l'ajout d'albiglutide versus l'ajout de sitagliptine.

GRADE: LOW quality of evidence

Ces résultats étaient concordants avec ceux des différents sous-groupes de patients avec insuffisance rénale légère, modérée ou sévère : l'albiglutide est non-inférieur à la sitagliptine dans les cas d'insuffisance rénale légère ou sévère. Pour les patients avec une insuffisance rénale modérée, l'albiglutide était supérieur, mais les abandons et les traitements de recours pour l'hyperglycémie étaient plus élevés que la moyenne dans ce groupe.

GRADE for subgroups: VERY LOW quality of evidence

Chez des patients en insuffisance rénale, avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé sous régime/activité physique/ AD oraux, il y avait plus de perte de poids sous albiglutide que sous sitagliptine **à 26 semaines et à 52 semaines**.

GRADE at 26 weeks: LOW quality of evidence

GRADE at 52 weeks: VERY LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés à 52 semaines, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 10,4% d'abandons suite aux effets indésirables sous albiglutide et 10,6% sous sitagliptine.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 10% sous albiglutide et de 6,5% sous sitagliptine. La fréquence des nausées était respectivement de 4,8% sous albiglutide et de 3,3% sous sitagliptine. La fréquence des vomissements était respectivement de 1,6% sous albiglutide et de 1,2% sous sitagliptine.

GRADE: not applicable

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 0,4% des patients sous albiglutide et chez 1,6% des patients sous sitagliptine.

GRADE: not applicable

4.6 Thérapie combinée avec une insuline basale

4.6.1 Albiglutide + insuline basale + AD oraux versus insuline prandiale +insuline basale+ AD oraux

Albiglutide + insulin glargine +/- oral antidiabetic drugs versus prandial insulin lispro + insulin glargine +/- oral antidiabetic drugs			
Bibliography: Rosenstock 2014(22) HARMONY 6			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	586 (1) 26 weeks	albi:-0.82 ins lispro:-0.66 treatment difference -0.16% (95% CI -0.32 to 0.00) P < 0.0001 albiglutide is non-inferior to insulin lispro	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:- 1 open label, <10% drop out but 20% rescue, Consistency: NA Directness: -1 glargine stabilization, inadequate titration of insulin, no distinction as to concomitant OAD Imprecision: ok
Body weight change from baseline	586 (1) 26 weeks	albi: -0.73kg ins lispro: +0.81kg treatment difference -1.5 kg (95% CI-2.1 to -1.0) p<0.0001 SS in favour of albiglutide	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:- 1 open label, <10% drop out but 20% rescue, Consistency: NA Directness: -1 glargine stabilization, inadequate titration of insulin, no distinction as to concomitant OAD Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	586 (1) 26 weeks	albi:5.3% ins lispro:0.4% NT	Not applicable
Diarrhea	586 (1) 26 weeks	albi:13.0% ins lispro:4.3% NT, described as 'more frequently with albiglutide'	Not applicable
Nausea	586 (1) 26 weeks	albi:11.2% ins lispro:1.4% NT, described as 'more frequently with albiglutide'	Not applicable
Vomiting	586 (1) 26 weeks	albi:6.7% ins lispro:1.4% NT, described as 'more frequently with albiglutide'	Not applicable
Severe hypoglycaemia	586 (1) 26 weeks	albi:0% ins lispro:0.7% NT	Not applicable

Table 31

Dans cette RCT de non-infériorité, en ouvert, 586 patients avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé sous insuline basale avec ou sans AD oraux, sont passés au traitement suivant : insuline glargine + AD oraux existants, mais arrêt des sulfamidés hypoglycémisants, glinides et inhibiteurs de la DPP-4.

Une fois stabilisés sous ce traitement, les patients ont été randomisés: soit albiglutide 30 mg 1x/semaine, soit insuline prandiale lispro, pendant 52 semaines.

L'albiglutide pouvait être titrée jusqu'à 50 mg/semaine si l'HbA1c restait élevée, l'insuline glargine était titrée d'après la glycémie plasmatique à jeun, l'insuline lispro était titrée d'après la glycémie pré/postprandiale.

Les résultats après 26 semaines (pour le critère de jugement principal) sont rapportés ici.

L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 11 ans, l'HbA1c initiale était de 8,5% et le poids moyen était 92 kg. Environ 8% des patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

L'applicabilité de ces résultats à une population insuffisamment contrôlée sous insuline basale se trouve quelque peu diminuée par toutes les modifications de traitement qui ont eu lieu avant la randomisation. De plus, les auteurs mentionnent que la titration de l'insuline glargine et lispro durant l'étude n'était pas optimale. Ceci limite la confiance que nous avons dans ces résultats.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline glargine +/- AD oraux, à 26 semaines, l'ajout d'albiglutide était non-inférieur à l'ajout d'insuline prandiale lispro en ce qui concerne la diminution d'HbA1c à 26 semaines.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline glargine +/- AD oraux, à 26 semaines, le poids corporel était diminué sous albiglutide versus modification de poids corporel sous insuline lispro (prise de poids).

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 5,3% d'abandons suite aux effets indésirables sous albiglutide et 0,5% sous insuline lispro.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 13,0% sous albiglutide et de 4,3% sous insuline lispro.

La fréquence des nausées était respectivement de 11,2% sous albiglutide et de 1,4% sous insuline lispro.

La fréquence des vomissements était respectivement de 6,7% sous albiglutide et de 1,4% sous insuline lispro.

GRADE: not applicable

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 0% des patients sous albiglutide et chez 0,7% des patients sous insuline lispro.

GRADE: not applicable

4.7 Albiglutide: autres critères de jugement des RCTs

4.7.1 Pression artérielle

Le changement de pression artérielle était rapporté dans 3 des 8 études qui étaient éligibles pour cette synthèse méthodique.

Seule une étude a effectué des tests statistiques pour ce critère de jugement (Ahren 2014(16)). Elle ne trouve pas de différence dans le changement de PA entre l'albiglutide, la sitagliptine, le glimépiride ou le placebo en addition à une thérapie avec metformine.

Karagiannis 2015(23) a effectué une 4 études comparant l'albiglutide à un placebo (en ajout à tout traitement par AD oraux) et n'a trouvé aucune différence statistiquement significative pour la modification des chiffres de pression artérielle entre albiglutide et placebo.

Le niveau de preuve est LOW à VERY LOW à cause des rapports non concordants pour les critères de jugement et du large nombre d'abandons dans les études incluses.

4.7.2 Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection (RSI) ont été rapportées dans toutes les études éligibles pour cette synthèse méthodique. Seule une étude a effectué des tests statistiques pour ce critère de jugement : Pratley 2014(20) a comparé l'albiglutide au liraglutide, en plus d'un traitement par AD oraux, et a constaté moins de RSI avec le liraglutide (5,4%) qu'avec l'albiglutide (12,9%), $p=0.0002$. Les RSI étaient rapportées par 8% à 22,2% des patients sous albiglutide, versus 3,5% à 9,9% pour les patients dans le groupe placebo.

Généralement la définition de ce qui était considéré comme une "réaction au site d'injection" n'était pas donnée.

4.7.3 Effets indésirables cardiovasculaires (y compris insuffisance cardiaque)

A ce jour, il n'y a pas de résultats d'études conçues pour évaluer la sécurité cardiovasculaire de l'albiglutide.

Les effets indésirables cardiovasculaires sont rapportés dans la plupart des études éligibles pour cette synthèse méthodique. Il n'y avait pas de comité d'adjudication indépendant pour évaluer les événements cardiovasculaires dans ces études. Il n'y a pas eu de tests statistiques et ils seraient peu pertinents vu la durée d'étude relativement courte et le faible nombre d'événements.

Une méta-analyse préspecifiée des études HARMONY par Fischer 2015(24) a examiné la sécurité cardiovasculaire. 5107 patients étaient inclus. Le critère de jugement principal était un critère composite, **comprenant la première occurrence d'un événement cardiovasculaire majeur (mort CV, infarctus du myocarde non-fatal, AVC non-fatal), ainsi que l'admission à l'hôpital pour angor instable.**

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative montrée entre l'albiglutide et les comparateurs (HR 1,00; 95% CI 0,68-1,49). Le taux global était de 1,1 incident par 100 années-personnes pour l'albiglutide et de 1,2 incident pour tous les comparateurs. Il n'y avait pas non plus de différence dans une analyse séparée pour l'albiglutide versus placebo (en supplément à un traitement d'AD oraux existant), ou pour l'albiglutide versus comparateur.

De même, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les taux d'admissions à l'hôpital pour insuffisance cardiaque.

La qualité de ces preuves est "VERY LOW", car ces études n'ont pas été conçues pour évaluer la sécurité cardiovasculaire, des études avec différents comparateurs et traitements concomitants ont été sommées, les taux d'événements étaient bas et les intervalles de confiance n'excluaient ni un désavantage ni un avantage cliniquement significatif.

4.7.4 Pancréatite et cancer de la thyroïde

À cause du faible nombre d'événements pour la pancréatite et pour le cancer de la thyroïde, ces critères de jugement seront discutés dans le chapitre « effets indésirables rares ».

5 Dulaglutide –Résumé et conclusions

5.1 Monothérapie

5.1.1 Dulaglutide versus metformine

Dulaglutide 0.75 mg or 1.5mg 1x/w versus metformin 1500-2000mg/d			
Bibliography: Umpierrez 2014 AWARD-3(25)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	807 (1) 26 weeks	dula 1.5: -0.78% dula 0.75: -0.71% met: -0.56%	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 inappropriate method of dealing with missing values (only 10% missing) and sensitivity analysis partially unreported+ see directness. Consistency: NA Directness: some patients had previous use of MET Imprecision: ok
		dula 1.5 vs met treatment difference: -0.22% [95%CI -0.36 to -0.08] p=0.002 'dulaglutide 1.5 non-inferior to metformin' 'dulaglutide 1.5 superior to metformin'	
		dula 0.75 vs met treatment difference: -0.15% (no CI reported) 'dulaglutide 0.75 non-inferior to metformin'	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 inappropriate method of dealing with missing values (only 10% missing) and sensitivity analysis partially unreported+ see directness. Consistency: NA Directness: some patients had previous use of MET Imprecision: -1 unable to assess
	52 weeks	dula 1.5: -0.70 % dula 0.75: -0.55 % met: -0.51%	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 inappropriate method of dealing with missing values (>20% missing), sensitivity analysis partially reported Consistency: NA Directness: some patients had previous use of MET Imprecision: -1 unable to assess
		dula 1.5 vs met treatment difference: p=0.02 SS (in ANCOVA analysis) dula 0.75 vs met treatment difference: NS but dula 1.5 and 0.75mg/w noninferior to metformin (in MMRM analysis)	

Body weight change from baseline	807 (1) 26 weeks	<p>at 26 weeks: dula 1.5:-2.29 kg dula 0.75:-1.36 kg met: -2.22 kg NS for dula 1.5 vs met less weight loss with dulaglutide 0.75 compared to metformin p=0.003</p> <p>at 52 weeks: 'maintained across treatment groups' less weight loss with dula 0.75 vs met p=0.001</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 inappropriate method of dealing with missing values (only 10% missing) + see directness Consistency: NA Directness: some patients had previous use of MET Imprecision: unable to assess</p> <p>⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 >20% of attrition, LOCF and incomplete reporting of sensitivity analysis Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 unable to assess</p>
Adverse events leading to withdrawal	807 (1) 52 weeks	<p>26 weeks dula 1.5:4.8% dula 0.75:2.2% met:3.7%</p> <p>52 weeks dula 1.5:5.2% dula 0.75:3.0% met:4.5% NT</p>	Not applicable
Diarrhea	807 (1) 52 weeks	<p>26 weeks dula 1.5:10.0% dula 0.75:5.2% met:13.8% (SS less diarrhea with dulaglutide 0.75mg/week compared to metformin, p<0.001)</p> <p>52 weeks dula 1.5:11.2% dula 0.75:7.8% met:13.8%</p>	Not applicable
Nausea	807 (1) 52 weeks	<p>26 weeks dula 1.5:19.0% dula 0.75:10.7% met:14.6%</p> <p>52 weeks dula 1.5:19.7%</p>	Not applicable

		dula 0.75:11.5% met:16.0%	
Vomiting	807 (1) 52 weeks	26 weeks dula 1.5:8.6% dula 0.75:5.9% met:4.1% 52 weeks dula 1.5:9.7% dula 0.75:7.4% met:4.9%	Not applicable
Severe hypoglycaemia	807 (1) 52 weeks	dula 1.5:0 dula 0.75:0 met:0	Not applicable

Table 32

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle, 807 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous régime, activité physique ou un ou plusieurs AD oraux, ont été randomisés : soit dulaglutide 1,5 mg 1x/semaine, soit dulaglutide 0,75 mg 1x/semaine, soit metformine titrée à 1500-2000 mg, pendant 52 semaines.

À peu près 70% des patients étaient déjà sous une (faible) dose d'AD oraux (surtout la metformine), et pour ceux-ci une période de sevrage de 2 semaines était requise. Le critère de jugement principal était la modification d'HbA1c à 26 semaines.

L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète était de 3 ans, l'HbA1c initiale était 7,6% et l'IMC moyen de 34 kg/m².

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par certaines questions sur les abandons et la façon dont l'étude gère les valeurs manquantes. Les auteurs effectuent une analyse de sensibilité pour les critères de jugement principaux (l'HbA1c et le poids), mais celles-ci sont rapportées de façon incomplète, ce qui met en doute la supériorité présumée du dulaglutide 1,5 mg pour l'HbA1c et la non-infériorité du dulaglutide 0,75 mg (surtout à 26 semaines).

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique ou 1 AD oral, à 26 semaines, le **dulaglutide 1,5 mg** par semaine était **non-inférieur** et **supérieur** à la metformine en monothérapie en ce qui concerne la diminution d'HbA1c (différence inter-traitement de 0,22% (IC 95% : -0,36 à -0,08)).

Il n'est pas précisé si cette supériorité est également établie dans l'analyse de sensibilité, plus prudente (mais non rapportée). La pertinence clinique de la différence est incertaine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique ou 1 AD oral, à 26 semaines, le **dulaglutide 0,75 mg** par semaine était **non-inférieur** à la metformine en monothérapie en ce qui concerne la diminution d'HbA1c.

GRADE: LOW quality of evidence

À 52 semaines, le **dulaglutide 1,5 mg** ainsi que le **dulaglutide 0,75 mg** étaient **non inférieurs** à la metformine en ce qui concerne la diminution de l'HbA1c.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique ou 1 AD oral, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative entre la perte de poids sous metformine et sous **dulaglutide 0,75 mg**, avec une perte de poids plus importante sous metformine. Il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative entre les changements de poids sous metformine et sous **dulaglutide 1,5 mg**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

À 52 semaines, ces différences de perte de poids entre les trois groupes étaient maintenues.

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

À 26 semaines, il y avait 4,8% d'abandons suite aux effets indésirables sous dulaglutide 1,5 mg, 2,2% sous dulaglutide 0,75 mg, et 3,7% sous metformine.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 10% sous dulaglutide 1,5 mg, 5,2% dulaglutide 0,75 mg et de 13,8% sous metformine à 26 semaines. La différence entre le dulaglutide 0,75 mg et la metformine était statistiquement significative.

La fréquence des nausées était respectivement de 19% sous dulaglutide 1,5 mg, 10,7% dulaglutide 0,75 mg et de 14,6% sous metformine à 26 semaines.

La fréquence des vomissements était respectivement de 8,6% sous dulaglutide 1,5 mg, 5,9% dulaglutide 0,75 mg et de 4,1% sous metformine à 26 semaines.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

5.2 Thérapie combinée avec la metformine

5.2.1 Dulaglutide + metformine versus placebo + metformine

dulaglutide 1.5 mg once weekly or dulaglutide 0.75 mg once weekly + metformin \geq 1500 mg versus placebo + metformin \geq 1500 mg			
Bibliography: Nauck 2014(26) AWARD-5			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	783 for this comparison (1) 26 weeks	dula 1.5:-1.22% dula 0.75:-1.01% pla: +0.03% LS mean difference: dula 1.5 vs pla -1.26% , p<0.001 dula 0.75 vs pla -1.05% , p<0.001 SS in favour of dulaglutide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 > 20% drop out, unbalanced, but sensitivity analysis seems to confirm. High risk of bias for blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 unable to assess
Body weight change from baseline	783 for this comparison (1) 26 weeks	SS more weight loss with both doses of dulaglutide compared to placebo (p<0.001) results in graph no details given	not assessed
Adverse events leading to withdrawal	783 for this comparison (1) 26 weeks	dula 1.5: 7% dula 0.75: 4% pla: 14% NT	Not applicable
Diarrhea	783 for this comparison (1) 26 weeks	dula 1.5: 13% dula 0.75: 9% pla: 6% SS more diarrhea with dulaglutide 1.5 vs placebo (p<0.05) dulaglutide 0.75 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 > 20% drop out, unbalanced, but sensitivity analysis seems to confirm. High risk of bias for blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 unable to assess
Nausea	783 for this comparison (1)	dula 1.5:17% dula 0.75:13% pla: 4%	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 for unclear blinding and attrition

	26 weeks	SS more nausea with both doses of dulaglutide vs placebo (p <0.05)	Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unable to assess
Vomiting	783 for this comparison (1) 26 weeks	dula 1.5:12% dula 0.75:7% pla: 1% SS more vomiting with both doses of dulaglutide vs placebo (p <0.05)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 for unclear blinding and attrition and previous OAD use Consistency:NA Directness:ok Imprecision: unable to assess
Severe hypoglycaemia	783 for this comparison (1) 26 weeks	0	Not applicable

Table 33

Dans cette RCT à 4 bras, en double aveugle, le dulaglutide 1,5 mg, le dulaglutide 0,75 mg et la sitagliptine étaient comparés entre eux et avec un placebo. Les comparaisons avec la sitagliptine sont rapportées ailleurs dans ce document.

Dans cette étude 783 patients, dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous 1 ou 2 antidiabétique(s) oral(ux), ont d'abord été inclus dans une période préparatoire durant laquelle ils étaient sevrés des tous les AD oraux avec metformine titrée jusqu'à ≥ 1500 mg/j. Après cela, ils ont été randomisés entre dulaglutide 1,5 mg 1x/semaine, dulaglutide 0,75 mg 1x/semaine, ou placebo, pendant 26 semaines.

L'âge moyen était de 545 ans, la durée moyenne du diabète de 7 ans, l'HbA1c initiale était de 8,1% et l'IMC moyen était de 31 kg/m².

Le fait que la population de l'étude était sous un autre traitement antidiabétique oral au préalable limite notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes. De même, nous avons une certaine réserve quant à la mise en aveugle pour l'évaluation des critères de jugement, les abandons et le rapport sélectif pour les critères de jugement.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, il y avait une **diminution statistiquement significative de l'HbA1c** sous dulaglutide 1,5 mg ou sous dulaglutide 0,75 mg versus placebo (groupe avec HbA1c augmentée par rapport à la valeur initiale).

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, il y avait une **différence statistiquement significative** pour la perte de poids sous dulaglutide 1,5 mg ou sous dulaglutide 0,75 mg versus placebo. Il y avait une perte de poids plus importante sous dulaglutide que sous placebo.

GRADE: not assessed

Il y avait 7% d'abandons suite aux effets indésirables sous dulaglutide 1,5 mg, 4% sous dulaglutide 0,75 mg et 14% sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 13% sous dulaglutide 1,5 mg, de 9% sous dulaglutide 0,75 mg et de 6% sous placebo. La différence entre le dulaglutide 1,5 mg et le placebo était statistiquement significative.

GRADE: LOW quality of evidence

La fréquence des nausées était respectivement de 17% sous dulaglutide 1,5 mg, de 13% sous dulaglutide 0,75 mg et de 4% sous placebo. Les différences pour chacune des doses de dulaglutide avec le placebo étaient statistiquement significatives.

GRADE: MODERATE quality of evidence

La fréquence des vomissements était respectivement de 12% sous dulaglutide 1,5 mg, de 7% sous dulaglutide 0,75 mg et de 1% sous placebo. Les différences pour chacune des doses de dulaglutide avec le placebo étaient statistiquement significatives.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

5.2.2 Dulaglutide + metformine versus sitagliptine + metformine

dulaglutide 1.5 mg once weekly or dulaglutide 0.75 mg once weekly + metformin \geq 1500 mg versus sitagliptin 100 mg/d + metformin \geq 1500 mg			
Bibliography: Nauck 2014(26) AWARD-5 and Weinstock 2015(27) (104 weeks)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	921 for this comparison (1) 52 weeks	dula 1.5: -1.10% dula 0.75: -0.87% sita: -0.39 % treatment difference dula 1.5 vs sita - 0.71% (95% CI: -0.87, -0.55%) dula 0.75 vs sita -0.47% (95% CI -0.63 to -0.31%) p<0.001 Both dulaglutide doses superior to sitagliptin	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: - 1 high risk of bias for blinding, 20% drop out, but sensitivity analysis Consistency: NA Directness: see quality Imprecision: ok
	104 weeks	dula 1.5:-0.99% dula 0.75:-0.71% sita:-0.32% LS mean difference dula 1.5 vs sita -0.67% (95%CI -0.84 to -0.50) dula 0.75 vs sita -0.39% (95%CI -0.56 to -0.22) p<0.001 for both comparisons SS in favour of both dulaglutide doses vs sitagliptin	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: - 2 for questions about blinding of outcome assessment, 40% drop out Consistency: NA Directness: see quality Imprecision: ok
Body weight change from baseline	921 for this comparison (1) 52 weeks	dula 1.5:-3.03 kg dula 0.75: -2.6 kg sita: -1.53kg p<0.001 SS more weight loss with both dulaglutide doses compared to sitagliptin	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: - 1 for questions about blinding, drop out Consistency: NA Directness: see quality Imprecision: -1 unable to assess
	104 weeks	dula 1.5 vs sita p<0.05 dula 0.75 vs sita: NS	⊕⊕⊖⊖ LOW

			Study quality: -2 for questions about blinding, attrition Consistency: NA Directness: see quality Imprecision: unable to assess, combined with higher attrition at 104 weeks
Adverse events leading to withdrawal	921 for this comparison (1) 52 weeks 104 weeks	dula 1.5: 11% dula 0.75: 8% sita: 10% dula 1.5: 21% dula 0.75: 21% sita: 21%	Not applicable
Diarrhea	921 for this comparison (1) 52 weeks 104 weeks	52 weeks dula 1.5:15% dula 0.75:10% sita:3% SS more diarrhea with dula 1.5 and dula 0.75 vs sita (p<0.001) 104 weeks dula 1.5:16% dula 0.75:12% sita:6% SS more diarrhea with dula 1.5 and 0.75 vs sita p<0.05	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: - 1 for questions about blinding, attrition Consistency: NA Directness: see quality Imprecision: unable to assess ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: - 2 for questions about blinding, attrition Consistency: NA Directness: see quality Imprecision: unable to assess
Nausea	921 for this comparison (1) 52 weeks 104 weeks	52 weeks dula 1.5: 17% dula 0.75: 14% sita: 5% SS more nausea with dula 1.5 and dula 0.75 vs sita (p<0.001) 104 weeks dula 1.5:17% dula 0.75:15% sita:7%	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: - 1 for questions about blinding, attrition and previous OAD use. Consistency: NA Directness: see quality Imprecision: unable to assess ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: - 2 for questions about blinding, attrition and previous OAD use.

			Consistency: NA Directness: see quality Imprecision: unable to assess
Vomiting	921 for this comparison (1) 52 weeks	52 weeks dula 1.5: 13% dula 0.75: 8% sita: 2% SS more vomiting with dula 1.5 (p<0.001) and dula 0.75 (p<0.05) vs sita	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: - 1 for questions about blinding, attrition and previous OAD use. Consistency: NA Directness: see quality Imprecision: unable to assess
	104 weeks	104 weeks dula 1.5:14% dula 0.75:8% sita:4% SS more vomiting with dula 1.5 and dula 0.75 vs sita and pla p<0.05	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: - 2 for questions about blinding, attrition and previous OAD use. Consistency: NA Directness: see quality Imprecision: unable to assess
Severe hypoglycaemia		0	Not applicable

Table 34

Dans cette RCT à 4 bras, en double aveugle, le dulaglutide 1,5 mg, le dulaglutide 0,75 mg et la sitagliptine étaient comparés entre eux et avec un placebo. Les comparaisons avec le placebo sont rapportées au point précédent.

Dans cette étude de non-infériorité, 921 patients, dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous 1 ou 2 antidiabétique(s) oral(ux), ont d'abord été inclus dans une période préparatoire durant laquelle ils étaient sevrés des tous les AD oraux avec metformine titrée jusqu'à ≥ 1500 mg/j. Après cela, ils ont été randomisés entre dulaglutide 1,5 mg 1x/sem, dulaglutide 0,75 mg 1x/sem, ou sitagliptine 100 mg 1x/j, pendant 104 semaines. Le critère de jugement principal était la modification dHbA1c à 52 semaines.

L'âge moyen était de 54 ans, la durée moyenne du diabète de 7 ans, l'HbA1c initiale était de 8,1% et l'IMC moyen était 31 kg/m².

Le fait que la population de l'étude était sous un autre traitement antidiabétique oral au préalable limite notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes. De même, nous avons une certaine réserve quant à la mise en aveugle, l'attrition, et un rapport sélectif pour certains critères de jugement.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 52 semaines et à 104 semaines, il y avait une **diminution statistiquement significative de l'HbA1c** sous dulaglutide 1,5 mg ou sous dulaglutide 0,75 mg versus sitagliptine 100 mg.

GRADE: MODERATE quality of evidence AT 52 WEEKS

GRADE: LOW quality of evidence AT 104 WEEKS

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 52 semaines, il y avait une **différence statistiquement significative** pour la perte de poids sous dulaglutide 1,5 mg ou sous dulaglutide 0,75 mg versus sitagliptine. Il y avait une perte de poids plus importante avec le dulaglutide qu'avec la sitagliptine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

À **104 semaines**, la **différence de perte** de poids restait statistiquement significative pour le dulaglutide 1,5 mg versus sitagliptine, mais n'était plus significative pour le dulaglutide 0,75 mg versus sitagliptine.

GRADE: LOW quality of evidence

Il y avait 21% d'abandons suite aux effets indésirables sous dulaglutide 1,5 mg, 21% sous dulaglutide 0,75 mg et 21% sous sitagliptine à 104 semaines.

GRADE: not applicable

À **52 semaines**, la fréquence des **diarrhées** était respectivement de 15% sous dulaglutide 1,5 mg, de 10% dulaglutide 0,75 mg et de 3% sous sitagliptine. Les différences pour chacune des doses de dulaglutide avec la sitagliptine étaient statistiquement significatives. À **104 semaines**, il y avait encore toujours une différence statistiquement significative entre le dulaglutide et la sitagliptine.

À **52 semaines**, la fréquence des **nausées** était respectivement de 17% sous dulaglutide 1,5 mg, de 14% dulaglutide 0,75 mg et de 5% sous sitagliptine. Les différences pour chacune des doses de dulaglutide avec la sitagliptine étaient statistiquement significatives. À **104 semaines**, il y avait encore toujours une différence statistiquement significative entre le dulaglutide et la sitagliptine.

À **52 semaines**, la fréquence des **vomissements** était respectivement de 13% sous dulaglutide 1,5 mg, de 8% dulaglutide 0,75 mg et de 2% sous sitagliptine. Les différences pour chacune des doses de dulaglutide avec la sitagliptine étaient statistiquement significatives. À **104 semaines**, il y avait encore toujours une différence statistiquement significative entre le dulaglutide et la sitagliptine.

GRADE: at 52 weeks MODERATE quality of evidence

GRADE: at 104 weeks LOW quality of evidence

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

5.2.3 Dulaglutide + metformine versus liraglutide + metformine

Dulaglutide 1.5 mg once weekly + metformin +/-2000mg/d versus liraglutide 1.8 mg once daily + metformin+/- 2000mg/d			
Bibliography: Dungan 2014(28) AWARD-6			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	599 (1) 26 weeks	dula:-1.42% lira: -1.36% treatment difference: -0.06% (95% CI -0.19 to 0.07) p for non-inferiority <0.0001 dulaglutide is non-inferior to liraglutide when added to metformin	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 for open label and directness Consistency: NA Directness: ok, however: short duration of study Imprecision: ok
Body weight change from baseline	599 (1) 26 weeks	dula: -2.90 kg lira: -3.61 kg MD : 0.71kg (95%CI 0.17 to 1.26) p 0.011 SS less weight loss with dulaglutide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 for open label and directness Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	599 (1) 26 weeks	dula:6% lira: 6% NT	Not applicable
Diarrhea	599 (1) 26 weeks	dula:12% lira: 12% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 for open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Nausea	599 (1) 26 weeks	dula:20% lira: 18% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 for open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Vomiting	599 (1) 26 weeks	dula:7% lira: 8% NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 for open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Severe hypoglycaemia	599 (1) 26 weeks	dula:0 lira: 0	Not applicable

Table 35

Dans cette RCT de non-infériorité, en ouvert, 599 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥ 1500 mg/j), ont été randomisés : soit dulaglutide 1,5 mg 1x/semaine, soit dulaglutide 0,75 mg 1x/semaine, soit liraglutide 1,8 mg 1x/j, pendant 26 semaines. La dose moyenne de metformine était de +/- 2000 mg/j. L'âge moyen était de 56,5 ans, la durée moyenne du diabète de 7,2 ans, l'HbA1c de base était de 8,1% et l'IMC moyen était 33,5 kg/m². Le nombre de patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde n'était pas rapporté. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, l'ajout de dulaglutide était **non-inférieur** à l'ajout de liraglutide en ce qui concerne la **diminution de l'HbA1c**.

MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, la perte de poids corporel suite à l'ajout de dulaglutide différait de façon statistiquement significative de la modification liée à l'ajout de liraglutide.

Il y avait **une perte de poids plus importante** avec le **liraglutide** qu'avec le dulaglutide. La différence était de 0,71 kg (IC 95% : 0,17 à 1,26). La limite inférieure de l'intervalle de confiance comprend la valeur d'un effet cliniquement non pertinent.

MODERATE quality of evidence

Il y avait 6% d'abandons suite aux effets indésirables sous dulaglutide et 6% sous liraglutide.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 12% sous dulaglutide et de 12% sous liraglutide. La différence **n'était pas** statistiquement significative.

La fréquence des nausées était respectivement de 20% sous dulaglutide et de 18% sous liraglutide. La différence **n'était pas** statistiquement significative.

La fréquence des vomissements était respectivement de 7% sous dulaglutide et de 8% sous liraglutide. La différence **n'était pas** statistiquement significative.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

5.3 Thérapie combinée avec metformine + sulfamidés hypoglycémiants

5.3.1 Dulaglutide + metformine + glimépiride versus insuline glargine + metformine + glimépiride

Dulaglutide 1.5 mg or dulaglutide 0.75 mg + metformin + glimepiride versus insulin glargine + metformin + glimepiride			
Bibliography: Giorgino 2015(29) AWARD-2			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	810 (1) 52 weeks	dula 1.5: -1.08% dula 0.75: -0.76% ins glar: -0.63% treatment difference dula 1.5 vs ins glar -0.45% (95%CI -0.60 to -0.29) p for superiority <0.001 dula 1.5 mg superior to insulin glargine dula 0.75 vs ins glar -0.13% (95%CI -0.29 to 0.02) p for noninferiority <0.001 dula 0.75 noninferior to ins glar (similar findings at 78 weeks)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 open label Consistency: NA Directness:-1 non-optimal glargine titration, previously on different background therapy Imprecision: ok
Body weight change from baseline	810 (1) 52 weeks	dula 1.5: -1.87 kg dula 0.75: -1.33 kg ins glar: 1.44 kg SS more weight loss with dulaglutide 1.5 and dulaglutide 0.75 vs insulin glargine p<0.001 for both comparisons (similar findings at 78 weeks)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 open label Consistency: NA Directness:-1 non-optimal glargine titration, previously on different background therapy Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	810 (1) 78 weeks	dula 1.5:3.3% dula 0.75:2.9% ins glar:1.9% reported as 'similar'	Not applicable
Diarrhea	810 (1) 52 weeks	52 weeks dula 1.5:10.6%* dula 0.75:8.5%* ins glar:3.8%	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unable to assess

		* p<0.05 vs ins glar	
	78 weeks	dula 1.5:10.6% dula 0.75:9.2% ins glar:5.7% NS	
Nausea	810 (1) 52 weeks	52 weeks dula 1.5:14.3% dula 0.75:6.6% ins glar:1.5% SS more nausea with dula 1.5 and dula 0.75 vs ins glar (p resp. <0.001 and <0.05)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unable to assess
	78 weeks	dula 1.5:15.4% dula 0.75:7.7% ins glar:1.5% SS more nausea with dula 1.5 and dula 0.75 vs ins glar (p. <0.001 for both comparisons)	
Vomiting	810 (1) 52 weeks	52 weeks dula 1.5: 6.2% dula 0.75: 3.3% ins glar: 2.3% SS more vomiting with dula 1.5 vs ins glar (p<0.05)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unable to assess
	78 weeks	dula 1.5: 7.0% dula 0.75: 3.3% ins glar: 2.3% SS more vomiting with dula 1.5 vs ins glar (p<0.05)	
Severe hypoglycaemia	810 (1) 78 weeks	number of patients dula 1.5:2 dula 0.75:0 ins glar:2	Not applicable

Table 36

Dans cette RCT de non-infériorité en ouvert, 810 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous 1 ou plusieurs AD oraux (comprenant au minimum la metformine ou un sulfamidé hypoglycémiant) ont d'abord été inclus dans une période préparatoire (ou « run-in ») durant laquelle leur ancien traitement fut arrêté avec stabilisation sous metformine ≥ 1500 mg/j + glimépiride ≥ 4 mg/j. Après cette stabilisation, ils ont été randomisés : soit dulaglutide 1,5mg 1x/semaine, soit dulaglutide 0,75 mg 1x/semaine, soit insuline glargine titrée, pendant 78 semaines.

Le critère de jugement principal a été mesuré après 52 semaines.

L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA1c initiale était de 8,1% et l'IMC moyen était de 32 kg/m².

Après 52 semaines la dose moyenne d'insuline glargine était de 29 unités, la dose moyenne de glimépiride était de 5,4 mg/jour, et la dose moyenne de metformine était de 2300 mg/j.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert et la titration de l'insuline glargine, sans supervision externe. Les participants étaient sous un autre traitement avant l'étude (sous metformine et glimépiride durant l'étude). Ceci soulève quelques questions, notamment le fait de savoir si la population incluse dans cette étude est représentative de la population générale avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé sous metformine + glimépiride.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + glimépiride, à 52 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout de **dulaglutide 1,5 mg**, versus ajout d'insuline glargine.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + glimépiride, à 52 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout de **dulaglutide 0,75 mg**, versus ajout d'insuline glargine.

These results were maintained at 78 weeks.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + glimépiride, à 52 semaines, la perte de poids corporel suite à l'ajout de **dulaglutide 1,5 mg ou 0,75 mg** différait de façon statistiquement significative de la modification liée à l'ajout d'insuline glargine.

Il y avait **une perte de poids plus importante pour chacune des doses de dulaglutide** que sous insuline glargine.

Ces résultats étaient maintenus à 78 semaines.

GRADE: LOW quality of evidence

Il y avait 3,3% d'abandons suite aux effets indésirables sous dulaglutide 1,5 mg, 2,9% d'abandons sous dulaglutide 0,75 mg et 1,9% sous insuline glargine.

GRADE: not applicable

À 52 semaines, la fréquence des diarrhées était respectivement de 10,6% sous dulaglutide 1,5 mg, de 8,5% sous dulaglutide 0,75 mg et de 3,8% sous insuline glargine. À 78 semaines, cette différence **n'était pas** statistiquement significative.

À 52 semaines, la fréquence des nausées était respectivement de 14,3% sous dulaglutide 1,5 mg, de 6,6% sous dulaglutide 0,75 mg et de 1,5% sous insuline glargine. À 78 semaines, cette différence **était** statistiquement significative.

À 52 semaines, la fréquence des vomissements était respectivement de 6,2% sous dulaglutide 1,5 mg, de 3,3% sous dulaglutide 0,75 mg et de 2,3% sous insuline glargine. La différence entre dulaglutide 1,5 mg et insuline glargine **était** statistiquement significative. À 78 semaines, ces résultats étaient maintenus.

GRADE: MODERATE quality of evidence

À **78 semaines**, une **hypoglycémie sévère** était survenue chez 2 patients sous dulaglutide 1,5 mg et 2 patients sous insuline glargine.

GRADE: not applicable

5.4 Thérapie combinée avec metformine + pioglitazone

5.4.1 Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus placebo + metformine + pioglitazone

Dulaglutide 1.5 mg once weekly or 0.75mg once weekly + metformin + pioglitazone versus placebo + metformin + pioglitazone			
Bibliography: Wysham 2014(30) AWARD-1			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	700 for this comparison (1) 26 weeks	dula 1.5: -1.51% dula 0.75: -1.30% pla: -0.46% treatment difference dula 1.5 vs pla -1.05% (95%CI -1.22, - 0.88%) dula 0.75 vs pla -0.84% (95%CI -1.01 to -0.67)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unequal drop out and rescue (more with pla), unclear blinding Consistency: NA Directness: previous background treatment was different, but ok Imprecision: ok
		SS in favour of dulaglutide 1.5 and 0.75 versus placebo	
Body weight change from baseline	700 for this comparison (1) 26 weeks	dula 1.5: -1.30 kg dula 0.75: +0.20 kg pla: +1.24 kg treatment difference dula 1.5 vs pla p<0.001 SS more weight loss with dulaglutide 1.5 mg dula 0.75 vs pla p=0.01 SS less weight gain with dula 0.75 mg	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unequal drop out and rescue (more with pla), unclear blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unable to assess
Adverse events leading to withdrawal	700 for this comparison (1) 26 weeks	dula 1.5: 3% dula 0.75: 1% pla: 2%	
Diarrhea	700 for this comparison (1) 26 weeks	dula 1.5: 11% dula 0.75: 8% pla: 6%	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -unclear blinding Consistency: NA Directness: see higher, but ok Imprecision: not assessable

Nausea	700 for this comparison (1) 26 weeks	dula 1.5: 28% dula 0.75: 16% pla: 6% dula 1.5 vs pla: SS more nausea p<0.001 dula 0.75 vs pla: SS more nausea p<0.05	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -unclear blinding Consistency: NA Directness: see higher, but ok Imprecision: not assessable
Vomiting	700 for this comparison (1) 26 weeks	dula 1.5: 17% dula 0.75: 6% pla: 1% dula 1.5 vs pla: SS more vomiting p<0.001 dula 0.75 vs pla: SS more vomiting p<0.05	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -unclear blinding Consistency: NA Directness: see higher, but ok Imprecision: not assessable
Severe hypoglycaemia	700 for this comparison (1) 26 weeks	NR	Not applicable

Table 37

Dans cette RCT à 4 bras, en double aveugle, le dulaglutide 1,5mg 1x/semaine, le dulaglutide 0,75 mg 1x/semaine et l'exénatide 10µg 2x/j étaient comparés entre eux et avec un placebo. Les résultats pour les autres bras du traitement sont rapportés ailleurs dans cette revue de la littérature. Les patients dans cette étude étaient insuffisamment contrôlés sous 1 ou plusieurs AD oraux. Ils ont d'abord été inclus dans une période préparatoire (ou « run-in ») durant laquelle leur ancien traitement fut arrêté et stabilisés sous metformine + pioglitazone (dose maximale tolérée). A la randomisation, la dose moyenne de metformine était ≥2500 mg/j et la dose moyenne de pioglitazone était 45 mg/j.

700 patients ont été randomisés : soit dulaglutide 1,5 mg, soit dulaglutide 0,75 mg, soit placebo pendant 26 semaines. L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA1c initiale était de 8,1% et l'IMC moyen était de 33 kg/m².

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par certaines questions sur le nombre plus important d'abandons et de traitements de recours pour hyperglycémie dans le groupe placebo, ainsi que par une méthode de mise en aveugle peu claire.

Les participants étaient sous un autre traitement avant l'étude (et sous metformine et pioglitazone durant l'étude). Ceci soulève quelques questions, notamment le fait de savoir si la population incluse dans cette étude est représentative de la population générale avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé sous metformine + pioglitazone.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + pioglitazone, à 26 semaines, l'**HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout de **dulaglutide 1,5 mg ou dulaglutide 0,75 mg**, versus placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + pioglitazone, à 26 semaines, la modification de poids corporel suite à l'ajout de dulaglutide 1,5 mg différait de façon statistiquement significative de celle liée à l'ajout d'insuline glargine.

Le poids dans le groupe **dulaglutide 1,5 mg** avait **diminué** comparé au groupe placebo (ou le poids avait augmenté).

Par contre, dans le groupe **dulaglutide 0,75 mg**, on observa **moins de prise de poids** que dans le groupe placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Il y avait 3% d'abandons suite aux effets indésirables sous dulaglutide 1,5 mg, 1% sous dulaglutide 0,75 mg, et 2% sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des **diarrhées** était respectivement de 11% sous dulaglutide 1,5 mg, de 8% dulaglutide 0,75 mg et de 6% sous placebo. La différence **n'était pas** statistiquement significative.

La fréquence des **nausées** était respectivement de 28% sous dulaglutide 1,5 mg, de 16% dulaglutide 0,75 mg et de 6% sous placebo. La différence **était** statistiquement significative pour chacune des doses de dulaglutide versus placebo.

La fréquence des **vomissements** était respectivement de 17% sous dulaglutide 1,5 mg, de 6% sous dulaglutide 0,75 mg et de 1% sous placebo. La différence **était** statistiquement significative pour chacune des doses de dulaglutide versus placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère à 26 semaines.

GRADE: not applicable

5.4.2 Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus exénatide + metformine + pioglitazone

Dulaglutide 1.5 mg once weekly or 0.75mg once weekly + metformin + pioglitazone versus exenatide 10µg twice daily + metformin + pioglitazone			
Bibliography: Wysham 2014(30) AWARD-1			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	835 for this comparison (1) 26 weeks	dula 1.5: -1.51% dula 0.75: -1.30% exe: -0.99% treatment difference dula 1.5 vs exe -0.52% (95%CI -0.66, -0.39%) dula 0.75 vs exe -0.31% (95%CI -0.44, -0.18%) dula 1.5 and dula 0.75 superior to exe	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 no blinding for this comparison Consistency: NA Directness: previous background treatment was different, but ok Imprecision: ok
	52 weeks	results were maintained at 52 weeks	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 no blinding for this comparison, unequal drop out and incomplete reporting of sensitivity analysis Consistency: NA Directness: previous background treatment was different, but ok Imprecision: -1 unable to assess
Body weight change from baseline	835 for this comparison (1) 26 weeks	dula 1.5: -1.30 kg dula 0.75: +0.20 kg exe: -1.07 kg treatment difference dula 1.5 vs exe -0.24 kg [P = 0.474] NS dula 0.75 vs exe +1.27 kg [P , 0.001] SS more weight loss with exe	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 for inadequate dealing with missing values and undescribed blinding Consistency: NA Directness: previous background treatment was different , but ok Imprecision: -1 unable to assess

	52 weeks	'the observed differences in weight were maintained at 52 weeks'	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 no blinding for this comparison, unequal drop out and incomplete reporting of sensitivity analysis Consistency: NA Directness: previous background treatment was different, but ok Imprecision: -1 unable to assess
Adverse events leading to withdrawal	835 for this comparison (1) 26 weeks	dula 1.5: 3% dula 0.75: 1% exe:3%	
Diarrhea	835 for this comparison (1) 26 weeks	dula 1.5: 11% dula 0.75: 8% exe: 6% NS similar results at 52 weeks	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 unclear blinding Consistency: NA Directness: see higher, but ok Imprecision: -1 not assessable
Nausea	835 for this comparison (1) 26 weeks	dula 1.5: 28% dula 0.75: 16% exe: 26% dula 1.5 vs exe: NS dula 0.75 vs exe: SS less nausea p<0.05 similar results at 52 weeks	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 unclear blinding Consistency: NA Directness: see higher, but ok Imprecision: not assessable
Vomiting	835 for this comparison (1) 26 weeks 52 weeks	dula 1.5: 17% dula 0.75: 6% exe:11% dula 1.5 vs exe: SS more vomiting with dula 0.75 p<0.05 dula 0.75 vs exe: SS less vomiting with dula 0.75 p<0.05 dula 1.5 vs exe: NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 unclear blinding Consistency: -1 inconsistent throughout time for dula 1.5 Directness: see higher, but ok Imprecision: not assessable

		dula 0.75 vs exe: SS less vomiting with dula 0.75	
Severe hypoglycaemia	835 for this comparison (1) 52 weeks	dula 1.5: 0 dula 0.75: 0 exe:2	Not applicable

Table 38

Dans cette RCT à 4 bras, en double aveugle, le dulaglutide 1,5mg 1x/semaine, le dulaglutide 0,75 mg 1x/semaine et l'exénatide 10µg 2x/j étaient comparés entre eux et avec un placebo. Les résultats pour les autres bras du traitement sont rapportés ailleurs dans cette revue de la littérature.

La comparaison versus exénatide était faite en non-infériorité.

Les patients dans cette étude étaient insuffisamment contrôlés sous 1 ou plusieurs AD oraux. Ils ont d'abord été inclus dans une période préparatoire (ou « lead-in ») durant laquelle leur ancien traitement fut arrêté et stabilisés sous metformine + pioglitazone (dose maximale tolérée).

A la randomisation, la dose moyenne de metformine était ≥ 2500 mg/j et la dose moyenne de pioglitazone était 45 mg/j.

835 patients ont été randomisés: soit dulaglutide 1,5 mg, soit dulaglutide 0,75 mg, soit placebo, pendant 26 semaines. L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA1c initiale était de 8,1% et l'IMC moyen était de 33 kg/m².

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le fait que cette comparaison de l'étude était en ouvert et par nos interrogations quant à la façon de traiter les données manquantes.

Les participants étaient sous un autre traitement avant l'étude (sous metformine et pioglitazone durant l'étude). Ceci soulève quelques questions, notamment le fait de savoir si la population incluse dans cette étude est représentative de la population générale avec diabète de type 2 insuffisamment contrôlé sous metformine + pioglitazone.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + pioglitazone, à 26 semaines, l'ajout de dulaglutide 1,5 mg ou dulaglutide 0,75 mg était **supérieur** à l'ajout d'exénatide, en ce qui concerne la **diminution d'HbA1c**. La différence était maintenue à 52 semaines.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + pioglitazone, à 26 semaines, il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative entre les modifications de poids sous dulaglutide 1,5mg, sous dulaglutide 0,75 mg, versus exénatide.

Il y avait cependant **plus de perte de poids** sous **exénatide**, que sous dulaglutide 0,75mg.

Ces différences étaient maintenues à 52 semaines.

GRADE: LOW quality of evidence

À 26 semaines, il y avait 3% d'abandons suite aux effets indésirables sous dulaglutide 1,5mg, 1% sous dulaglutide 0,75mg et 3% sous exénatide.

GRADE: not applicable

À 26 semaines, la fréquence des **diarrhées** était respectivement de 11% sous dulaglutide 1,5 mg, de 8% dulaglutide 0,75 mg et de 6% sous exénatide. Les différences **n'étaient pas** statistiquement significative. Ces différences étaient maintenues à 52 semaines.

À 26 semaines, la fréquence des **nausées** était respectivement de 28% sous dulaglutide 1,5 mg, de 16% dulaglutide 0,75 mg et de 26% sous exénatide. La différence entre dulaglutide 1,5mg et exénatide **n'était pas** statistiquement significative, mais la différence entre dulaglutide 0,75mg et exénatide **était** statistiquement significative. Ces différences étaient maintenues à 52 semaines.

À 26 semaines, la fréquence des **vomissements** était respectivement de 17% sous dulaglutide 1,5 mg, de 6% dulaglutide 0,75 mg et de 11% sous exénatide. Il y avait plus de vomissements sous dulaglutide 1,5mg versus exénatide et moins de vomissements avec dulaglutide 0,75mg versus exénatide. À 52 semaines, les résultats pour le dulaglutide 1,5mg **n'étaient pas** statistiquement significatifs. Pour le dulaglutide 0,75mg, les différences étaient maintenues.

GRADE: LOW quality of evidence

À 52 semaines, il y avait 2 cas d'hypoglycémie chez des patients sous exénatide, et 0 chez les patients sous dulaglutide.

GRADE: not applicable

5.5 Thérapie combinée avec sulfamidés hypoglycémiants

5.5.1 Dulaglutide + glimépiride versus placebo + glimépiride

Dulaglutide 1.5 mg once weekly + glimepiride (mean 4.8 mg/d) versus placebo + glimepiride			
Bibliography: Dungan 2016(31) AWARD-8			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	300 (1) 24 weeks	dula:-1.4% pla:-0.1% treatment difference -1.3% (95% CI -1.6 to-1.0) p<0.001 SS in favour of dulaglutide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 unclear rando, allocation concealment, blinding; 15% attrition Consistency:NA Directness: -1 dose of glimepiride not fixed and no HbA1c stabilisation Imprecision:ok
Body weight change from baseline	300 (1) 24 weeks	dula: -0.91 kg pla:-0.24 kg treatment difference -0.68kg (95% CI -1.53, 0.18) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 unclear rando, allocation concealment, blinding; 15% attrition Consistency:NA Directness: -1 dose of glimepiride not fixed and no HbA1c stabilisation Imprecision:ok
Adverse events leading to withdrawal	300 (1) 24 weeks	dula:4.2% pla:0.0% NT	Not applicable
Diarrhea	300 (1) 24 weeks	dula:8.4% pla:0 SS more diarrhea with dula	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 unclear rando, allocation concealment, blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unable to assess, small placebo group (n=60)
Nausea	300 (1) 24 weeks	dula:10.5% pla:0 SS more nausea with dula	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 unclear rando, allocation concealment, blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unable to assess, small placebo group (n=60)
Vomiting	300 (1) 24 weeks	dula:4.2% pla: NR	Not applicable
Severe hypoglycaemia	300 (1) 24 weeks	dula:0 pla:0	Not applicable

Table 39

Dans cette RCT en double aveugle, 300 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous sulfamidés hypoglycémiant (≥ la moitié de la dose maximale) ont été randomisés : soit dulaglutide 1,5mg, soit dulaglutide 0,75mg, soit placebo, pendant 24 semaines. Ils ont d'abord changé de SH, et sont passés au glimépiride (période « lead-in » de 2 semaines).

L'âge moyen était de 58 ans, la durée moyenne du diabète de 7,6 ans, l'HbA1c initiale était de 8,1% et l'IMC moyen était de 31,5 kg/m². Le nombre de patients avec un antécédent d'infarctus du myocarde n'est pas rapporté. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus. La dose moyenne de glimépiride au début de l'étude était 4,8 mg/j.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par certaines questions sur la randomisation, le respect du secret d'attribution et la mise en aveugle, ainsi que par des questions sur la dose de glimépiride et le manque de stabilisation de l'HbA1c après ce changement vers la glimépiride. La courte durée de l'étude pose problème également.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous glimépiride, à 24 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout de dulaglutide 1,5 mg versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients insuffisamment contrôlés sous glimépiride, à 24 semaines, il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative pour les changements de poids suite à l'ajout de dulaglutide 1,5mg versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Il y avait 4,2% d'abandons suite aux effets indésirables sous dulaglutide, et 0% sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des **diarrhées** était respectivement de 8,4% sous dulaglutide et de 0% sous placebo. La différence était statistiquement significative.

GRADE: LOW quality of evidence

La fréquence des **nausées** était respectivement de 10,5% sous dulaglutide et de 0% sous placebo. La différence était statistiquement significative.

GRADE: LOW quality of evidence

La fréquence des **vomissements** était de 4,2% sous dulaglutide 1,5mg et n'était pas rapportée sous placebo.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

5.6 Thérapie combinée avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux

5.6.1 Dulaglutide + AD oraux versus placebo + AD oraux: preuves pour la pression artérielle

Voir . 5.8 Dulaglutide: autres critères de jugement

5.7 Thérapie combinée avec traitement conventionnel par insuline

5.7.1 Dulaglutide + insuline lispro prandiale vs insuline glargine + insuline lispro prandiale

Dulaglutide 1.5 mg or dulaglutide 0.75 mg + prandial insulin lispro +/- metformin versus insulin glargine + prandial insulin lispro +/- metformin			
Bibliography: Blonde 2015(32) AWARD-4			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	884 (1) 26 weeks	dula 1.5: -1.64% dula 0.75: -1.59% ins glar: -1.41% treatment difference dula 1.5 vs ins glar -0.22% (95%CI -0.38, -0.07) p=0.005 dula 0.75 vs ins glar -0.17% (95%CI -0.33 to -0.02) p=0.015 SS in favour of both doses of dulaglutide	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 open label, no allocation concealment, inadequate handling of missing values (18%) and no reporting of sensitivity analysis Consistency: NA Directness: -1 different lispro doses at end of trial, population previously on different insulin treatment Imprecision :ok
	52 weeks	these differences were maintained at 52 weeks	
Body weight change from baseline	884 (1) 26 weeks	dula 1.5: -0.87 kg dula 0.75: +0.18 kg ins glar: +2.33 kg dula 1.5 vs ins glar SS p<0.001 dula 0.75 vs ins glar SS p<0.001	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 open label, no allocation concealment, inadequate handling of missing values (18%) and no reporting of sensitivity analysis Consistency: NA Directness: -1 different lispro doses at end of trial, population previously on different insulin treatment Imprecision :unable to assess
	52 weeks	'similar differences were noted at 52 weeks' (displayed in figure)	
Adverse events leading to withdrawal	884 (1) 52 weeks	dula 1.5: 7% dula 0.75: 5% ins glar: 4% NT	Not applicable
Diarrhea	884 (1) 52 weeks	dula 1.5: 17% dula 0.75: 16% ins glar: 6% dula 1.5 vs ins glar p<0.0001 dula 0.75 vs ins glar	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 open label, no allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: not assessable

		p=0.0002 SS more diarrhea with both doses of dula vs ins glar	
Nausea	884 (1) 52 weeks	dula 1.5:26% dula 0.75:18% ins glar:3% dula 1.5 vs ins glar: p<0.0001 dula 0.75 vs ins glar: p<0.0001 SS more nausea with both doses of dula vs ins glar	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 open label, no allocation concealment Consistency:NA Directness: ok Imprecision: not assessable
Vomiting	884 (1) 52 weeks	dula 1.5:12% dula 0.75:11% ins glar:2% dula 1.5 vs ins glar: p<0.0001 dula 0.75 vs ins glar: p<0.0001 SS more vomiting with both doses of dula vs ins glar	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 open label, no allocation concealment Consistency:NA Directness: ok Imprecision: not assessable
Severe hypoglycaemia	884 (1) 52 weeks	dula 1.5:3.4% dula 0.75:2.4% ins glar:5.1% dula 1.5 vs ins glar: NS dula 0.75 vs ins glar: NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 open label, no allocation concealment Consistency:NA Directness: ok Imprecision: -1 low event rates

Table 40

Dans cette RCT de non-infériorité en ouvert, 884 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous une ou plusieurs doses stables d'insuline (62% uniquement insuline basale, 38% insuline basale et prandiale, 80% + AD oraux) ont été stabilisés durant une période préparatoire (« lead-in ») sous metformine ≥1500mg/j après avec arrêté tous les autres AD oraux. Après stabilisation, ils ont été randomisés: dulaglutide 1,5mg 1x/semaine, dulaglutide 0,75 mg 1x/semaine ou insuline glargine, à chaque fois en combinaison avec l'insuline prandiale lispro. Le suivi était de 52 semaines, mais le critère de jugement principal a été mesuré à 26 semaines.

L'âge moyen était de 59 ans, la durée moyenne du diabète de 12,8 ans, l'HbA1c initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 32,5 kg/m². Le nombre de patients avec un antécédent cardiovasculaire n'est pas rapporté. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

La dose moyenne d'insuline glargine à 26 semaines était de 64 unités. La dose moyenne quotidienne d'insuline lispro sous dulaglutide 1,5mg était de 93 unités, de 97 unités sous dulaglutide 0,75 mg et de 68 unités sous insuline glargine.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par la conception de l'étude en ouvert, par le non respect du secret d'attribution, par un mauvais traitement des données manquantes et par le fait que les patients étaient sous différents traitements de base avant l'étude.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous « traitement conventionnel par insuline », à 26 semaines, l'ajout de dulaglutide 1,5mg ou 0,75mg était **supérieur** à l'ajout d'insuline glargine en ce qui concerne la diminution de l'HbA1c.

Ces différences étaient maintenues à 52 semaines.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous « traitement conventionnel par insuline », à 26 semaines, la modification de poids corporel sous dulaglutide 1,5mg ou dulaglutide 0,75mg différait de façon statistiquement significative du changement de poids sous insuline glargine.

Dans le groupe sous dulaglutide 1,5mg, le poids était diminué alors que dans le groupe sous insuline glargine, le poids avait augmenté par rapport au poids initial.

Dans le groupe sous dulaglutide 0,75 mg, il y avait une prise de poids plus importante que dans le groupe insuline glargine.

Ces différences étaient maintenues à 52 semaines.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Il y avait 7% d'abandons suite aux effets indésirables sous dulaglutide 1,5mg, 5% sous dulaglutide 0,75mg et 4% sous insuline glargine.

GRADE: not applicable

La fréquence des **diarrhées** était respectivement de 17% sous dulaglutide 1,5 mg, de 16% dulaglutide 0,75 mg et de 6% sous insuline glargine. Les différences **étaient** statistiquement significatives pour chacune des doses de dulaglutide versus insuline glargine.

La fréquence des **nausées** était respectivement de 26% sous dulaglutide 1,5 mg, de 18% dulaglutide 0,75 mg et de 3% sous insuline glargine. Les différences **étaient** statistiquement significatives pour chacune des doses de dulaglutide versus insuline glargine.

La fréquence des **vomissements** était respectivement de 12% sous dulaglutide 1,5 mg, de 11% dulaglutide 0,75 mg et de 2% sous insuline glargine. Les différences **étaient** statistiquement significatives pour chacune des doses de dulaglutide versus insuline glargine.

GRADE: LOW quality of evidence

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 3,4% des patients sous dulaglutide 1,5mg, chez 2,4% des patients sous dulaglutide 0,75 mg et chez 5,1% des patients sous insuline glargine. Les différences n'étaient pas statistiquement significatives.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

5.8 Dulaglutide: autres critères de jugements des RCTs

5.8.1 Pression artérielle

Les changements de pression artérielle étaient rapportés dans chacune des 8 études éligibles pour cette synthèse méthodique. Les résultats peuvent être trouvés dans les « clinical evidence profile » de ces études, dans le document complet (en Anglais).

Quatre des études que nous avons incluses dans cette synthèse de la littérature comparaient le dulaglutide à un placebo (en plus d'un traitement antidiabétique de base). Trois de ces études rapportent des différences statistiquement significatives entre le groupe sous dulaglutide et le groupe placebo à 24 – 26 semaines pour la pression systolique, mais pas pour la pression diastolique. À 52 semaines, les différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Les études qui comparaient le dulaglutide à un autre traitement actif n'ont pas trouvé de différences statistiquement significatives entre les changements de pression artérielle en fin d'étude.

Karagiannis 2015(23) a effectué une méta-analyse des 5 études qui comparaient le dulaglutide au placebo (en présence d'un traitement AD oral concomitant – durée ≥ 12 semaines) et a constaté une différence dans les changements de pression systolique entre dulaglutide et placebo (-2 mmHg (IC 95% -3,72 à -0,28)). Il n'a pas constaté de différence statistiquement significative pour la pression diastolique.

La qualité de ces preuves est « LOW » suite aux limites de qualité des études, déjà rapportés dans les conclusions.

5.8.2 Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection (RSI) ont été rapportées dans la plupart des études éligibles pour cette synthèse méthodique. Les tests statistiques n'ont pas été effectués. Les RSI ont été rapportés chez +/- 1% des patients sous dulaglutide.

Généralement la définition de ce qui était considéré comme une "réaction au site d'injection" n'était pas donnée.

5.8.3 Effets indésirables cardiovasculaires (y compris insuffisance cardiaque)

À ce jour, il n'y avait pas de résultats d'études conçues pour évaluer la sécurité cardiovasculaire du dulaglutide.

Les événements cardiovasculaires étaient rapportés dans la plupart des études éligibles pour cette synthèse. Il y avait un comité d'adjudication indépendant pour les effets cardiovasculaires dans ces études. Il n'y a pas eu de tests statistiques et ceux-ci auraient eu peu de valeur à cause de la courte durée des études et du faible nombre d'événements.

Une méta-analyse préséparée de 9 études sur le dulaglutide par Ferdinand 2016(33) s'est penchée sur la sécurité cardiovasculaire. 60110 patients étaient inclus. Le critère de jugement principal était composite **comprenant la première occurrence d'un événement cardiovasculaire majeure (mort**

CV, infarctus du myocarde non-fatal, AVC non-fatal), ainsi que l'admission à l'hôpital pour angor instable.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le dulaglutide et les comparateurs (HR 0,57 ; IC 95% : 0,30 à 1,10). Il avait un taux global de 0,66 incident par 100 années-personnes avec dulaglutide et 1,1 incident par années-personnes avec tous les comparateurs.

Il n'y avait pas non plus de différence dans une analyse séparée pour dulaglutide versus placebo (en supplément à un traitement d'AD oraux existant), ou pour dulaglutide versus comparateur.

De même, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les taux d'admissions à l'hôpital pour insuffisance cardiaque.

La qualité de ces preuves est « LOW » à "VERY LOW", car ces études n'ont pas été conçues afin d'évaluer la sécurité cardiovasculaire, des études avec différents comparateurs et traitements concomitants ont été sommées, et les taux d'événements étaient bas.

5.8.4 Pancréatite et cancer de la thyroïde

À cause du faible nombre d'événements pour la pancréatite et le cancer de la thyroïde, ces critères de jugements seront discutés dans le chapitre « effets indésirables rares ».

6 Exénatide 2x/j- Résumé et conclusions

6.1 Monothérapie

6.1.1 Exénatide 2x/j versus placebo

Exenatide 5µg twice daily or 10µg twice daily versus placebo			
Bibliography: Moretto 2008(34)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	233 (1) 24 weeks	exe 5: -0.7% exe 10 : -0.9% pla: -0.2% exe 5 vs pla P = 0.003 exe 10 vs pla and P < 0.001 SS in favour of exenatide 5 and exe 10 compared to placebo	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 method of dealing with missing values (13% missing), unclear blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unable to assess
Body weight change from baseline	233 (1) 24 weeks	exe 5: -2.8 kg exe 10 : -3.1 kg pla: -1.4 kg exe 5 vs pla p= 0.004 exe 10 vs pla p<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 method of dealing with missing values (17% missing), unclear blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unable to assess
Adverse events leading to withdrawal	233 (1) 24 weeks	exe 5: 0 exe 10 : 3% pla: 0	Not applicable
Diarrhea	233 (1) 24 weeks	exe 5: 0 exe 10 : 3% pla: 0 NT	Not applicable
Nausea	233 (1) 24 weeks	exe 5: 3% exe 10 : 13% pla: 0 P = 0.010 for the combined exenatide group vs placebo	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 unclear blinding of assessors Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 unable to assess + small groups
Vomiting	233 (1) 24 weeks	exe 5: 4% exe 10 : 4% pla: 0% NT	Not applicable

Severe hypoglycaemia	233 (1) 24 weeks	exe 5: 0 exe 10 : 0 pla: 0	Not applicable
	233 (1) 24 weeks		Not applicable

Table 41

Dans cette RCT en double aveugle, 233 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous régime et activité physique, ont été randomisés : soit exénatide 5µg 2x/j, soit exénatide 10µg 2x/j, soit placebo, pendant 24 semaines.

L'âge moyen était de 54 ans, la durée moyenne du diabète de 2 ans, l'HbA1c initiale était de 7,8% et l'IMC moyen était de 31 kg/m².

Aucun patient souffrant de maladie cardiaque ou rénale significative n'était admis dans l'étude.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par certaines questions concernant le traitement des valeurs manquantes et la mise en aveugle peu claire des évaluateurs. Il est difficile de faire une analyse GRADE car les IC n'ont pas été rapportés et il n'y a qu'une seule étude.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique, à 24 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative sous exénatide 5µg or 10µg 2x/j, versus placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique, à 24 semaines, il y avait une différence statistiquement significative de modification de **poids** sous exénatide (les deux doses), versus placebo.

Il y avait une perte de poids plus importante avec les deux doses d'exénatide qu'avec placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Il y avait 3% d'abandons suite à des effets indésirables sous exénatide 10µg, 0% sous exénatide 5µg et sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des **diarrhées** était respectivement de 0% sous exénatide 5µg, de 3% sous exénatide 10µg et de 0% sous placebo.

La fréquence des **nausées** était respectivement de 3% sous exénatide 5µg, de 13% sous exénatide 10µg et de 0% sous placebo.

La fréquence des vomissements était respectivement de 4% sous exénatide 5µg, de 4% sous exénatide 10µg et de 0% sous placebo.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

6.2 Thérapie combinée avec la metformine

6.2.1 Exénatide 2x/j + metformine versus placebo + metformine

Exenatide 5 µg or 10 µg twice daily + metformin ≥1500mg/d versus placebo + metformin metformin ≥1500mg/d			
Bibliography: DeFronzo 2005 (35)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	336 (1) 30 w	exe 5µg:-0.4% exe 10µg:-0.78% pla:+0.08% overall p<0.001 SS 'for both exenatide treated arms'	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 poor method of dealing with missing values (19%) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unable to assess
Body weight change from baseline	336 (1) 30 w	exe 5µg:-1.6 kg exe 10µg: -2.8 kg pla: 0 exe 5 vs pla p<0.05 exe 10 vs pla p<0.001 SS more weight loss with exe	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 poor method of dealing with missing values (19%) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unable to assess
Adverse events leading to withdrawal	336 (1) 30 w	exe 5µg: 3.6% exe 10µg:7.1% pla: 0.9% NT	Not applicable
Diarrhea	336 (1) 30 w	exe 5µg:12% exe 10µg: 16% pla: 8% NT	Not applicable
Nausea	336 (1) 30 w	exe 5µg: 36% exe 10µg: 45% pla: 23% NT	Not applicable
Vomiting	336 (1) 30 w	exe 5µg: 11% exe 10µg: 12% pla: 4% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	336 (1) 30 w	exe 5µg:0 exe 10µg:0 pla:0	Not applicable

Table 42

Dans cette RCT en triple aveugle, 336 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine ≥1500 mg/j ont été randomisés : soit exénatide 5 µg 2x/j, soit exénatide 10 µg 2x/j, soit placebo pendant 30 semaines.

L'âge moyen était de 53 ans, la durée moyenne du diabète de 5,9 ans, l'HbA1c initiale était de 8,2% et l'IMC moyen était de 34 kg/m².

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée en raison du traitement des données manquantes dans cette étude. Nous avons des soucis pour évaluer la précision car les intervalles de confiance n'ont pas été calculés.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 30 semaines, il y avait une **diminution** statistiquement significative de **l'HbA1c** sous exénatide 5 or 10µg 2x/j, versus placebo.
GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 30 semaines, il y avait une **différence** statistiquement significative des modifications de poids sous exénatide 5 or 10µg 2x/j, versus placebo.

Il y avait **une perte de poids plus importante** sous exénatide que sous placebo.
GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 3,6% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide 5µg, 7,1% sous exénatide 10µg et 0,9% sous placebo.
GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 12% sous exénatide 5 µg, de 16% sous exénatide 10 µg et de 9% sous placebo.

La fréquence des nausées était respectivement de 36% sous exénatide 5 µg, de 45% sous exénatide 10 µg et de 23% sous placebo.

La fréquence des vomissements était respectivement de 11% sous exénatide 5 µg, de 12% sous exénatide 10 µg et de 4% sous placebo.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère

GRADE: not applicable

6.2.2 Exénatide 2x/j + metformine versus sulfamidés hypoglycémiants + metformine

Exenatide 10µg twice daily + metformin +/- 2000mg/d versus glimepiride metformin +/- 2000mg/d			
Bibliography: Gallwitz 2012(36) and Simo 2015(37) (EUREXA)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Median time to treatment failure (P0) (HbA1c>9% after first 3m or >7% at two consecutive visits 3m apart after the first 6 months)	1029 (1) 3-4 y	Exenatide: 180w Glimepiride: 142w SS, p=0.032 Treatment failure Exenatide: 41% Glimepiride: 54% HR=0.75 (95%CI 0.62, 0.90) SS, p=0.002 for superiority	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 open label, unbalanced and high drop out >20% Consistency: NA Directness: - 1 dose of glimepiride lower than usual Imprecision: ok
HbA1c change from baseline	1029 (1) 3-4 y 12 months* * combined GRADE for Gallwitz 2012, Derosa 2010 and Derosa 2011	from baseline to treatment failure or other endpoint Exenatide: -0.36% Glimepiride: -0.21% treatment difference SS p=0.002 treatment difference NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 open label, unbalanced and high drop out >20% Consistency: NA Directness: - 1 dose of glimepiride lower than usual Imprecision: ok ⊕⊕⊖⊖ LOW * Study quality:-2 open label, unbalanced and high drop out >20% Consistency: NA Directness: ok (if combined with Derosa 2010 and Derosa 2011 Imprecision: unable to assess
Body weight change from baseline	1029 (1) 3-4 y	at endpoint Exenatide: -3.32 kg Glimepiride: +1.15 kg difference between groups ' <i>significant after 4 weeks and at each time thereafter</i> ' SS, p<0.0001 at 3 years treatment difference -5.2 kg (SE 0.46) p<0.0001	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 open label, unbalanced and high drop out >20% Consistency: NA Directness: -1 glimepiride dose Imprecision: unable to assess
Adverse events leading to withdrawal	1029 (1) 3-4 y	exe: 10% glim: 3.5% p= 0.001	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 open label, unbalanced and high drop out >20% Consistency: NA Directness: -1 glimepiride dose Imprecision: unable to assess
Diarrhea	1029 (1)	exe:12% glim: 7%	Not applicable

	3-4 y	NT	
Nausea	1029 (1) 3-4 y	exe: 29% glim:2% NT	Not applicable
Vomiting	1029 (1) 3-4 y	exe:9% glim:2% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	1029 (1) 3-4 y	exe:<1% glim:0% NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-2 open label, unbalanced and high drop out >20% Consistency: NA Directness: -1 glimepiride dose Imprecision: unable to assess, low event rates

Table 43

Exenatide 10µg 2x/d + metformin 1000-2000mg/d versus glimepiride 2mg 3x/d + metformin 1000-2000mg/d			
Bibliography: Derosa 2011(38)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	111 (1) 6 months 12 months	at 6 months and at 12 months: between-group difference NS	see Gallwitz for combined GRADE Study quality: no blinding of personnel and possibly assessors Imprecision: unable to assess
Body weight change from baseline	111 (1) 6 months 12 months	between-group difference not reported	

Table 44

Exenatide 10µg 2x/d + metformin 1000-2000mg/d versus glibenclamide 5mg 3x/d + metformin 1000-2000mg/d			
Bibliography: Derosa 2010(39)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	128 (1) 12 months	between-group difference: NS	see Gallwitz for combined GRADE Study quality: no blinding of personnel and possibly assessors Imprecision: unable to assess
Body weight change from baseline	128 (1) 12 months	P<0.001 in favour of exe	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 no blinding of personnel and possibly assessors Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 unable to assess, small trial

Table 45

Dans ces 3 RCTs, des patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine ont été randomisés : exénatide 10µg 2x/j ou un sulfamidé hypoglycémiant :

- Dans une RCT de non-infériorité en ouvert réalisée par Gallwitz 2012(36)(EUREXA), 1029 patients ont été randomisés : exénatide ou glimépiride pendant 3 à 4 ans. Le critère de jugement principal était «délai jusqu'à l'échec du traitement » (l'échec de traitement était défini comme un contrôle glycémique inadéquat, HbA1C >9% après les 3 premiers mois ou HbA1C > 7% lors de 2 visites consécutives séparées de 3 mois après les 6 premiers mois). L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète de 5,7 ans, l'HbA1c initiale était de 7,5% et l'IMC moyen était de 32 kg/m². La dose moyenne de glimépiride était 2,01mg 1x/j.

- Dans une RCT en simple aveugle réalisée par Derosa en 2011(38), 111 patients ont été randomisés : exénatide 10µg 2x/j ou glimépiride 2mg 3x/j pendant 52 semaines. L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète n'était pas rapportée, l'HbA1c initiale était de 8,8% et l'IMC moyen était de 28 kg/m².

- Dans une RCT en simple aveugle réalisée par Derosa en 2010(39), 128 patients ont été randomisés : exénatide 10µg 2x/j ou glibenclamide 5 mg 3x/j, pendant 52 semaines. L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète n'était pas rapportée, l'HbA1c initiale était de 8,9% et l'IMC moyen était de 29 kg/m².

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par les différents dessins des études (EUREXA versus les deux études par Derosa), l'absence d'aveugle pour les intervenants et le nombre d'abandons élevé dans la plus grande étude. De plus, l'HbA1c au début de l'étude était bien plus élevée dans les deux études réalisées par Derosa, comparé à l'étude EUREXA et la dose de SH était bien plus basse dans l'étude EUREXA que dans les deux études effectuées par Derosa.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 3-4 ans, l'exénatide 2x/j était supérieur au glimépiride en ce qui concerne le critère de jugement « **échec du traitement** ». (HR 0,75; 95%CI 0,62 to 0,90).

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 52 semaines, il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative pour la diminution **d'HbA1c** avec l'exénatide, versus sulfamidé hypoglycémiant.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 1 an et à 3 ans, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec l'exénatide, versus sulfamidé hypoglycémiant.

Il y avait **une perte de poids plus importante avec exénatide** qu'avec un sulfamidé hypoglycémiant (qui entraîna une prise de poids).

GRADE: LOW to VERY LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Les données ci-dessous proviennent de Gallwitz 2012(36)

Il y avait 10% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide, et 3,5% sous glimépiride.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 12% sous exénatide et de 7% sous glimépiride.

La fréquence des nausées était respectivement de 29% sous exénatide et de 2% sous glimépiride.

La fréquence des vomissements était respectivement de 0% sous exénatide et de 2% sous glimépiride

GRADE: not applicable

Une hypoglycémie sévère est survenue chez <1% des patients sous exénatide et 0% des patients sous glimépiride. La différence **n'était pas** statistiquement significative.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

6.2.3 Exénatide 2x/j + metformine versus lixisénatide + metformine

Lixisenatide 20µg once daily + metformin 2000mg/d versus exenatide 10µg twice daily + metformin 2000mg/d			
Bibliography: Rosenstock 2013(40) GetGoal-X			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	639 (1) 24 w	lixi: -0.79% exe: -0.96% treatment difference 0.17% (95% CI 0.03 - 0.30) Lixi non-inferior to exe	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 open label and inadequate dealing with missing values (15%), only ITT population analysed, wide non-inferiority margin Consistency: NA Directness: only 24 weeks Imprecision: ok
Body weight change from baseline	639 (1) 24 w	lixi: -2.96 kg exe: -3.98 kg treatment difference 1.02 kg (95%CI 0.46 to 1.58) SS in favour of exe no p value reported	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label and inadequate dealing with missing values Consistency: Directness: only 24 weeks Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	639 (1) 24 w	lixi:10.4% exe: 13.0% NT	Not applicable
Diarrhea	639 (1) 24 w	lixi:10.4% exe:13.3% NT	Not applicable
Nausea	639 (1) 24 w	lixi:24.5% exe:35.1% P < 0.05 SS more nausea with exenatide	Not applicable
Vomiting	639 (1) 24 w	lixi:10.1% exe:13.3% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	639 (1) 24 w	lixi:0 exe:0	Not applicable

Table 46

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle, 639 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine +/- 2000 mg, ont été randomisés : soit lixisénatide 20µg 1x/j, soit exénatide 10µg 2x/j, pendant 24 semaines. L'âge moyen était de 54,7ans, la durée moyenne du diabète de 6,8 ans, l'HbA1c initiale était de 8,0% et l'IMC moyen était de 33,6 kg/m².

Les auteurs prévoient un suivi additionnel de 52 semaines pour les critères de sécurité mais à ce jour ces résultats n'ont pas (encore ?) été publiés.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de l'étude et le traitement inadéquat des données manquantes. La durée de l'étude n'est que de 24 semaines. Nous n'avons pas d'information concernant le maintien ou non de ces résultats sur une plus longue période.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 24 semaines, le lixisénatide est **non-inférieur** en ce qui concerne la diminution **d'HbA1c**, versus exénatide.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 24 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec le lixisénatide, versus exénatide.

Il y avait **une de perte de poids moindre avec le lixisénatide** qu'avec l'exénatide.

GRADE: LOW quality of evidence

Il y avait 10,4% d'abandons suite aux effets indésirables sous lixisénatide, et 13% sous exénatide

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 13,3% sous exénatide et de 10,4% sous lixisénatide.

La fréquence des nausées était respectivement de 35,1% sous exénatide et de 24,5% sous lixisénatide.

La fréquence des vomissements était respectivement de 13,3% sous exénatide et de 10,1% sous lixisénatide.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

6.2.4 Exénatide 2x/j + metformine versus insuline aspart 70/30 + metformine

Exenatide 10µg twice daily + metformin +/- 200mg/d versus premixed insulin aspart 70/30 twice daily + metformin +/- 2000mg/d			
Bibliography: Gallwitz 2011(41)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	363 (1) 26 weeks	exe: -1.00% PIA: -1.14% treatment difference 0.14 (95% CI -0.003 to 0.291) exe non-inferior to PIA	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 unclear rando and allocation concealment, open label, 25% attrition, attrition not described Consistency: NA Directness: only 26 weeks Imprecision: ok
Body weight change from baseline	363 (1) 26 weeks	exe: -4.1 kg PIA: 1.0 kg treatment difference P< 0.001 SS in favour of exe	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 unclear rando and allocation concealment, open label, 25% attrition, attrition not described Consistency: NA Directness: only 26 weeks Imprecision: unable to assess
Adverse events leading to withdrawal	363 (1) 26 weeks	exe:7.2% PIA: 0.6% p = 0.0014	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-2 unclear rando and allocation concealment, open label, 25% attrition, attrition not described Consistency: NA Directness: only 26 weeks Imprecision: unable to assess
Diarrhea	363 (1) 26 weeks	exe: 10.5% PIA: 8.1%	Not applicable
Nausea	363 (1) 26 weeks	exe:18.8% PIA: NR	Not applicable
Vomiting	363 (1) 26 weeks	exe: 9.9% PIA: NR	Not applicable
Severe hypoglycaemia	363 (1) 26 weeks	exe:0 PIA:0	Not applicable
	363 (1) 26 weeks		

Table 47

Dans cette RCT de non-infériorité en ouvert, 363 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine +/- 2000 mg/j ont été randomisés : soit exénatide 10µg 2x/j, soit insuline aspart prémélangée 70/30 (PIA) 2x/j pendant 26 semaines. L'âge moyen était de 57

ans, la durée moyenne du diabète était de 5 ans, l'HbA1c initiale était de 7,9% et l'IMC moyen était de 33,4 kg/m².

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert, la randomisation et le respect du secret d'attribution peu clair, et le rapport incomplet des abandons.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, l'exénatide était **non-inférieur** en ce qui concerne la diminution **d'HbA1c**, versus insuline aspart prémélangée 70/30. La limite supérieure de l'intervalle de confiance est 0,29% ; la marge de non-infériorité était fixée à 0,4% d'HbA1c pour cette étude.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec l'exénatide, versus insuline aspart prémélangée 70/30.

Il y avait **une perte de poids plus importante avec l'exénatide** qu'avec l'insuline aspart prémélangée 70/30 (qui entraîna une prise de poids).

GRADE: LOW quality of evidence

Il y avait 7,2% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide et 0,6% sous insuline aspart prémélangée 70/30.

GRADE: LOW quality of evidence

La fréquence des diarrhées était respectivement de 10,5% sous exénatide et de 8,1% sous insuline aspart prémélangée 70/30.

La fréquence des nausées était respectivement de 18,8% sous exénatide et n'était pas rapportée sous insuline aspart prémélangée 70/30.

La fréquence des vomissements était respectivement de 9,9% sous exénatide et n'était pas rapportée sous insuline aspart prémélangée 70/30.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

6.3 Thérapie combinée avec les sulfamidés hypoglycémiant

6.3.1 Exénatide 2x/j + sulfamidé hypoglycémiant versus placebo + sulfamidé hypoglycémiant

Exenatide 5µg or 10µg twice daily + sulphonylurea versus placebo + sulfonylurea			
Bibliography: Buse 2004(42)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	377 (1) 30 w	exe 5: -0.46% exe 10: -0.86% pla: +0.12% P ≤ 0.0002 for pairwise comparisons	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 attrition 30% and inadequate method of dealing with missing values, unclear blinding, rando Consistency: ok Directness: ok, but only 30 weeks Imprecision: -1 unable to assess
Body weight change from baseline	377 (1) 30 w	exe 5: -0.9kg exe 10: -1.6 kg pla: -0.6kg exe 10 vs pla p<0.05 exe 5 vs pla NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 attrition 30% and inadequate method of dealing with missing values, unclear blinding, rando Consistency: ok Directness: ok, but only 30 weeks Imprecision: -1 unable to assess
Adverse events leading to withdrawal	377 (1) 30 w	exe 5: 7.2% exe 10: 10.1% pla: 3.3% NT	Not applicable
Diarrhea	377 (1) 30 w	exe 5: 11% exe 10: 9% pla: 4% NT	Not applicable
Nausea	377 (1) 30 w	exe 5: 39% exe 10: 51% pla: 7% NT	Not applicable
Vomiting	377 (1) 30 w	exe 5: 10% exe 10: 13% pla: 2% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	377 (1) 30 w	0	Not applicable

Table 48

Dans cette RCT en triple aveugle, 377 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé par sulfamidé hypoglycémiant ont été randomisés : soit exénatide 5µg 2x/j, soit exénatide 10µg 2x/j, soit placebo, pendant 30 semaines.

L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA1c initiale était de 8,6% et l'IMC moyen était de 33 kg/m². Les participants prenaient la dose maximale efficace au moment de la randomisation. 45% des patients prenaient du glipizide, 33% du glyburide et 20% du glimépiride.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le nombre élevé d'abandons durant l'étude (31% au total), de plus, il était plus élevé dans le groupe placebo. Les intervalles de confiance sont rapportés de façon incomplète, il est donc difficile de faire une évaluation GRADE complète.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous sulfamidé hypoglycémiant, à 30 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative sous exénatide, versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous SH, à 30 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec l'exénatide 10µg, versus placebo.

Il y avait **une perte de poids plus importante avec l'exénatide 10µg** qu'avec le placebo.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les modifications de poids sous **exénatide 5µg** et sous placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté.

Il y avait 7,2% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide 5µg, 10,1% sous exénatide 10µg, 3,3% sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 11% sous exénatide 5µg, de 9% sous exénatide 10µg, et de 4% sous placebo.

La fréquence des nausées était respectivement de 39% sous exénatide 5µg, de 51% sous exénatide 10µg, et de 7% sous placebo.

La fréquence des vomissements était respectivement de 10% sous exénatide 5µg, de 13% sous exénatide 10µg, et de 2% sous placebo.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

6.4 Thérapie combinée avec la metformine, un SH, ou les deux

6.4.1 Exénatide 2x/j + changements de mode de vie + MET et / ou SH versus placebo + changements de mode de vie + MET et / ou SH

Exenatide 10µg twice daily + lifestyle modification +/- MET +/- SU versus placebo + lifestyle modification + MET +/- SU			
Bibliography: Apovian 2010(43)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (SO)	196 (1) 24 weeks	exe: -1.21% pla: -0.73% p<0.001 SS in favour of exe	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 drop out 27% Consistency: NA Directness: background therapy varied, only 24 weeks Imprecision: -1 unable to assess
Body weight change from baseline (PO)	196 (1) 24 weeks	exe: -6.16 kg pla: -3.97 kg P=0.003 SS in favour of exe	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 drop out 27% Consistency: NA Directness: background therapy varied, only 24 weeks Imprecision: -1 unable to assess
Adverse events leading to withdrawal	196 (1) 24 weeks	exe:4.2% pla:5.1% NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 drop out 27% Consistency: NA Directness: background therapy varied, only 24 weeks Imprecision: -1 unable to assess
Diarrhea	196 (1) 24 weeks	NR	Not applicable
Nausea	196 (1) 24 weeks	exe:44.8% pla:19.4% p<0.001 SS more nausea with exe	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 drop out 27% Consistency: consistent with other studies Directness: see above. Only 24 weeks Imprecision: unable to assess
Vomiting	196 (1) 24 weeks	exe:22% pla: 9% p=0.017 SS more vomiting with exe	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 drop out 27% Consistency: consistent with other studies Directness: see above. Only 24 weeks Imprecision: unable to assess
Severe hypoglycaemia	196 (1) 24 weeks	0	Not applicable

Table 49

Dans cette RCT en double aveugle, 196 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine et/ou SH ont été randomisés : soit exénatide 10 µg 2x/j, soit placebo, pendant 24 semaines.

Les patients dans les deux groupes ont également suivi un programme intensif destiné à modifier leur style de vie (régime et activité physique). Le critère de jugement principal dans cette étude était la perte de poids. L'âge moyen était de 54,8 ans, la durée moyenne du diabète de 5,5 ans, l'HbA1c initiale était de 7,6% et l'IMC moyen était de 33,8 kg/m².

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par un taux d'abandons de 27% et par la durée relativement courte de l'étude.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et/ou SH, à 24 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative sous exénatide 10µg 2x/j + changements de mode de vie, versus placebo + changements de mode de vie.

GRADE: LOW quality of evidence

Ces résultats sont concordants entre les différents sous-groupes (répartition selon la thérapie orale préexistante, c'est à dire metformine uniquement ou metformine + SH, mais pas SH uniquement, peut-être à cause d'un manque de puissance de l'étude).

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et/ou SH, à 24 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec l'exénatide 10 µg 2x/j + changements de mode de vie, versus placebo + changements de mode de vie.

Il y avait **une perte de poids plus importante avec l'exénatide** 10 µg 2x/j qu'avec le placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Ces résultats sont concordants entre les différents sous-groupes (répartition selon la thérapie orale préexistante, c'est à dire metformine uniquement ou metformine + SH, mais pas SH uniquement, peut-être à cause d'un manque de puissance de l'étude).

Les taux d'effets secondaires sont rapportés dans le tableau ci-dessus.

Les auteurs indiquent que l'effet du traitement était concordant entre les sous-groupes.

6.4.2 Exénatide 2x/j + metformine +/- SH versus liraglutide + metformine +/- SH

Liraglutide 1.8mg once daily +/- MET +/- SU versus exenatide 10µg twice daily +/- MET +/- SU			
Bibliography: Buse 2009(44) LEAD-6			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	464 (1) 26 weeks	lira: -1.12% exe: -0.79% treatment difference : -0.33% (95%CI -0.47 to -0.18) p<0.0001	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 open label, inadequate method of dealing with missing values (17% missing) Consistency: NA Directness: -1 background therapy varied, only 26 weeks Imprecision: ok
Body weight change from baseline	464 (1) 26 weeks	lira: -3.24 kg exe: -2.87 kg treatment difference -0.38kg (95%CI -0.99 to 0.23)	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 open label, inadequate method of dealing with missing values (17% missing) Consistency: NA Directness: -1 background therapy varied, only 26 weeks Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	464 (1) 26 weeks	lira:9.9% exe:13.4%	Not applicable
Diarrhea	464 (1) 26 weeks	lira:12.3% exe:12.1%	Not applicable
Nausea	464 (1) 26 weeks	lira: 25.5% exe: 28.0%	Not applicable
Vomiting	464 (1) 26 weeks	lira:6.0% exe:9.9%	Not applicable
Severe hypoglycaemia	464 (1) 26 weeks	lira:0 exe:2	Not applicable
			Not applicable

Table 50

Dans cette RCT de non-infériorité, en ouvert, 464 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé par metformine + SH (63%) ou metformine seule (27%), ou SH seul (10%) ont été randomisés : soit liraglutide 1,8 mg 1x/j, soit exénatide 10 µg 2x/j, pendant 26 semaines.

L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 8,2 ans, l'HbA1c initiale était de 8,2% et l'IMC moyen était de 33 kg/m². Les patients avec une insuffisance cardiaque ou rénale **n'étaient pas** admis dans cette étude.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert, le traitement des données manquantes et la courte durée de l'étude (pas d'information au-delà de 26 semaines).

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et/ou SH, à 26 semaines, l'ajout de liraglutide 1,8mg 1x/j était **supérieur** à l'ajout d'exénatide 10µg 2x/j en ce qui concerne la **diminution d'HbA1c**.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et/ou SH, à 26 semaines, il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec le liraglutide 1,8 mg versus exénatide 10µg 2x/j.

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté

Il y avait 9,9% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide, et 13,4% sous exénatide 10µg 2x/j.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 12,3% sous liraglutide et de 12,1% sous exénatide 10µg 2x/j.

La fréquence des nausées était respectivement de 25,5% sous liraglutide et de 28,0% sous exénatide 10µg 2x/j.

La fréquence des vomissements était respectivement de 6% sous liraglutide et de 9,9% sous exénatide 10µg 2x/j.

GRADE: not applicable

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 0 patient sous liraglutide et chez 2 patients sous exénatide 10µg 2x/j.

GRADE: not applicable

6.5 Thérapie combinée avec la metformine + SH

6.5.1 Exénatide 2x/j + metformine + SH versus placebo + metformine + SH

Exenatide 5µg or 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus placebo + metformin + sulphonylurea			
Bibliography: Kendall 2005(45)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	733 (1) 30 w	exe 5: -0.55% exe 10: -0.77% pla: +0.23% treatment difference exe 5 vs pla : -0.8% exe 10 vs pla : -1.0% P< 0.0001 vs. Placebo for both comparisons	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear randomization and blinding, inadequate method of dealing with missing values, (19% missing) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unable to assess
Body weight change from baseline	733 (1) 30 w	exe 5: -1.6kg exe10: -1.6kg pla: -0.9kg P ≤ 0.01 for each exe dose vs placebo	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear randomization and blinding, inadequate method of dealing with missing values, (19% missing) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unable to assess
Adverse events leading to withdrawal	733 (1) 30 w	exe 5: 5.7% exe10: 9.1% pla: 4.5% NT	Not applicable
Diarrhea	733 (1) 30 w	exe 5: 10.2% exe10: 17.4% pla: 6.5% NT	Not applicable
Nausea	733 (1) 30 w	exe 5: 39.2% exe10: 48.5% pla: 20.6% NT	Not applicable
Vomiting	733 (1) 30 w	exe 5: 14.7% exe10: 13.7% pla: 4.5% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	733 (1) 30 w	exe 5: 1 patient exe10: 0 pla: 0	Not applicable
	733 (1) 30 w		Not applicable

Dans cette RCT en double aveugle, 733 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine ≥ 1500 mg + sulfamidé hypoglycémiant, ont été randomisés : soit exénatide 5 μ g 2x/j, soit exénatide 10 μ g 2x/j, soit placebo, pendant 30 semaines.

L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA1c de base était de 8,5% et l'IMC moyen était 33,6 kg/m².

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + sulfamidé hypoglycémiant, à 30 semaines, l'HbA1c présentait **une diminution** par rapport à la valeur de base plus forte sous exénatide 5 μ g et 10 μ g que sous placebo.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine+ sulfamidé hypoglycémiant, à 30 semaines, il y avait une **différence** statistiquement significative des modifications de poids sous exénatide 5 or 10 μ g 2x/j, versus placebo.

Il y avait **une perte de poids plus importante** sous exénatide que sous placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté.

Il y avait 5,7% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide 5 μ g, 9,1% sous exénatide 10 μ g et 4,5% sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 10,2% sous exénatide 5 μ g, de 17,4% sous exénatide 10 μ g et de 6,5% sous placebo.

La fréquence des nausées était respectivement de 39,2% sous exénatide 5 μ g, de 48,5% sous exénatide 10 μ g et de 20,6% sous placebo.

La fréquence des vomissements était respectivement de 14,7% sous exénatide 5 μ g, de 13,7% sous exénatide 10 μ g et de 4,5% sous placebo.

GRADE: not applicable

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 1 patient sous exénatide 5 μ g.

6.5.2 Exénatide 2x/j + metformine +SH versus insuline aspart biphasique (30% aspart) + metformine + SH

Deux RCTs (dont une avec trois bras) examinaient cette comparaison entre exénatide 10µg 2x/j et l'insuline biphasique aspart chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + SH. Elles sont toutes deux de faible qualité. Les comparaisons sont détaillées ci-dessous. Il y a quelques différences, notamment pour la durée et le schéma posologique de l'insuline, ainsi que pour la possibilité d'arrêter le SH dans le bras avec insuline.

Les preuves sont contradictoires en ce qui concerne l'HbA1c (en faveur de l'exénatide dans une étude, en faveur de l'insuline aspart biphasique dans l'autre).

GRADE: *VERY LOW quality of evidence*

Une perte de poids était observée avec l'exénatide, alors qu'une prise de poids était observée avec l'insuline aspart biphasique.

GRADE: *LOW quality of evidence*

Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus biphasic insulin aspart 2x/d+ metformin + sulphonylurea			
Bibliography: Nauck 2007(46)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	505 (1) 52 w	exe: -1.04% BIASP: -0.89% treatment difference -0.15% (95%CI -0.32 to 0.01) non-inferiority of exe versus BIASp	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label, unbalanced drop-out Consistency: NA Directness: -1 titration of insulin not optimal Imprecision: ok
Body weight change from baseline	505 (1) 52 w	exe: -2.5 kg BIASP: + 2.9 kg treatment difference -5.4 kg (95% CI -5.9 to -5.0) p<0.001 SS in favour of exe	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label, unbalanced drop-out Consistency: NA Directness: -1 titration of insulin not optimal Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	505 (1) 52	exe:8% BIASP:0 NT	Not applicable
Diarrhea	505 (1) 52 w	exe:9.5% BIASP:2.0% NT	Not applicable
Nausea	505 (1) 52 w	exe: 33% BIASP: 0.4% NT	Not applicable
Vomiting	505 (1) 52 w	exe:15.0% BIASP: 3.2% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	505 (1) 52 w	exe:0 BIASP:0	Not applicable

Table 51

Dans cette RCT de non-infériorité, 505 patients (dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé par metformine + SH « à efficacité optimale ») ont été randomisés : soit exénatide 10 µg 2x/j, soit insuline aspart biphasique (30% d'aspart) 2x/j, pendant 52 semaines.

L'âge moyen était de 59 ans, la durée moyenne du diabète de 10 ans, l'HbA1c initiale était de 8,6% et l'IMC moyen était de 30,4 kg/m². La dose d'insuline prémélangée à la fin de l'étude était 24,4 unités/jour.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert, les taux d'abandons inégaux entre les groupes et la dose d'insuline relativement basse dans cette étude.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + SH, à 52 semaines, l'exénatide est **non-inférieur** en ce qui concerne **la diminution d'HbA1c**, versus insuline aspart biphasique.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + SH, à 52 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec l'exénatide 10 µg versus insuline aspart biphasique.

Il y avait **une perte de poids plus importante avec l'exénatide** qu'avec l'insuline aspart biphasique (qui entraîna une prise de poids).

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté.

Pour les taux d'effets indésirables : voir dans le tableau ci-dessus.

GRADE: not applicable

Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus biphasic insulin aspart twice daily + metformin			
Bibliography: Bergenstal 2009(47)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	248 for this comparison (1) 24 w	exe: - 1.75% BIAsp bd: -2.76% exe vs BIAsp bd treatment difference 0.91 (CI: -1.23, -0.59) p<0.001 BIAsp bid superior to exe	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 open label, unbalanced drop-out (more with exe), inadequate dealing with missing values (> 20%) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	248 for this comparison (1) 24 w	exe:-1.9 kg BIAsp bd: +4.1 kg NT	Not applicable
Adverse events leading to withdrawal	248 for this comparison (1) 24 w	exe: 7.3% BIAsp bd: 4.8%	Not applicable
Diarrhea		NR	Not applicable
Nausea	248 for this comparison (1) 24 w	exe: 29% BIASP: 8.1% NT	Not applicable
Vomiting		NR	Not applicable
Severe hypoglycaemia	248 for this comparison (1) 24 w	exe:0 BIAsp bd: 4.8%	Not applicable

Table 52

Cette étude comportait trois bras et comparait l'exénatide à deux schémas posologiques d'insuline aspart biphasique (30).

Dans cette RCT de non-infériorité en ouvert, 248 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine + SH ont été randomisés soit sous exénatide 10 µg 2x/j avec maintien de leur traitement de base (met +SH), soit sous insuline aspart biphasique (30% d'aspart) avec metformine, mais arrêt du sulfamidé hypoglycémiant. La durée de l'étude était de 24 semaines.

L'âge moyen était de 52 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA1c initiale était de 10,2% et l'IMC moyen était de 34 kg/m².

A la fin de l'étude, la dose moyenne d'insuline prémixée était de 96,1 unités/jour.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de l'étude, par les taux d'abandons inégaux entre les groupes et par le traitement inadéquat des données manquantes.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + SH, à 24 semaines, l'ajout **d'insuline** aspart biphasique à la metformine était **supérieur** à l'ajout d'exénatide 10µg 2x/j à la metformine+SH, en ce qui concerne la diminution d'HbA1c à 26 semaines.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + SH, à 24 semaines, la **perte de poids** corporel sous exénatide 10µg plus MET et SH **différait** de façon statistiquement significative de la modification de poids sous insuline aspart biphasique plus MET (prise de poids).

GRADE: not applicable

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Pour les taux d'effets indésirables : voir dans le tableau ci-dessus.

GRADE: not applicable

Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus biphasic insulin aspart once daily + metformin + sulphonylurea			
Bibliography: Bergental 2009(47)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	248 for this comparison (1) 24 w	exe: - 1.75 % BIAsp qd: -2.34 % exe vs BIAsp qd: treatment difference -0.67 (95% CI: -0.99, -0.35) p<0.001 BIAsp qd superior to exe	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 open label, unbalanced drop-out (more with exe), inadequate dealing with missing values (> 20%) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	248 for this comparison (1) 24 w	exe:-1.9 kg BIAsp qd: +2.8kg NT	Not applicable
Adverse events leading to withdrawal	248 for this comparison (1) 24 w	exe: 7.3% BIAsp qd: 0.8%	Not applicable
Diarrhea		NR	Not applicable
Nausea	248 for this comparison (1) 24 w	exe: 29% BIASP qd: 8.9% NT	Not applicable
Vomiting		NR	Not applicable
Severe hypoglycaemia	248 for this comparison (1) 24 w	exe:0 BIAsp qd: 3.2%	Not applicable

Table 53

Cette étude comportait trois bras et comparait l'exénatide à deux schémas posologiques d'insuline aspart biphasique (30).

Dans cette RCT de non-infériorité en ouvert, 248 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine + SH ont été randomisés soit sous exénatide 10 µg 2x/j avec maintien de leur traitement de base (met +SH), soit sous insuline aspart biphasique (30% d'aspart) avec maintien du traitement de base (metformine + SU). La durée de l'étude était de 24 semaines.

L'âge moyen était de 52 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA1c initiale était de 10,2% et l'IMC moyen était de 34 kg/m².

À la fin de l'étude, la dose moyenne d'insuline prémixée était de 44,9 unités/jour.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de l'étude, par les taux d'abandons inégaux entre les groupes et par le traitement inadéquat des données manquantes.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + SH, à 24 semaines, l'ajout **d'insuline aspart biphasique** à la metformine+SH était **supérieur** à l'ajout d'exénatide 10µg 2x/j à la metformine+SH, en ce qui concerne la diminution d'HbA1c à 24 semaines.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine + SH, à 24 semaines, la **perte de poids** corporel sous exénatide 10µg plus MET et SH **différait** de façon statistiquement significative de la modification de poids sous insuline aspart biphasique plus MET+SH (prise de poids).

GRADE: not applicable

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Pour les taux d'effets indésirables : voir dans le tableau ci-dessus.

GRADE: not applicable

6.5.3 Exénatide + metformine + SH versus insuline glargine + metformine + SH

Exenatide 10µg twice daily + metformin + sulphonylurea versus insulin glargine + metformin + sulphonylurea			
Bibliography: Heine 2005(48)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	551 (1) 26 w	Exe: -1.11% Ins glar: -1.11% treatment difference 0.017% (95%CI: -0.123 to 0.157) exenatide non-inferior to insulin glargine	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label, unbalanced drop-out, but <20% Consistency: NA Directness: - 1 relatively low dose of insulin Imprecision: ok
Body weight change from baseline	551 (1) 26 w	Exe: -2.3kg Ins glar: + 1.8kg treatment difference -4.1kg (95%CI: -4.6 to -3.5) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label, unbalanced drop-out, but <20% Consistency: NA Directness: - 1 relatively low dose of insulin Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	551 (1) 26 w	exe: 9.5% ins glar: 0.7%	Not applicable
Diarrhea	551 (1) 26 w	Exe: 8.5% Ins glar: 3.0% P = 0.006	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label, unbalanced drop-out, but <20% Consistency: NA Directness: -relatively low dose of insulin but ok Imprecision: not assessable
Nausea	551 (1) 26 w	Exe: 57.1% Ins glar: 8.6% p<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label, unbalanced drop-out, but <20% Consistency: NA Directness: - 1 relatively low dose of insulin Imprecision: not assessable
Vomiting	551 (1) 26 w	Exe: 17.4% Ins glar: 3.7% P<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label, unbalanced drop-out, but <20% Consistency: NA Directness: - Imprecision: not assessable
Severe hypoglycaemia	551 (1) 26 w	exe:n=4 ins glar:n=4	Not applicable

Table 54

Dans cette RCT de non-infériorité en ouvert, 551 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine + SH ont été randomisés : soit exénatide 10 µg 2x/j, soit insuline glargine, pendant 26 semaines.

L'âge moyen était de 59 ans, la durée moyenne du diabète de 9,5 ans, l'HbA1c initiale était de 8,2% et l'IMC moyen était de 31 kg/m². À la fin de l'étude, la dose moyenne d'insuline prémixée était de 25,0 unités/jour.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de l'étude, par les taux d'abandons inégaux entre les groupes et par la dose relativement basse d'insuline glargine.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine+SH, à 26 semaines, l'ajout d'exénatide est **non-inférieur** en ce qui concerne la **diminution d'HbA1c**, à l'ajout d'insuline glargine.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine+SH, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec l'exénatide, versus l'ajout d'insuline glargine.

Il y avait une **perte de poids** dans le groupe sous **exénatide** comparé au groupe sous insuline glargine (où il y avait une prise de poids).

GRADE: LOW quality of evidence

Il y avait 9,5% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide, et 0,7% sous insuline glargine.

GRADE: not applicable

La fréquence des **diarrhées** était respectivement de 8,5% sous exénatide et de 3,0% sous insuline glargine. La différence était statistiquement significative.

La fréquence des **nausées** était respectivement de 57,1% sous exénatide et de 8,6% sous insuline glargine. La différence était statistiquement significative.

La fréquence des **vomissements** était respectivement de 17,4% sous exénatide et de 3,7% sous insuline glargine. La différence était statistiquement significative.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Il y avait 4 patients avec une hypoglycémie sévère dans chaque groupe.

GRADE: not applicable

6.6 Thérapie combinée avec la metformine + pioglitazone

6.6.1 Dulaglutide + metformine + pioglitazone versus exénatide + metformine + pioglitazone

Voir Dulaglutide 5.4.2

6.7 Thérapie combinée avec des AD oraux

6.7.1 Exénatide 2x/j +/- AD oraux versus exénatide 1x/semaine +/- AD oraux

Exenatide LR 2mg once weekly +/- OAD versus exenatide 10µg twice daily +/- OAD				
Bibliography: Drucker 2008(49) DURATION-1, Blevins 2011(50) DURATION-5				
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results		Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	557 (2) 24 to 30 weeks	DURATION 1 exe QW: -1.9 % exe BID: -1.5 % treatment difference -0.33 (95% CI -0.54 to -0.12)	DURATION 5 1.6% -0.9% -0.7% (-0.9 to -0.4)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label, inadequate dealing with missing values Consistency: ok Directness: -1 any oad as background therapy Imprecision: ok
Body weight change from baseline	557 (2) 24 to 30 weeks	treatment difference DURATION 1 -0.1 kg (95% CI-1.3 to 1.1) DURATION 5 -0.95kg (95%CI-1.9 to 0.01) NS		⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label, inadequate dealing with missing values Consistency: ok Directness: -1 any oad as background therapy Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	557 (2) 24 to 30 weeks	DURATION 1 exe QW: 6.1% exe BID: 4.8%	DURATION 5 5% 5%	Not applicable
Diarrhea	557 (2) 24 to 30 weeks	DURATION 1 exe QW:13.5% exe BID: 13.1%	DURATION 5 9% 4%	Not applicable
Nausea	557 (2) 24 to 30 weeks	DURATION 1 exe QW:26.4% exe BID: 34.5%	DURATION 5 14% 35%	Not applicable
Vomiting	557 (2) 24 to 30 weeks	DURATION 1 exe QW:10.8% exe BID: 18.6%	DURATION 5 9% 5%	Not applicable
Severe hypoglycaemia	557 (2) 24 to 30 weeks	no events in both trials		Not applicable

Table 55

Deux RCTs comparaient l'exénatide 10 µg 2x/j à l'exénatide 2 mg 1x/semaine chez des patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous régime + activité physique et/ ou ≥ 1 AD oral(ux).

Dans la première étude (RCT de non-infériorité en ouvert par Drucker 2008(49) DURATION-1) 303 patients ont été randomisés sous exénatide LR 2 mg 1x/semaine ou sous exénatide 10 µg 2x/j pendant 30 semaines.

L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 6,7 ans, l'HbA1c initiale était de 8,3% et l'IMC moyen était de 35 kg/m².

Dans la seconde étude (RCT de non-infériorité en ouvert par Blevins 2011(50) DURATION-5) 254 patients ont été randomisés et suivis pendant 24 semaines. L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète de 7 ans, l'HbA1c initiale était de 8,4% et l'IMC moyen était de 33 kg/m².

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin d'étude en ouvert et le traitement inadéquat des données manquantes.

L'interprétation des résultats est rendue difficile par l'inclusion de patients avec n'importe quelle thérapie AD orale de base. Il est difficile de tirer une conclusion quant à l'intérêt de la combinaison d'un AR GLP-1 avec un médicament antidiabétique oral spécifique sur base de ces résultats.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique ou ≥ 1 AD oral(ux), l'ajout d'**exénatide retard 2mg** 1x/semaine était **supérieur** à l'ajout d'exénatide 10µg 2x/j en ce qui concerne la diminution d'HbA1c, à 24 / 30 semaines.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique ou ≥ 1 AD oral(ux), à 24/30 semaines, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les modifications de poids sous exénatide retard 2 mg 1x/semaine et sous exénatide 10 µg 2x/j.

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Les Pour les taux d'effets indésirables : voir dans le tableau ci-dessus

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

6.7.2 Exénatide 2x/j + AD oraux versus insuline glargine + AD oraux

Exenatide 10µg twice daily + OAD versus insulin glargine + OAD			
Bibliography: Davies 2009(51) HEELA			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Composite: HbA1C ≤7.4% AND weight gain ≤ 1kg) at 26 weeks (PO)	235 (1) 26 weeks	exe: 53.4% ins glar: 19.8% odds ratio (OR): 4.71 (95% CI: 2.62–8.46) p < 0.001	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label, unclear rando and blinding, inadequate method of dealing with missing values (but only 15% missing) Consistency:NA Directness: -1 any OAD background, only 26 weeks Imprecision: ok
HbA1c change from baseline (PO)	235 (1) 26 weeks	exe: -1.25% ins glar: -1.26% treatment difference 0.01% (95%CI -0.24 to 0.27%) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label, inadequate method of dealing with missing values (but only 15% missing) Consistency:NA Directness:-1 any OAD background, only 26 weeks Imprecision: ok
Body weight change from baseline	235 (1) 26 weeks	exe: -2.73 kg ins glar: +2.98 kg treatment difference -5.71kg (95%CI-6.58 to -4.84) p < 0.001	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label, inadequate method of dealing with missing values (but only 15% missing) Consistency:NA Directness:-1 any OAD background, only 26 weeks Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	235 (1) 26 weeks	exe: n= 7 ins glar: n:=4	Not applicable
Diarrhea	235 (1) 26 weeks	exe: 18.6% ins glar: 12.1%	Not applicable
Nausea	235 (1) 26 weeks	exe: 48.3% ins glar:2.6%	Not applicable
Vomiting		NR	
Severe hypoglycaemia	235 (1) 26 weeks	exe: 4.2% ins glar: 5.3% 0.80 (95% CI: 0.24–2.71) p = 0.716	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 open label, inadequate method of dealing with missing values (but only 15% missing) Consistency:NA Directness:-1 any OAD background, only 26 weeks Imprecision: -1 wide CI

Table 56

Dans cette RCT en ouvert, 235 patients avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par 2 ou 3 AD oraux ont été randomisés : soit exénatide 10 µg 2x/j, soit insuline glargine, pendant 26 semaines. La dose moyenne d'insuline glargine à la fin de l'étude était de 38,7 unités/j.

L'âge moyen était de 56,5 ans, la durée moyenne du diabète de 8,7 ans, l'HbA1c initiale était de 8,6% et l'IMC moyen était de 34,1 kg/m².

15,8% des participants avaient des antécédents cardiovasculaires. Les patients avec une insuffisance rénale n'étaient pas admis dans cette étude (créatinine sérique ≥ 135 µmol/l pour les hommes, ≥ 110 µmol/l pour les femmes).

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de l'étude, le fait que les AD oraux du traitement de base ne sont pas spécifiés, et la durée relativement courte de l'étude.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous 2 ou 3 AD oraux, à 26 semaines, un critère de jugement composite (**HbA1c $\leq 7,4\%$ ET prise de poids ≤ 1 kg**) était atteint plus souvent suite à l'ajout d'exénatide 10 µg que suite à l'ajout d'insuline glargine. La différence était statistiquement significative.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous 2 ou 3 AD oraux, à 26 semaines, il n'y avait **pas de différence** en ce qui concerne les changements **d'HbA1c** suite à l'ajout d'exénatide 10 µg versus l'ajout d'insuline glargine.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous 2 ou 3 AD oraux, à 26 semaines, il y ~~n~~ avait une **différence** statistiquement significative dans les modifications de **poids** corporel avec exénatide 10 µg, versus insuline glargine.

Il y avait une perte de poids plus importante avec l'exénatide qu'avec l'insuline glargine (qui entraîna une prise de poids).

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Les taux d'effets indésirables sont donnés dans le tableau ci-dessus.

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 4,2% des patients sous exénatide et 5,3% des patients sous insuline glargine. La différence **n'était pas** statistiquement significative.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

6.8 Thérapie combinée avec l'insuline glargine

6.8.1 Exénatide 2x/j + insuline glargine +/- MET ou PIO versus placebo + insuline glargine +/- MET ou PIO

Exenatide twice daily + insulin glargine +/- MET +/- PIO vs placebo + insulin glargine +/- MET +/- PIO			
Bibliography: Buse 2011(52)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	261 (1) 30 weeks	Exe: -1.74% Pla: -1.04% treatment difference: -0.69% (95%CI-0.93 to -0.46); p<0.001 SS in favour of exenatide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok, but 18% attrition Consistency: NA Directness: -1 background therapy varied, ins glar dose was decreased by 20% at study entry for patients with HbA1C<8, nonaggressive titration, duration Imprecision: ok
Body weight change from baseline	261 (1) 30 weeks	Exe: -1.8 kg Pla: +1.0 kg treatment difference: -2.7 kg (-3.7 to -1.7) p<0.001 SS in favour of exenatide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 background therapy varied, ins glar dose decreased by 20% at study entry for patients with HbA1C<8, nonaggressive titration, duration Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	261 (1) 30 weeks	ExBid: 9% Pla: 1% P< 0.01 => SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 background therapy varied, ins glar dose decreased by 20% at study entry for patients with HbA1C<8, nonaggressive titration, duration Imprecision: unable to assess
Diarrhea	261 (1) 30 weeks	ExBid: 18% Pla: 8% NT	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 background therapy varied, ins glar dose decreased by 20% at study entry for patients with HbA1C<8, nonaggressive titration Imprecision: ok
Nausea	261 (1) 30 weeks	ExBid: 41% Pla: 8% Between-group difference: 32% (23 to 42) => SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 background therapy varied, ins glar dose decreased by 20% at study entry for patients with HbA1C<8, nonaggressive titration, duration Imprecision: ok

Vomiting	261 (1) 30 weeks	ExBid: 18% Pla: 4% Between-group difference: 10% (2 to 18) => SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 background therapy varied, ins glar dose decreased by 20% at study entry for patients with HbA1C<8, nonaggressive titration, duration Imprecision: ok
Severe hypoglycaemia	261 (1) 30 weeks	ExBid: 0% Pla: 1% Between-group difference: 14% (95% CI 7 to 21) => SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 background therapy varied, ins glar dose decreased by 20% at study entry for patients with HbA1C<8, nonaggressive titration, duration Imprecision: -1 low event rates

Table 57

Dans cette RCT en double aveugle, 464 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous insuline glargine (min. 20 U/j), éventuellement combinée avec la metformine et/ou le pioglitazone ont été randomisés : exénatide 10 µg 2x/j ou placebo, pendant 30 semaines. L'insuline glargine était titrée de façon à obtenir une glycémie à jeun de <100 mg/dl dans les deux groupes. L'âge moyen était de 59 ans, la durée moyenne du diabète de 12 ans, l'HbA1c initiale était de 8,4% et l'IMC moyen était de 33 kg/m². Les participants avec une insuffisance cardiaque ou rénale cliniquement significative étaient exclus.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par les différents traitements de base possible, par certains soucis avec la titration de l'insuline glargine et par la durée relativement courte de l'étude.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline glargine +/- MET +/- PIO, à 30 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout d'exénatide 10 µg 2x/j, versus placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline glargine +/- MET +/- PIO, à 30 semaines, il y avait une **différence** statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec exénatide 10 µg 2x/j, versus placebo.

Il y avait **une perte de poids plus importante avec l'exénatide** qu'avec le placebo (qui provoquait une prise de poids).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Il y avait 9% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide, et 1% sous placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

La fréquence des **diarrhées** était respectivement de 18% sous exénatide 10µg 2x/j et de 8% sous placebo. La différence **était** statistiquement significative.

La fréquence des **nausées** était respectivement de 41% sous exénatide 10 µg 2x/j et de 8% sous placebo. La différence **était** statistiquement significative.

La fréquence des **vomissements** était respectivement de 18% sous exénatide 10 µg 2x/j et de 4% sous placebo. La différence **était** statistiquement significative.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 0% des patients sous exénatide 10 µg 2x/j et chez 1% des patients sous placebo. La différence était statistiquement significative.

GRADE: LOW quality of evidence

6.8.2 Exénatide 2x/j + insuline glargine + metformine versus insuline lispro prandiale + insuline glargine + metformine

Exenatide 10µg twice daily + insulin glargine +/- metformin versus mealtime insulin lispro + insulin glargine +/- metformin			
Bibliography: Diamant 2014(53)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	627 (1) 30 weeks	Exenatide: -1.13% Insulin lispro: -1.10% treatment difference -0.04% (95%CI-0.18 to 0.11) non-inferiority of exenatide compared to insulin lispro	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: -1 insulin titration, only 30 weeks Imprecision: ok
Body weight change from baseline	627 (1) 30 weeks	Exenatide: -2.5 kg Insulin lispro: +2.1 kg treatment difference -4.6 kg (95% CI-5.2 to -3.9) P<0.001 SS in favour of exenatide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: -1 insulin titration, only 30 weeks Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	627 (1) 30 weeks	Exenatide: 5 % Insulin lispro: 2% NT	Not applicable
Diarrhea	627 (1) 30 weeks	Exenatide: 11% Insulin lispro: 5% NT	Not applicable
Nausea	627 (1) 30 weeks	Exenatide: 32% Insulin lispro: 2% NT	Not applicable
Vomiting	627 (1) 30 weeks	Exenatide: 12% Insulin lispro: 1% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	627 (1) 30 weeks	Exenatide: 1% Insulin lispro: 2% NT	Not applicable

Table 58

Dans cette RCT de non-infériorité en ouvert, 627 patients dont le diabète de type était insuffisamment contrôlé sous insuline glargine et metformine +/- SH ont été randomisés : soit exénatide 10 µg 2x/j, soit insuline lispro prandiale, pendant 30 semaines. Les SH étaient arrêtés. L'âge moyen était de 60 ans, la durée moyenne du diabète de 12 ans, l'HbA1c initiale était de 8,2% et l'IMC moyen était de 32 kg/m².

Les patients avec des antécédents cardiaques cliniquement significatifs n'étaient pas admis dans l'étude. Les patients avec une clairance de la créatinine ≥30 ml/min étaient admis, mais le nombre de ces patients inclus n'est pas précisé.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve surtout limitée par le dessin en ouvert de l'étude et la durée relativement courte de celle-ci.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline glargine et metformine +/- SH, à 30 semaines, l'ajout d'exénatide 10µg 2x/j était **non-inférieur** à l'ajout d'insuline prandiale lispro en ce qui concerne la **diminution d'HbA1c**.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline glargine et metformine +/- SH, à 30 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel suite à l'ajout d'exénatide 10µg 2x/j versus l'ajout d'insuline prandiale lispro. Il y avait une perte de poids plus importante avec exénatide qu'avec insuline lispro (qui entraîna une prise de poids).

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté.

Il y avait 5% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide, et 2% sous insuline lispro.

GRADE: not applicable

Pour les fréquences des diarrhées, nausées, vomissements et hypoglycémies sévères voir dans le tableau ci-dessus.

GRADE: not applicable

6.9 Triple thérapie versus thérapie séquentielle

6.9.1 Metformine + pioglitazone + exénatide 2x/j versus metformine, puis SU, puis insuline glargine

triple therapy with MET+ PIO+ EXE vs sequential therapy with MET, then + SU, then + glargine in new-onset diabetes			
Bibliography: Abdul-ghani 2015(54) EDICT			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	249 (1) 2 years	Triple R/: NR Conventional R/: NR Triple vs conventional: 0.6% P=0.0001 => SS in favour of triple R/	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 open label, inadequate method of dealing with missing values (30% missing) Consistency: NA Directness: -1 very low targets for HbA1c Imprecision: -1 unable to assess
Body weight change from baseline	249 (1) 2 years	Triple R/: -1.2 kg Conventional R/:+ 4.1 kg Triple vs conventional: 5.3 kg P<0.01 SS in favour of triple R/	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 open label, inadequate method of dealing with missing values (30% missing) Consistency: NA Directness: -1 very low targets for HbA1c Imprecision: -1 unable to assess
Adverse events leading to withdrawal	249 (1) 2 years	Triple R/: 6% Conventional R/: 2% NT	Not applicable
Diarrhea	249 (1) 2 years	Triple R/: 33% Conventional R/: 25%	Not applicable
Nausea	249 (1) 2 years	NR	Not applicable
Vomiting	249 (1) 2 years	Triple R/: 25% Conventional R/: NR, described as less than triple R/	Not applicable
Severe hypoglycaemia	249 (1) 2 years	NR	Not applicable

Table 59

Dans cette RCT en ouvert, 249 patients avec un diabète de type 2 d'apparition récente, ont été randomisés. Ils ont reçu pendant 2 ans soit une triple thérapie avec metformine 2000 mg/j, pioglitazone 30 mg/j et exénatide 10µg 2x/j, soit une thérapie séquentielle qui commençait par la metformine, avec ajout ensuite d'un SH puis d'insuline glargine si le contrôle était insuffisant. L'âge

moyen était de 46 ans, la durée moyenne du diabète de 5 mois, l'HbA1c initiale était de 8,6% et l'IMC moyen était de 36,5 kg/m².

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de l'étude, le traitement inadéquat des données manquantes (30% des valeurs manquaient), les cibles d'HbA1c très strictes et certains soucis de notification sélective.

Chez des patients avec un diabète de type 2 d'apparition récente, après 2 ans, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative avec une triple thérapie MET + PIO + exénatide, versus une thérapie séquentielle (commençant par la MET, puis la PIO, puis l'insuline glargine en cas de contrôle insuffisant).

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Chez des patients avec un diabète de type 2 d'apparition récente, après 2 ans, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec une triple thérapie MET + PIO + exénatide, versus une thérapie séquentielle.

Il y avait une perte de poids avec une triple thérapie MET + PIO + exénatide comparé au groupe avec une thérapie séquentielle (où il y avait une prise de poids).

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Les effets indésirables n'étaient pas rapportés de façon consistante.

Pour les fréquences des diarrhées, nausées, vomissements et hypoglycémies sévères voir dans le tableau ci-dessus.

7 Exénatide 1x/semaine- Résumé et conclusions

7.1 Monothérapie

7.1.1 Exénatide 1x/semaine versus metformine

Exenatide once weekly versus metformin			
Bibliography: Russell-Jones 2012 DURATION-4(55)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	494 (1) 26 weeks	exe vs met treatment difference 98.3% CI -0.26 to 0.17 exe once weekly non-inferior to met	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear blinding, very long titration period of metformin Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	494 (1) 26 weeks	exe vs met treatment difference P = 0.892 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear blinding, very long titration period of metformin Consistency: NA Directness: ok Imprecision: not evaluable
Adverse events leading to withdrawal	494 (1) 26 weeks	exe: 2% met: 2% NT	Not applicable
Diarrhea	494 (1) 26 weeks	exe: 11% met: 13% NT	Not applicable
Nausea	494 (1) 26 weeks	exe: 11% met: 7% NT	Not applicable
Vomiting	494 (1) 26 weeks	exe: 5% met: 3% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	494 (1) 26 weeks	No events	Not applicable

Table 60

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle, 820 patients atteints d'un diabète de type 2, mais qui n'avaient jamais reçu de médicaments antidiabétiques étaient inclus ("drug-naïve"). Ils ont été randomisés et pris les traitements suivants pendant 26 semaines : soit exénatide 2 mg 1x/semaine (n = 248), soit metformine 2000 mg/j, (n = 246), soit pioglitazone 45 mg/j (n = 163), soit sitagliptine 100 mg/j (n = 163)

L'âge moyen était de 54 ans, la durée moyenne du diabète de 2,7 ans, l'HbA1c initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 31 kg/m².

Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par la mise en aveugle peu claire (emploi de fausses injections et pilules, mais les différences dans le dosage des thérapies orales peut permettre d'identifier le médicament utilisé) et la longue période de titration de la metformine (87% titrés à la dose cible pendant la douzième semaine).

Chez des patients n'ayant jamais reçu de médicaments antidiabétiques, l'exénatide était **non-inférieur** à la metformine 2000mg/j en ce qui concerne la **diminution de l'HbA1c** à 26 semaines.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients n'ayant jamais reçu de médicaments antidiabétiques, il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative pour les **modifications de poids** avec l'exénatide une fois par semaine, versus metformine 2000 mg/j.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 2% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide et 2% sous metformine.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 11% sous exénatide hebdomadaire et de 13% sous metformine.

La fréquence des nausées était respectivement de 11% sous exénatide hebdomadaire et de 7% sous metformine.

La fréquence des vomissements était respectivement de 5% sous exénatide hebdomadaire et de 3% sous metformine.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

7.1.2 Exénatide 1x/semaine versus pioglitazone

Exenatide once weekly versus metformin			
Bibliography: Russell-Jones 2012 DURATION-4(55)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	411 (1) 26 weeks	exe vs pio treatment difference 98.3% CI -0.15 to 0.35 exe once weekly not non-inferior to pio	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear blinding, very long titration period of pioglitazone Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	411 (1) 26 weeks	exe vs pio treatment difference P<0.001 SS in favour of exenatide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear blinding, very long titration period of pioglitazone Consistency: NA Directness: ok Imprecision: not evaluable
Adverse events leading to withdrawal	411 (1) 26 weeks	exe: 2% pio: 3% NT	Not applicable
Diarrhea	411 (1) 26 weeks	exe: 11% pio: 4% NT	Not applicable
Nausea	411 (1) 26 weeks	exe: 11% pio: 4% NT	Not applicable
Vomiting	411 (1) 26 weeks	exe: 5% pio: 3% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	411 (1) 26 weeks	No events	Not applicable

Table 61

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle, 820 patients atteints d'un diabète de type 2, mais qui n'avaient jamais reçu de médicaments antidiabétiques, étaient inclus ("drug-naïve"). Ils ont été randomisés et ont pris les traitements suivants pendant 26 semaines : soit exénatide 2 mg 1x/semaine (n = 248), soit metformine 2000 mg/j, (n = 246), soit pioglitazone 45 mg/j (n = 163), soit sitagliptine 100 mg/j (n = 163).

L'âge moyen était de 54 ans, la durée moyenne du diabète de 2,7 ans, l'HbA1c initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 31 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par la mise en aveugle peu claire (emploi de fausses injections et pilules, mais les différences dans le dosage des thérapies orales peut permettre d'identifier le médicament utilisé) et la longue période de titration de la pioglitazone (75% titrés jusqu'à la dose cible à la douzième semaine).

Chez des patients n'ayant jamais reçu de médicaments antidiabétiques, l'exénatide était **non-inférieur** à la pioglitazone 45mg/j en ce qui concerne la **diminution de l'HbA1c** à 26 semaines.
GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients n'ayant jamais reçu de médicaments antidiabétiques, il y avait **une différence** statistiquement significative pour les **changements de poids** avec l'exénatide une fois par semaine, versus pioglitazone 45mg/j.

Il y avait une perte de poids dans le groupe sous exénatide hebdomadaire comparé au groupe sous pioglitazone (où il y avait une prise de poids).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 2% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide hebdomadaire, et 3% sous pioglitazone.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 11% sous exénatide hebdomadaire et de 4% sous pioglitazone.

La fréquence des nausées était respectivement de 11% sous exénatide hebdomadaire et de 4% sous pioglitazone.

La fréquence des vomissements était respectivement de 5% sous exénatide hebdomadaire et de 3% sous pioglitazone.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

7.1.3 Exénatide 1x/semaine versus sitagliptine

Exenatide once weekly versus metformin			
Bibliography: Russell-Jones 2012 DURATION-4(55)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	411 (1) 26 weeks	exe vs sita treatment difference 98.3% CI-0.62 to-0.13 exe once weekly non-inferior to sita exe once weekly superior to sita	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 unclear blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	411 (1) 26 weeks	exe vs sita treatment difference P<0.001 SS in favour of exe	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: 1 unclear blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: not evaluable
Adverse events leading to withdrawal	411 (1) 26 weeks	exe: 2% sita: 1% NT	Not applicable
Diarrhea	411 (1) 26 weeks	exe: 11% sita: 6% NT	Not applicable
Nausea	411 (1) 26 weeks	exe: 11% sita: 4% NT	Not applicable
Vomiting	411 (1) 26 weeks	exe: 5% sita: 2% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	411 (1) 26 weeks	No events	Not applicable

Table 62

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle, 820 patients atteints d'un diabète de type 2, mais qui n'avaient jamais reçu de médicaments antidiabétiques étaient inclus ("drug-naïve"). Ils ont été randomisés et ont pris les traitements suivants pendant 26 semaines : soit exénatide 2 mg 1x/semaine (n = 248), soit metformine 2000 mg/j, (n = 246), soit pioglitazone 45 mg/j (n = 163), soit sitagliptine 100 mg/j (n = 163)

L'âge moyen était de 54 ans, la durée moyenne du diabète de 2,7 ans, l'HbA1c initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 31 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par la mise en aveugle peu claire (emploi de fausses injections et pilules, mais les différences dans le dosage des thérapies orales peut permettre d'identifier le médicament utilisé).

Chez des patients n'ayant jamais reçu de médicaments antidiabétiques, l'exénatide était **non-inférieur et supérieur** à la sitagliptine en ce qui concerne la **diminution de l'HbA1c** à 26 semaines.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients n'ayant jamais reçu de médicaments antidiabétiques, il y avait **une différence** statistiquement significative pour les **modifications de poids** avec l'exénatide une fois par semaine, versus sitagliptine.

Il y avait une perte de poids plus importante dans le groupe sous exénatide hebdomadaire comparé au groupe sous sitagliptine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 2% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide et 1% sous sitagliptine.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 11% sous exénatide hebdomadaire et de 6% sous sitagliptine.

La fréquence des diarrhées était respectivement de 11% sous exénatide hebdomadaire et de 4% sous sitagliptine.

La fréquence des diarrhées était respectivement de 5% sous exénatide hebdomadaire et de 2% sous sitagliptine.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

7.2 Thérapie combinée avec la metformine

7.2.1 Exénatide 1x/semaine + metformine versus pioglitazone + metformine

Exenatide once weekly + MET versus pioglitazone + MET			
Bibliography: Bergenstal 2010 DURATION-2(56)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	342 (1) 26 weeks	Treatment difference Exe vs pio -0.3% (95% CI -0.6 to -0.1) p=0.0165 => SS in favour of exenatide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 >20% drop-out and LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	342 (1) 26 weeks	Treatment difference Exe vs pio -5.1 kg (95% CI -5.9 to -4.3) p<0.0001 => SS in favour of exenatide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 >20% drop-out and LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	342 (1) 26 weeks	exe: 6% pio: 3% NT	Not applicable
Diarrhea	342 (1) 26 weeks	exe:18% pio:7% NT	Not applicable
Nausea	342 (1) 26 weeks	exe:24% pio:5% NT	Not applicable:
Vomiting	342 (1) 26 weeks	exe:11% pio:3% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	342 (1) 26 weeks	No events	Not applicable:

Table 63

Dans cette RCT en double aveugle, 514 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine ont été randomisés : soit exénatide 2 mg 1x/semaine (n = 170), soit sitagliptine 100 mg 1x/j, soit pioglitazone 45 mg 1x/j (n = 172), pendant 26 semaines. L'âge moyen était de 52 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA1c initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 32 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien étaient inclus.

Il y a eu beaucoup d'abandons durant l'étude, ce qui limite notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout d'exénatide 1x/semaine comparé à l'ajout de pioglitazone.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, il y avait une **différence** statistiquement significative dans les modifications de poids avec l'ajout d'exénatide 1x/semaine versus ajout de pioglitazone.

Il y avait une perte de poids dans le groupe sous exénatide comparé au groupe sous pioglitazone (où il y avait une prise de poids).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 6% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide et 3% sous pioglitazone.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 18% sous exénatide hebdomadaire et de 7% sous pioglitazone.

La fréquence des nausées était respectivement de 24% sous exénatide hebdomadaire et de 5% sous pioglitazone.

La fréquence des vomissements était respectivement de 11% sous exénatide hebdomadaire et de 3% sous pioglitazone.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

7.2.2 Exénatide 1x/semaine + metformine versus sitagliptine + metformine

Exenatide once weekly + MET versus sitagliptin + MET			
Bibliography: Bergenstal 2010 DURATION-2(56)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	342 (1) 26 weeks	treatment difference exe vs sita -0.6% (95% CI -0.9 to -0.4) p<0.0001 => in favour of exenatide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 ; unequal drop-out (21 vs 13%) and LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	342 (1) 26 weeks	treatment difference exe vs sita -1.5 kg (95% CI -2.4 to -0.7) p=0.0002 => SS in favour of exenatide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 ; unequal drop-out (21 vs 13%) and LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	342 (1) 26 weeks	exe: 6% sita: 3% NT	Not applicable
Diarrhea	342 (1) 26 weeks	exe:18% sita:10% NT	Not applicable
Nausea	342 (1) 26 weeks	exe:24% sita:10% NT	Not applicable:
Vomiting	342 (1) 26 weeks	exe:11% sita:2%	Not applicable
Severe hypoglycaemia	342 (1) 26 weeks	No events	Not applicable:

Table 64

Dans cette RCT en double aveugle, 514 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine ont été randomisés : soit exénatide 2 mg 1x/semaine (n = 170), soit sitagliptine 100 mg 1x/j (n = 172), soit pioglitazone 45 mg 1x/j (n = 172), pendant 26 semaines. L'âge moyen était de 52 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA1c initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 32 kg/m².

Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien étaient inclus.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le taux d'abandons assez élevé et asymétrique (21% dans le groupe exénatide, 13% dans le groupe sitagliptine).

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout d'exénatide 1x/semaine comparé à l'ajout de sitagliptine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, il y avait une **différence** statistiquement significative dans les modifications de **poids** avec l'ajout d'exénatide 1x/semaine versus ajout de sitagliptine.

Il y avait une perte de poids dans le groupe sous exénatide comparé au groupe sous sitagliptine (où il y avait une prise de poids).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 6% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide et 3% sous sitagliptine.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 18% sous exénatide hebdomadaire et de 10% sous sitagliptine.

La fréquence des nausées était respectivement de 18% sous exénatide hebdomadaire et de 10% sous sitagliptine.

La fréquence des vomissements était respectivement de 11% sous exénatide hebdomadaire et de 2% sous sitagliptine.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

7.3 Thérapie combinée avec des antidiabétiques oraux

7.3.1 Exénatide 2x/j +/- AD oraux versus exénatide 1x/semaine +/- AD oraux

Voir chapitre 6.7.1

7.3.2 Exénatide 1x/semaine + AD oraux versus liraglutide 1x/j + AD oraux

Exenatide once weekly + OAD vs liraglutide once daily +OAD			
Bibliography: Buse 2013(57) DURATION-6			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	912 (1) 26 weeks	Exe vs lira Treatment difference: 0.21% (95%CI 0.08 to 0.33); p=0.02 => SS in favour of liraglutide <i>Exenatide not non-inferior to liraglutide</i>	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: 1 open label Consistency: NA Directness: -1 different background treatments Imprecision: ok
Body weight change from baseline	912 (1) 26 weeks	Exe vs lira Treatment difference: 0.90 (95%CI 0.39 to 1.40) => SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: -1 different background treatments Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	912 (1) 26 weeks	Exe: 3% Lira: 6% NT	Not applicable
Diarrhea	912 (1) 26 weeks	Exe: 6% Lira: 13% NT	Not applicable
Nausea	912 (1) 26 weeks	Exe: 9% Lira: 21% NT	Not applicable
Vomiting	912 (1) 26 weeks	Exe: 4% Lira: 11% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	912 (1) 26 weeks	No events	Not applicable

Table 65

Dans cette RCT en ouvert, 912 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé par des AD oraux (monothérapie ou combinaison de MET/SH/PIO) ont été randomisés : soit exénatide 2 mg 1x/semaine, soit liraglutide 1,8 mg 1x/j, pendant 26 semaines.

L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 8,5 ans, l'HbA1c initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 32 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale étaient exclus de l'étude.

L'interprétation de ces résultats est limitée par l'inclusion de patients avec n'importe quelle thérapie antidiabétique orale. Il est difficile de tirer une conclusion sur la combinaison d'un AR GLP-1 avec un médicament antidiabétique oral spécifique sur base de ces résultats.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 26 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide 1,8mg/j comparé à l'ajout d'exénatide 2mg 1x/semaine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 26 semaines, il y avait une **différence** statistiquement significative dans les modifications de poids avec l'ajout d'exénatide 1x/semaine versus ajout de liraglutide.

Il y avait plus de perte de poids avec l'exénatide qu'avec le liraglutide.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 3% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide 1x/semaine et 6% sous liraglutide.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 6% sous exénatide hebdomadaire et de 13% sous liraglutide.

La fréquence des nausées était respectivement de 9% avec l'exénatide hebdomadaire et de 21% avec le liraglutide.

La fréquence des vomissements était respectivement de 4% avec l'exénatide hebdomadaire et de 11% avec le liraglutide

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

7.3.3 Exénatide 1x/semaine+ metformine +/- SU versus insuline détémir + metformine +/- SU

Exenatide once weekly + MET +/- SU vs insulin detemir + MET +/- SU			
Bibliography: Davies 2013(58)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	216 (1) 26 weeks	Exenatide vs insulin: LS mean: -0.4% (95%CI -0.6 to -0.2) P<0.0001 => SS in favour of exenatide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	216 (1) 26 weeks	Exenatide vs insulin: LS mean: -3.5 kg (95%CI -4.4 to -2.6) P<0.0001 => SS in favour of exenatide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label, Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	216 (1) 26 weeks	Exenatide: 11% Insulin: 5% NT	Not applicable
Diarrhea	216 (1) 26 weeks	Exenatide: 17% Insulin:11% NT	Not applicable
Nausea	216 (1) 26 weeks	Exenatide: 18% Insulin: 2% NT	Not applicable
Vomiting	216 (1) 26 weeks	Exenatide: 14% Insulin: 9% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	216 (1) 26 weeks	No events	Not applicable

Table 66

Dans cette RCT en ouvert, 216 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine ≥ 1000 mg avec ou sans SH ont été randomisés : soit exénatide 2 mg 1x/semaine, soit insuline détémir (1 ou 2x/j, titrée afin d'obtenir une glycémie plasmatique à jeun de $\leq 5,5$ mmol/L), pendant 26 semaines.

L'âge moyen était de 59 ans, la durée moyenne du diabète de 7,5 ans, l'HbA1c initiale était de 8,4% et l'IMC moyen était de 34 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de l'étude.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine +/- SH, à 26 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout d'exénatide 2 mg 1x/sem, comparé à l'ajout d'insuline détémir.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine +/- SH, à 26 semaines, il y avait une **différence** statistiquement significative dans les modifications de **poids** avec l'exénatide 1x/semaine, versus insuline détémir.

Il y avait une perte de poids dans le groupe sous exénatide comparé au groupe sous insuline détémir (où il y avait une prise de poids).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 11% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide 1x/semaine, et 5% sous insuline détémir.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 17% sous exénatide hebdomadaire et de 11% sous insuline détémir.

La fréquence des nausées était respectivement de 18% sous exénatide hebdomadaire et de 2% sous insuline détémir.

La fréquence des nausées était respectivement de 14% sous exénatide hebdomadaire et de 9% sous insuline détémir.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

7.3.4 Exénatide 1x/semaine + metformine +/- SH versus insuline glargine + metformine +/- SH

Exenatide once weekly + MET +/- SU vs insulin glargine + MET +/- SU			
Bibliography: Diamant 2010(59-61)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	456 (1)	Exenatide vs ins glargine:	
	26 weeks	At 26 weeks Mean difference: -0.16% (95%CI -0.29 to -0.03); p=0.017 => SS in favour of exenatide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
	84 weeks	At 84 weeks Mean difference: -0.18 % (95%CI -0.33 to -0.02); p=0.029 => SS in favour of exenatide	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -2, open label, dropout 24% Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
	3 years	At 3 years Mean difference: -0.20 % (95%CI -0.39 to -0.02); p=0.03 => SS in favour of exenatide	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -2, open label, dropout 34% Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	456 (1)	Exenatide vs ins glargine:	
	26 weeks	At 26 weeks Mean difference: -4.0 kg (95%CI -4.6 to -3.5); p<0.0001 => SS in favour of exenatide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
	84 weeks	At 84 weeks Mean difference: -4.5 kg (95%CI -5.0 to -3.9) ; p<0.001 => SS in favour of exenatide	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -2, open label, dropout 24% Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
	3 years	At 3 years Mean difference: -4.5 kg (95%CI -5.2 to -3.8) ;	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -2, open label, dropout 34% Consistency: NA

		p<0.001 => SS in favour of exenatide	Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	456 (1) 26 weeks 84 weeks 3 years	<u>At 26 weeks</u> Exenatide: 5% Ins glargine: 1% NT	Not applicable
		<u>At 84 weeks</u> Exenatide: 7% Ins glargine: 2% NT	Not applicable
		<u>At 3 years</u> Exenatide: 9% Ins glargine: 2% NT	Not applicable
Diarrhea	456 (1) 26 weeks 84 weeks 3 years	<u>At 26 weeks</u> Exenatide: 9% Ins glargine: 4% NT	Not applicable
		<u>At 84 weeks</u> Exenatide: 12% Ins glargine: 6% P<0.05 => SS in favour of insulin glargine	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2, open label, dropout 24% Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>At 3 years</u> Exenatide: 14% Ins glargine: 7% NT	Not applicable
Nausea	456 (1) 26 weeks 84 weeks 3 years	<u>At 26 weeks</u> Exenatide: 13% Ins glargine: 1% NT	Not applicable
		<u>At 84 weeks</u> Exenatide: 15% Ins glargine: 1% P<0.05 => SS in favour of insulin glargine	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2, open label, dropout 24% Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>At 3 years</u> Exenatide: 15% Ins glargine: 2% NT	Not applicable
Vomiting	456 (1)	<u>At 26 weeks</u> Exenatide: 4%	Not applicable

	26 weeks 3 years	Ins glargine: 1% NT <u>At 3 years</u> Exenatide: 6% Ins glargine: 3% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	456 (1) 26 weeks 84 weeks	<u>At 26 weeks</u> Exenatide: 1/233 Ins glargine: 2/223 NT <u>At 84 weeks</u> No new events	Not applicable Not applicable

Table 67

Dans cette RCT en ouvert, 456 patients, dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous doses maximales tolérées de metformine +/- SH, ont été randomisés : soit exénatide 2 mg 1x/semaine, soit insuline glargine (1x/j, cible glycémique 4,0 – 5,5 mmol/L), pendant 26 semaines. Après 26 semaines, les patients pouvaient être enrôlés dans une prolongation de l'étude avec une analyse à 84 semaines et une analyse après 3 ans.

L'âge moyen était de 58 ans, la durée moyenne du diabète de 8 ans, l'HbA1c initiale était de 8,3% et l'IMC moyen était de 32 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de l'étude, de plus il y a eu beaucoup d'abandons pendant la période de prolongation (24% à la semaine 84 et 34% après 3 ans).

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine +/- SH, à 26 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout d'exénatide 2mg 1x/sem, comparé à l'ajout d'insuline glargine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine +/- SH, à **84 semaines**, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout d'exénatide 2mg 1x/sem, comparé à l'ajout d'insuline glargine.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine +/- SH, **après 3 ans**, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout d'exénatide 2mg 1x/sem, comparé à l'ajout d'insuline glargine.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine +/- SH, à 26 semaines, il y avait une **différence** statistiquement significative dans les modifications de **poids** avec exénatide 1x/semaine, versus insuline glargine.

Il y avait une perte de poids dans le groupe sous exénatide comparé au groupe sous insuline détémir (où il y avait une prise de poids).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine +/- SH, à **84 semaines**, il y avait une **différence** statistiquement significative dans les modifications de **poids** avec exénatide 1x/semaine, versus insuline glargine.

Il y avait une perte de poids dans le groupe sous exénatide comparé au groupe sous insuline détémir (où il y avait une prise de poids).

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine +/- SH, après 3 ans, il y avait une **différence** statistiquement significative dans les modifications de **poids** avec exénatide 1x/semaine, versus insuline glargine.

Il y avait une perte de poids dans le groupe sous exénatide comparé au groupe sous insuline détémir (où il y avait une prise de poids).

GRADE: LOW quality of evidence

Il y avait 5% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide et 1% sous insuline glargine.

GRADE: not applicable

À 84 semaines, il y avait 7% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide et 2% sous insuline glargine.

GRADE: not applicable

Après 3 ans, il y avait 9% d'abandons suite aux effets indésirables sous exénatide et 2% sous insuline glargine.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 9% sous exénatide hebdomadaire et de 4% sous insuline glargine.

La fréquence des nausées était respectivement de 9% sous exénatide hebdomadaire et de 4% sous insuline glargine.

La fréquence des vomissements était respectivement de 9% sous exénatide hebdomadaire et de 4% sous insuline glargine.

GRADE: not applicable

À 84 semaines, la fréquence des diarrhées était respectivement de 12% sous exénatide hebdomadaire et de 6% sous insuline glargine. La différence était statistiquement significative.

À 84 semaines, la fréquence des nausées était respectivement de 15% sous exénatide hebdomadaire et de 1% sous insuline glargine. La différence était statistiquement significative

GRADE: LOW quality of evidence

Après 3 ans, la fréquence des diarrhées était respectivement de 14% sous exénatide hebdomadaire et de 7% sous insuline glargine.

Après 3 ans, la fréquence des nausées était respectivement de 15% sous exénatide hebdomadaire et de 2% sous insuline glargine.

Après 3 ans, la fréquence des nausées était respectivement de 6% sous exénatide hebdomadaire et de 3% sous insuline glargine.

GRADE: not applicable

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 1 des 233 patients sous exénatide et chez 2 des 223 patients sous placebo. Il n'y avait pas de nouveaux cas à 84 semaines.

GRADE: not applicable

7.4 Exénatide une fois par semaine: autres critères de jugements des RCTs

7.4.1 Pression artérielle

Les changements de pression artérielle étaient rapportés dans chacune des études concernant l'exénatide 1x/sem éligibles pour cette synthèse méthodique. Quatre études ont effectué des tests statistiques. Trois de ces études rapportent des diminutions statistiquement significatives de la pression systolique sous exénatide 1x/semaine, versus comparateur (une fois sitagliptine, une fois insuline glargine et une fois insuline détémir). La différence était faible (≤ 4.4 mmHg).

Il n'y avait de différence statistiquement significative pour les changements de pression diastolique entre l'exénatide et le comparateur dans aucune des études.

Le niveau de preuve est "LOW » à cause du rapport incomplet.

7.4.2 Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injection ont été rapportées dans la plupart des études éligibles. Aucune n'a cependant effectué de tests statistiques pour ce critère.

Des RSI ont été rapportées chez 5% à 31% des patients sous exénatide comparé à 1% à 10% pour les patients sous comparateur.

Généralement la définition de ce qui était considéré comme une RSI n'était pas donnée.

7.4.3 Effets indésirables cardiovasculaires (y compris insuffisance cardiaque)

À ce jour, il n'y a pas de résultats provenant d'études conçues pour évaluer la sécurité cardiovasculaire de l'exénatide 1x/semaine.

Les événements cardiovasculaires n'étaient pas rapportés dans la plupart des études éligibles pour cette synthèse. Il n'y avait pas de comité d'adjudication indépendant pour les effets cardiovasculaires dans ces études.

Il n'y a pas eu de tests statistiques et ils auraient été de peu de valeur vu la courte durée des études et le peu d'événements.

7.4.4 Pancréatite et cancer de la thyroïde

À cause du faible nombre d'événements, ces critères de jugements seront discutés dans le chapitre « effets indésirables rares ».

8 Liraglutide- Résumé et conclusions

8.1 Monothérapie

8.1.1 Liraglutide versus glimépiride

Liraglutide versus glimepiride in monotherapy			
Bibliography: Garber 2009(62, 63)LEAD-3 Mono			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	746 (1) 52 weeks 104 weeks	<u>52 weeks:</u> Treatment difference: Lira 1.2 mg vs glim: -0.33% (95%CI -0.53 to -0.13, p=0.0014) SS in favour of lira 1.2 mg Lira 1.8 mg vs glim: - 0.62%(95%CI -0.83 to -0.42 p<0.0001) SS in favour of lira 1.8 mg	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 >20% discontinuation and LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>104 weeks:</u> Treatment difference: Lira 1.2 mg vs glim: -0.31% (95%CI -0.54 to -0.08, p=0.0076) SS in favour of lira 1.2 mg Lira 1.8 mg vs glim: - 0.60%95%CI (-0.83 to -0.38 p<0.0001) SS in favour of lira 1.8 mg	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 >40% discontinuation and LOCF, open- label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	746 (1) 52 weeks 104 weeks	<u>52 weeks:</u> Treatment difference: lira 1.2 vs glim: p=0.001=> SS in favour of lira 1.2 mg Lira 1.8 vs glim: p= 0.001=>SS in favour of lira 1.8 mg	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 >20% discontinuation and LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>104 weeks:</u> Treatment difference: Lira 1.2 mg vs glim: -2.84%	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 >40% discontinuation and LOCF, open-

		(95%CI -3.63 to -2.06, p=0.0001) SS in favour of lira 1.2 mg Lira 1.8 mg vs glim: - 3.65%(95%CI -4.44 to -2.86; p<0.0001) SS in favour of lira 1.8 mg	label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	746 (1) 52 weeks 104 weeks	<u>52 weeks</u> Lira 1.2 mg: 25/251 (10%) Lira 1.8 mg: 18/246 (7.3%) Glim: 15/248 (6.0%) NT	Not applicable
Diarrhea	746 (1) 52 weeks 104 weeks	<u>52 weeks</u> Lira 1.2 mg: 39/251(15.5%) Lira 1.8 mg: 46/246 (18.7%) Glim:22/248 (8.9%) Lira 1.2 mg vs glim; p =0.0283=> SS in favour of glim Lira 1.8 mg vs glim; p =0.0017=> SS in favour of glim	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 >20% discontinuation and LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>104 weeks</u> Lira 1.2 mg: 44/251 (18%) Lira 1.8 mg:48/246 (20%) Glim: 23/248 (9%) NT	Not applicable
Nausea	746 (1) 52 weeks 104 weeks	<u>52 weeks</u> Lira 1.2 mg: 69/251 (27.5%) Lira 1.8 mg: 72/246 (29.3%) Glim: 21/248 (8.5%) Lira 1.2 mg vs glim; p <0.0001=> SS in favour of glim Lira 1.8 mg vs glim; p <0.0001=> SS in favour of glim	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 >20% discontinuation and LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>104 weeks</u> Lira 1.2 mg: 72/251 (29%) Lira 1.8 mg: 75/246 (31%) Glim: 21/248 (9%) NT	Not applicable
Vomiting	746	<u>52 weeks</u>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 >20%

	(1) 52 weeks 104 weeks	Lira 1.2 mg: 31/251 (9.3%) Lira 1.8 mg: 23/246 (12.4%) Glim: 9/248 (3.6%) Lira 1.2 mg vs glim; p <0.0001=> SS in favour of glim Lira 1.8 mg vs glim; p <0.0001=> SS in favour of glim	discontinuation and LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>104 weeks</u> Lira 1.2 mg: 33/251 (13%) Lira 1.8 mg: 25/246 (10%) Glim: 10/248 (4%) NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	746 (1) 52 weeks 104 weeks	<u>52 weeks</u> No events	Not applicable
		<u>104 weeks</u> Lira 1.2 mg: 0/251 Lira 1.8 mg: 1/246 Glim: 0/248 NT	Not applicable

Table 68

Dans cette RCT en double aveugle avec extension en ouvert, 746 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous régime et activité physique et/ou AD oraux ont été randomisés : soit liraglutide (1,2 à 1,8 mg/j), soit glimépiride, pendant 8 semaines.

Les antidiabétiques ont été arrêtés après la randomisation. L'âge moyen était de 53 ans, la durée moyenne du diabète de 5 ans, l'HbA1c initiale était de 8,2% et l'IMC moyen était de 33 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le taux important d'abandons (35% à la semaine 52, 51% à la semaine 104).

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique et/ou AD oraux, à 52 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide (1,2 mg ou 1,8 mg) versus ajout de glimépiride.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique et/ou AD oraux, à **104** semaines, l'**HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide (1,2 mg ou 1,8 mg) versus ajout de glimépiride.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique et/ou AD oraux, à 52 semaines, il y avait une **différence** statistiquement significative dans les modifications de **poids** sous liraglutide (1,2 mg ou 1,8 mg) versus glimépiride.

Il y avait une perte de poids dans le groupe sous liraglutide comparé au groupe sous glimépiride (où il y avait une prise de poids).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous régime et activité physique et/ou AD oraux, à **104** semaines, il y avait une **différence** statistiquement significative dans les modifications de **poids** sous liraglutide (1,2 mg ou 1,8 mg) versus glimépiride.

Il y avait une perte de poids dans le groupe sous liraglutide comparé au groupe sous glimépiride (où il y avait une prise de poids).

GRADE: LOW quality of evidence

À 52 semaines, il y avait 10% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide 1,2mg, 7% sous liraglutide 1,8mg et 6% sous glimépiride.

GRADE: not applicable

À 52 semaines:

La fréquence des **diarrhées** était respectivement de 16% sous liraglutide 1,2mg, de 19% sous liraglutide 1,8mg et de 9% sous glimépiride. La différence était statistiquement significative pour chacune des doses de liraglutide versus glimépiride.

La fréquence des **nausées** était respectivement de 28% sous liraglutide 1,2mg, de 29% sous liraglutide 1,8mg et de 9% sous glimépiride. La différence était statistiquement significative pour chacune des doses de liraglutide versus glimépiride.

La fréquence des vomissements était respectivement de 9% sous liraglutide 1,2mg, de 12% sous liraglutide 1,8mg et de 4% sous glimépiride. La différence était statistiquement significative pour chacune des doses de liraglutide versus glimépiride.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables à 104 semaines ont été rapportés, mais des tests statistiques n'ont pas été effectués. Nous ne pouvons donc pas appliquer le système GRADE.

La fréquence des diarrhées était respectivement de 18% sous liraglutide 1,2mg, de 20% sous liraglutide 1,8mg et de 9% sous glimépiride.

La fréquence des nausées était respectivement de 29% sous liraglutide 1,2mg, de 31% sous liraglutide 1,8mg et de 9% sous glimépiride.

La fréquence des vomissements était respectivement de 13% sous liraglutide 1,2mg, de 10% sous liraglutide 1,8mg et de 4% sous glimépiride.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère à 52 semaines.

À 104 semaines, il y avait 1 cas d'hypoglycémie sévère dans le groupe liraglutide 1,8 mg.

GRADE: not applicable

8.2 Thérapie combinée avec la metformine

8.2.1 Liraglutide + metformine versus placebo + metformine

Liraglutide (0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg) + MET versus placebo + MET			
Bibliography: Nauck 2009; LEAD-II study(64);(65)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	846 (1) 26 weeks 2 years	<u>At 26 weeks</u> Treatment difference: Lira 0.6 vs plac: -0.8% (95%CI -1.0, -0.6)=>SS in favour of lira Lira 1.2 vs plac: -1.1% (95%CI -1.3, -0.9) =>SS in favour of lira Lira 1.8 vs plac: -1.1% (95%CI -1.3, -0.9) => SS in favour of lira	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (19.3% discontinued, LOCF) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>At 2 years:</u> Treatment difference: Lira 0.6 vs plac: -0.6% (95%CI -0.9, -0.4)=> SS in favour of lira Lira 1.2 vs plac: -0.8% (95%CI -1.1, -0.6) => SS in favour of lira Lira 1.8 vs plac: -0.8% (95%CI -1.1, -0.6) => SS in favour of lira	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (>20% discontinued, LOCF, open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		P<0.0001 for superiority	
Body weight change from baseline	846 (1) 26 weeks 2 years	<u>At 26 weeks</u> Treatment difference: Liraglutide 0.6mg: -1.8kg Liraglutide 1.2mg:-2.6kg Liraglutide 1.8mg:-2.8kg Placebo: -1.5kg	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (19.3% discontinued, LOCF) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		Lira 1.2mg and 1.8mg vs plac p<=0.01 => SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (>20% discontinued, LOCF, open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>At 2 years:</u> Treatment difference:	

		Liraglutide 0.6mg: -2.1 kg Liraglutide 1.2mg: -3.0 kg Liraglutide 1.8mg: -2.9 kg Placebo: -1.8 kg Lira 1.2mg and 1.8mg vs plac: p=0.0185 and p=0.0378 respectively => SS in favour of liraglutide	
Adverse events leading to withdrawal	846 (1) 26 weeks 2 years	<u>At 26 weeks</u> Liraglutide 0.6mg: 5% Liraglutide 1.2mg: 10% Liraglutide 1.8mg: 12% Placebo: 2% NT <u>At 2 years:</u> Liraglutide 0.6mg: 9.1% Liraglutide 1.2mg: 12.9% Liraglutide 1.8mg: 14.5% Placebo: 2.5% NT	Not applicable Not applicable
Diarrhea	846 (1) 26 weeks 2 years	<u>At 26 weeks</u> Liraglutide 0.6mg: 10% Liraglutide 1.2mg: 8% Liraglutide 1.8mg: 15% Placebo: 4% NT <u>At 2 years:</u> Liraglutide 0.6mg: 12.8% Liraglutide 1.2mg: 11.3% Liraglutide 1.8mg: 16.5% Placebo: 4.1% NT	Not applicable Not applicable
Nausea	846 (1) 26 weeks 2 years	<u>At 26 weeks</u> Liraglutide 0.6mg: 11% Liraglutide 1.2mg: 16% Liraglutide 1.8mg: 19% Placebo: NR NT <u>At 2 years:</u> Liraglutide 0.6mg: 12.4% Liraglutide 1.2mg: 17.5% Liraglutide 1.8mg: 21.5% Placebo: 4.1% NT	Not applicable Not applicable
Vomiting	846 (1)	<u>At 26 weeks</u> Liraglutide 0.6mg: 5-7%	Not applicable

	26 weeks 2 years	Liraglutide 1.2mg: Liraglutide 1.8mg: Placebo: NT	5-7% 5-7% 1%	
		<u>At 2 years:</u> Liraglutide 0.6mg: Liraglutide 1.2mg: Liraglutide 1.8mg: Placebo: NT	7.9% 7.5% 9.9% 0.0%	Not applicable
Severe hypoglycaemia	846 (1) 26 weeks 2 years	<u>At 26 weeks</u> No events		Not applicable
		<u>At 2 years:</u> 1 event in liraglutide 1.2mg group		Not applicable

Table 69

Dans cette RCT en double aveugle avec extension en ouvert, 1091 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous AD oraux ont été randomisés : soit liraglutide (0.6 mg (n=242) , 1,2 mg (n=241) ou 1,8 mg (n=242)), soit glimépiride 4 mg (n = 244), soit placebo (n = 121), pendant 26 semaines. Tous les patients avaient un traitement de base avec de la metformine 1g 2x/j. Les patients pouvaient participer à l'extension en ouvert de l'étude qui se prolongeait pendant 18 mois. L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 8 ans, l'HbA1c initiale était de 8,4% et l'IMC moyen était de 31 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le taux important d'abandons (19% à la semaine 26, 52% après 2 ans).

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 26 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) à 2000 mg/j de metformine versus ajout d'un placebo à 2000 mg/j de metformine (ce qui entraîna une augmentation de l'HbA1c par rapport à la valeur de base).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, après 2 ans, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) à 2000 mg/j de metformine versus ajout d'un placebo à 2000 mg/j de metformine (ce qui entraîna une augmentation de l'HbA1c par rapport à la valeur de base).

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids suite à l'ajout de liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) à 2000 mg/j de metformine versus ajout d'un placebo à 2000 mg/j de metformine. Il y avait une perte de poids plus importante avec le liraglutide qu'avec le placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, après 2 ans, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids suite à l'ajout de liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) à 2000mg/j de metformine versus ajout d'un placebo à 2000 mg/j de metformine. Il y avait une perte de poids plus importante avec le liraglutide qu'avec le placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

À 26 semaines, il y avait 5% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide 0,6 mg, 10% sous liraglutide 1,2mg, 12% sous liraglutide 1,8mg et 2% sous placebo.

GRADE: not applicable

Après 2 ans, il y avait 9% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide 0,6 mg, 13% sous liraglutide 1,2mg, 15% sous liraglutide 1,8mg et 3% sous placebo.

GRADE: not applicable

À 26 semaines :

La fréquence des **diarrhées** était respectivement de 10% sous liraglutide 0,6 mg, de 8% sous liraglutide 1,2mg, de 15% sous liraglutide 1,8mg et de 4% sous placebo.

La fréquence des **nausées** était respectivement de 11% sous liraglutide 0,6 mg, de 16% sous liraglutide 1,2mg et de 19% sous liraglutide 1,8mg (placebo non rapporté).

La fréquence des **vomissements** était respectivement de 5-7% sous liraglutide 0,6 mg, 1,2mg et 1,8mg et de 1% sous placebo.

GRADE: not applicable

Après 2 ans:

La fréquence des **diarrhées** était respectivement de 13% sous liraglutide 0,6 mg, de 11% sous liraglutide 1,2mg, de 17% sous liraglutide 1,8mg et de 4% sous placebo.

La fréquence des **nausées** était respectivement de 12% sous liraglutide 0,6 mg, de 18% sous liraglutide 1,2mg, de 22% sous liraglutide 1,8mg et de 4% sous placebo.

La fréquence des **vomissements** était respectivement de 8% sous liraglutide 0,6 mg, de 8% sous liraglutide 1,2mg, de 10% sous liraglutide 1,8mg et de 0% sous placebo.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère à 26 semaines.

Il n'y avait qu'un cas d'hypoglycémie sévère dans le groupe sous liraglutide 1,2mg après 2 ans.

GRADE: not applicable

8.2.2 Liraglutide + metformine versus glimépiride + metformine

Liraglutide (0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg) + MET versus placebo + MET			
Bibliography: Nauck 2009; LEAD-II study(64);(65)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	969 (1) 26 weeks 2 years	<u>At 26 weeks</u> Treatment difference: Lira 0.6 vs glim: NR Lira 1.2 vs glim: 0.0% (95%CI - 0.2, 0.2) Lira 1.8 vs glim: -0.0% (95%CI - 0.2, 0.2) Liraglutide is non-inferior to glimepiride (no p-values reported)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (19.3% discontinued, LOCF) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>At 2 years:</u> Treatment difference: Lira 0.6 vs glim: 0.1 (95%CI - 0.1; 0.3); p= 0.0052 for non-inferiority Lira 1.2 vs glim: -0.1% (95%CI - 0.3, 0.1); p<0.0001 for non-inferiority Lira 1.8 vs glim: -0.1% (95%CI - 0.3, 0.1) ; p<0.0001 for non-inferiority <i>Lira was also non-inferior in the group of study completers</i>	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (>20% discontinued, LOCF, open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	969 (1) 26 weeks 2 years	<u>At 26 weeks</u> Treatment difference: Liraglutide 0.6mg: -1.8kg (SD 0.2) Liraglutide 1.2mg:-2.6kg (SD 0.2) Liraglutide 1.8mg:-2.8kg (SD 0.2) Glimepiride 4mg:+1.0kg (SD 0.2) Lira (all doses) vs glim p<0.0001 =>SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (19.3% discontinued, LOCF) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		<u>At 2 years:</u>	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (>20%

		<p>Treatment difference: Liraglutide 0.6mg: -2.1 kg Liraglutide 1.2mg:-3.0 kg Liraglutide 1.8mg:-2.9 kg Glimepiride 4mg:+0.70 kg</p> <p>Lira (all doses) vs glim: p<0.0001 =>SS in favour of liraglutide</p>	<p>discontinued, LOCF, open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok</p>
Adverse events leading to withdrawal	969 (1) 26 weeks 2 years	<p><u>At 26 weeks</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 5% Liraglutide 1.2mg: 10% Liraglutide 1.8mg: 12% Glimepiride 4mg: 3% NT</p> <p><u>At 2 years:</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 9.1% Liraglutide 1.2mg: 12.9% Liraglutide 1.8mg: 14.5% Glimepiride 4mg: 5.7% NT</p>	<p>Not applicable</p> <p>Not applicable</p>
Diarrhea	969 (1) 26 weeks 2 years	<p><u>At 26 weeks</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 10% Liraglutide 1.2mg: 8% Liraglutide 1.8mg: 15% Glimepiride 4mg: 4% NT</p> <p><u>At 2 years:</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 12.8% Liraglutide 1.2mg: 11.3% Liraglutide 1.8mg: 16.5% Glimepiride 4mg: 5.8% NT</p>	<p>Not applicable</p> <p>Not applicable</p>
Nausea	969 (1) 26 weeks 2 years	<p><u>At 26 weeks</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 11 Liraglutide 1.2mg: 16% Liraglutide 1.8mg: 19% Glimepiride 4mg: NR NT</p> <p><u>At 2 years:</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 12.4% Liraglutide 1.2mg: 17.5% Liraglutide 1.8mg: 21.5% Glimepiride 4mg: 4.1% NT</p>	<p>Not applicable</p> <p>Not applicable</p>
Vomiting	969 (1)	<p><u>At 26 weeks</u></p> <p>Liraglutide 0.6mg: 5-7%</p>	<p>Not applicable</p>

	26 weeks 2 years	Liraglutide 1.2mg: 5-7% Liraglutide 1.8mg: 5-7% Glimepiride 4mg: 1% NT	
		<u>At 2 years:</u> Liraglutide 0.6mg: 7.9% Liraglutide 1.2mg: 7.5% Liraglutide 1.8mg: 9.9% Glimepiride 4mg: 0.4% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	969 (1) 26 weeks 2 years	<u>At 26 weeks</u> No events	Not applicable
		<u>At 2 years:</u> 1 event in liraglutide 1.2mg group	Not applicable

Table 70

Dans cette RCT en double aveugle avec extension en ouvert, 1091 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous AD oraux ont été randomisés : soit liraglutide (0,6 mg (n=242) , 1,2 mg (n=241) ou 1,8 mg (n=242)), soit glimépiride 4 mg (n = 244), soit placebo (n = 121), pendant 26 semaines. Tous les patients avaient un traitement de base avec de la metformine 1g 2x/j. Les patients pouvaient participer à l'extension en ouvert de l'étude qui se prolongeait pendant 18 mois. L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 8 ans, l'HbA1c initiale était de 8,4% et l'IMC moyen était de 31 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le taux important d'abandons (19% à la semaine 26, 52% après 2 ans).

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 26 semaines, l'ajout de liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) à 2000 mg/j de metformine était non-inférieur comparé à l'ajout de glimépiride 4 mg à 2000 mg/j de metformine, en ce qui concerne la diminution de l'HbA1c.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, après 2 ans, l'ajout de liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) à 2000 mg/j de metformine était non-inférieur comparé à l'ajout de glimépiride 4 mg à 2000 mg/j de metformine, en ce qui concerne la diminution de l'HbA1c.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids suite à l'ajout de liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) à 2000 mg/j de metformine versus ajout de glimépiride 4 mg à 2000 mg/j de metformine.

Il y avait une perte de poids avec le liraglutide versus glimépiride (où il y a eu prise de poids).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, après 2 ans, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids suite à l'ajout de liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg) à 2000 mg/j de metformine versus ajout de glimépiride 4 mg à 2000 mg/j de metformine.

Il y avait une perte de poids avec liraglutide versus glimépiride (où il y a eu prise de poids).

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

À 26 semaines, il y avait 5% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide 0,6 mg, 10% sous liraglutide 1,2mg, 12% sous liraglutide 1,8mg et 3 % sous glimépiride 4 mg.

GRADE: not applicable

Après 2 ans, il y avait 9% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide 0,6 mg, 13% sous liraglutide 1,2 mg, 15% sous liraglutide 1,8 mg et 5% sous glimépiride 4mg.

GRADE: not applicable

À 26 semaines:

La fréquence des diarrhées était respectivement de 10% sous liraglutide 0,6 mg, de 8% sous liraglutide 1,2mg, de 15% sous liraglutide 1,8mg et de 4% sous glimépiride 4mg.

La fréquence des nausées était respectivement de 11% sous liraglutide 0,6 mg, de 16% sous liraglutide 1 mg, de 19% sous liraglutide 1,8 mg (glimépiride non rapporté)

La fréquence des vomissements était de 5-7% sous liraglutide 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg et de 1% sous glimépiride 4 mg.

GRADE: not applicable

Après 2 ans:

La fréquence des diarrhées était respectivement de 13% sous liraglutide 0,6 mg, de 11% sous liraglutide 1,2mg, de 17% sous liraglutide 1,8mg et de 6% sous glimépiride 4mg.

La fréquence des nausées était respectivement de 12 % sous liraglutide 0,6 mg, de 18% sous liraglutide 1,2 mg, de 22% sous liraglutide 1,8 mg et de 4% sous glimépiride 4 mg.

La fréquence des vomissements était respectivement de 8% sous liraglutide 0,6 mg, de 8% sous liraglutide 1,2 mg, de 10% sous liraglutide 1,8 mg et de 0% sous glimépiride 4 mg.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère à 26 semaines.

Il y avait 1 cas d'hypoglycémie sévère dans le groupe liraglutide 1,2 mg après 2 ans.

8.2.3 Liraglutide + metformine versus sitagliptine + metformine (+/- intensification du glimépiride)

Liraglutide + MET vs sitagliptin + MET (+/- glimepiride intensification)			
Bibliography: Charbonnel 2013(66)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	653 (1) 26 weeks	<i>Per protocol analysis</i> sitagliptin vs liraglutide treatment difference: 0.1% (95%CI -0.1 to 0.2) Oral strategy is non-inferior to injectable strategy <i>No p-value reported "Glycemic efficacy results in the full analysis set population were consistent with those in the PP population (data not shown)"</i>	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 open label, incomplete reporting of non-inferiority analysis Consistency: NA Directness: -1 exclusion of eGFR <60 mL/min Imprecision: ok
Body weight change from baseline	653 (1) 26 weeks	treatment difference: sitagliptin vs liraglutide: +2.3 kg (95%CI 1.8 to 2.9) => SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label Consistency: ok Directness: -1 exclusion of eGFR <60 mL/min Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	653 (1) 26 weeks	sitagliptin: 8/326 (2%) liraglutide: 29/324 (9%) NT	Not applicable
Diarrhea	653 (1) 26 weeks	sitagliptin: 7/326(2%) liraglutide: 35/324 (11%) -8.7 %(95%CI -12.7 to -5.1); p<0.001=> SS in favour of sitagliptin	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label Consistency: ok Directness: -1 exclusion of eGFR <60 mL/min Imprecision: ok
Nausea	653 (1) 26 weeks	sitagliptin: 10/326(3%) liraglutide: 63/324 (19%) -16.4% (95%CI -21.3 to 11.8) p<0.001=>SS in favour of sitagliptin	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label Consistency: ok Directness: -1 exclusion of eGFR <60 mL/min Imprecision: ok

Vomiting	653 (1) 26 weeks	sitagliptin: 6/326(2%) liraglutide: 21/324 (7%) -4.6% (95%CI -8.1 to -1.7) p<0.05=> SS in favour of sitagliptin	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label Consistency: ok Directness: -1 exclusion of eGFR <60 mL/min Imprecision: ok
Severe hypoglycaemia	653 (1) 26 weeks	sitagliptin: 1/326 liraglutide: 1/324 NT	Not applicable

Table 71

Dans cette RCT de non-infériorité en ouvert, 653 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine en monothérapie ont été randomisés : soit sitagliptine 100 mg, soit liraglutide 1,2 mg, pendant 26 semaines. Après 12 semaines, le traitement pouvait être intensifié en y ajoutant la glimépiride dans le groupe sitagliptine, ou en titrant le liraglutide jusqu'à 1,8 mg.

L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA1c initiale était de 8,2% et l'IMC moyen était de 33 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec DFG <60ml/min/m² étaient exclus de cette étude.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de l'étude.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, l'ajout de sitagliptine était non-inférieur à l'ajout de liraglutide en ce qui concerne la diminution d'HbA1c.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les changements de poids avec le liraglutide versus sitagliptine.

Il y avait une perte de poids plus importante sous liraglutide que sous sitagliptine.

GRADE: LOW quality of evidence

Il y avait 9% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide et 2% sous sitagliptine.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 11% sous liraglutide et de 2% sous sitagliptine. La différence était statistiquement significative.

La fréquence des nausées était respectivement de 19% sous liraglutide et de 3% sous sitagliptine. La différence était statistiquement significative.

La fréquence des vomissements était respectivement de 7% sous liraglutide et de 2% sous sitagliptine. La différence était statistiquement significative.

GRADE: LOW quality of evidence

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 1/324 des patients sous liraglutide et 1/326 des patients sous sitagliptine.

GRADE: not applicable

Liraglutide + MET vs sitagliptin + MET			
Bibliography: Pratley 2010(67, 68)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	665 (1) 26 weeks	Lira 1.2 vs sita mean diff= -0.34%(95%CI -0.51, -0.16), SS Lira 1.8 vs sita mean diff= -0.60% (95%CI -0.77, -0.43), SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
	665 (1) 52 weeks	Mean diff lira 1.2mg vs sita:-0.40% (95%CI -0.59, -.022), SS, p<0.0001 Mean diff lira 1.8mg vs sita:-0.63 95%CI (-0.81, -0.44), SS, p<0.0001	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 open label, >20% drop-out + LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	665 (1) 26 weeks	Lira 1.2 vs sita mean diff= -1.9 (95%CI -2.61,-1.18); SS Lira 1.8 vs sita mean diff= -2.42 (95%CI -3.14, -1.70), SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
	665 (1) 52 weeks	Mean diff lira 1.2mg vs sita: -1.62kg (95%CI -2.43,-0.82), SS, p<0.0001 Mean diff lira 1.8mg vs sita: -2.53kg (95%CI -3.33, -1.72), SS, p<0.0001	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 open label, >20% drop-out + LOCF Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	665 (1) 26 weeks	Lira 1.2mg: 14/221 (6%) Lira 1.8mg: 15/218 (7%) Sita 100mg: 4/219 (2%) NT	Not applicable
	665 (1) 52 weeks	Lira 1.2mg: 5/221 (9%) Lira 1.8mg: 10/218 (12%) Sita 100mg: 3/219 (3%) NT	Not applicable
Diarrhea	665 (1) 26 weeks	Lira 1.2mg: 16/221 (7%) Lira 1.8mg: 25/218 (11%) Sita 100mg: 10/219 (5%) NT	Not applicable
	665 (1) 52 weeks	Lira 1.2mg:20/221 (9%) Lira 1.8mg: 27/218 (12%) Sita 100mg: 14/219 (6%) NT	Not applicable
Nausea	665 (1) 26 weeks	Lira 1.2mg: 46/221 (21%) Lira 1.8mg: 59/218 (27%) Sita 100mg: 10/219 (5%) NT	Not applicable
	665 (1) 52 weeks	Lira 1.2mg: 48/221 (22%) Lira 1.8mg: 60/218 (28%) Sita 100mg: 12/219 (6%) NT	Not applicable

Vomiting	665 (1) 26 weeks	Lira 1.2mg: 17/221 (8%) Lira 1.8mg: 21/218 (10%) Sita 100mg: 9/219 (4%) NT	Not applicable
	665 (1) 52 weeks	Lira 1.2mg: 18/221 (8%) Lira 1.8mg: 23/218 (11%) Sita 100mg: 11/219 (5%) NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	665 (1) 26 weeks	Lira 1.2 n=1/221 NT	Not applicable
	665 (1) 52 weeks	Lira 1.2 n=1/221 NT No new events	Not applicable

Table 72

Dans cette RCT de non-infériorité en ouvert, 665 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine en monothérapie ont été randomisés : soit sitagliptine 100 mg, soit liraglutide 1,2 mg ou 1,8 mg, pendant 26 semaines, étude avec une extension de 26 semaines.

L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA1c initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 32-33 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde.

Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de cette étude. De plus, à la fin des 52 semaines, il y avait beaucoup d'abandons (25%).

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, l'ajout de liraglutide 1,2 ou 1,8 mg était **non-inférieur** à l'ajout de sitagliptine en ce qui concerne la **diminution d'HbA1c**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 52 semaines, l'ajout de liraglutide 1,2 ou 1,8 mg était **non-inférieur** à l'ajout de sitagliptine en ce qui concerne la **diminution d'HbA1c**.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, il y avait une **différence** statistiquement significative dans les modifications de **poids** avec liraglutide 1,2 mg ou 1,8 mg, versus sitagliptine.

Il y avait une **perte de poids plus importante avec le liraglutide** qu'avec la sitagliptine.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 26 semaines, il y avait une **différence** statistiquement significative dans les modifications de **poids** avec le liraglutide 1,2 mg ou 1,8 mg, versus sitagliptine.

Il y avait une **perte de poids plus importante avec le liraglutide** qu'avec la sitagliptine.

GRADE: LOW quality of evidence

À 26 semaines, il y avait 6% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide 1,2 mg, 7% sous liraglutide 1,8mg et 2% sous sitagliptine.

GRADE: not applicable

À 52 semaines, il y avait 9% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide 1,2 mg, 12% sous liraglutide 1,8mg et 3% sous sitagliptine.

GRADE: not applicable

À 26 semaines :

La fréquence des diarrhées était respectivement de 7 % sous liraglutide 1,2 mg, de 11% sous liraglutide 1,8 mg et de 5% sous sitagliptine.

La fréquence des nausées était respectivement de 21% sous liraglutide 1,2 mg, de 27% sous liraglutide 1,8 mg et de 5% sous sitagliptine.

La fréquence des vomissements était respectivement de 8 % sous liraglutide 1,2 mg, de 10% sous liraglutide 1,8 mg et de 4% sous sitagliptine.

GRADE: not applicable

À 52 semaines :

La fréquence des diarrhées était respectivement de 9% sous liraglutide 1,2 mg, de 12% sous liraglutide 1,8 mg et de 6% sous sitagliptine.

La fréquence des nausées était respectivement de 22% sous liraglutide 1,2 mg, de 28% sous liraglutide 1,8 mg et de 6% sous sitagliptine.

La fréquence des vomissements était respectivement de 8% sous liraglutide 1,2 mg, de 11% sous liraglutide 1,8 mg et de 5% sous sitagliptine.

GRADE: not applicable

Une hypoglycémie sévère est survenue à 26 semaines chez 1/221 patients sous liraglutide 1,2 mg. Il n'y avait pas de nouveau cas après 52 semaines.

GRADE: not applicable

8.2.4 Lixisenatide + metformine versus liraglutide + metformine

Lixisenatide + metformin vs liraglutide + metformin for patients with type II diabetes not achieving adequate glycemic control			
Bibliography: Nauck 2016 (69)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	404 (1) 26 weeks	Liraglutide: -1.8% Lixisenatide: -1.2% Mean difference: -0.6% (95% CI: -0.8; -0.4) p<0.0001 SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label Consistency: N/A Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	404 (1) 26 weeks	Liraglutide: -4.3 kg Lixisenatide: -3.7 kg Difference: -0.6 kg (95% CI: -1.6 ; 0.4) p = 0.23 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label Consistency: N/A Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	404 (1) 26 weeks	Lira: 6.4% (13 patients) Lixi: 7.4% (15 patients)	NA
Diarrhea	404 (1) 26 weeks	Lira: 12.4% Lixi: 9.9%	NA
Nausea	404 (1) 26 weeks	Lira: 21.8% Lixi: 21.8%	NA
Vomiting	404 (1) 26 weeks	Lira: 6.9% Lixi: 8.9%	NA
Severe hypoglycaemia	404 (1) 26 weeks	Lira: 0 Lixi: 0	NA:

Table 73

Dans cette RCT en ouvert, 404 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine ($\geq 1\text{g/j}$) ont été randomisés : soit lixisénatide $20\mu\text{g/j}$, soit liraglutide $1,8\text{ mg}$ pendant 26 semaines . L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète de 6,4 ans, l'HbA1c initiale était de 8,4% et l'IMC moyen était de $34,7\text{ kg/m}^2$.

Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale étaient exclus de l'étude.

L'interprétation de ces résultats est également limitée par l'inclusion de patients toutes thérapies antidiabétiques orales confondues. Il est difficile de tirer une conclusion sur la combinaison d'un AR GLP-1 avec un médicament antidiabétique oral spécifique sur base de ces résultats.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine (min 1g/j), à 26 semaines, l'**HbA1c** présentait une **diminution** par rapport à la valeur de base **plus forte** suite à l'ajout de liraglutide que suite à l'ajout de lixisénatide.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine (min 1g/j), à 26 semaines, il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative entre les modifications de poids sous liraglutide et sous lixisénatide.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 11,9% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide et 19,8% sous lixisénatide.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

8.2.5 Dulaglutide + metformine versus liraglutide + metformine

Voir chapitre 5.2.3

8.3 Thérapie combinée avec un SH

8.3.1 Liraglutide + SH versus placebo + SH

Liraglutide + SU vs. placebo + SU			
Bibliography: Marre 2009(70)LEAD-1 SU			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	809 (1) 26 weeks	Treatment difference: Lira 0.6 mg vs pla: -0.8% (95%CI -1.1 to -0.6) Lira 1.2 mg vs pla: -1.3% (95%CI -1.5 to -1.1) Lira 1.8 mg vs pla: -1.4% (95%CI -1.6 to -1.1) Lira (all doses) vs pla p<0.0001=> SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 unclear rando, unclear allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	809 (1) 26 weeks	Lira 0.6 mg: +0.7 kg Lira 1.2 mg: +0.3 kg Lira 1.8 mg: -0.2 kg Placebo:-0.1 kg Unclear/discrepant reporting of results of statistical testing (in text: "no significant differences compared with placebo"; in figure 6: all were p<0.05 compared with placebo)	Not applicable
Adverse events leading to withdrawal	809 (1) 26 weeks	Lira 0.6 mg: 2% Lira 1.2 mg: 5% Lira 1.8 mg: 4% Placebo: 5% NT	Not applicable
Diarrhea	809 (1) 26 weeks	Lira 0.6 mg: NR Lira 1.2 mg: 7.9% Lira 1.8 mg: NR Placebo: NR NT	Not applicable
Nausea	809 (1) 26 weeks	Lira 0.6 mg: 10.5% Lira 1.2 mg: NR Lira 1.8 mg: NR Placebo: 1.8% NT	Not applicable

Vomiting	809 (1) 26 weeks	Lira 0.6 mg: NR Lira 1.2 mg: 4.4% Lira 1.8 mg: NR Placebo: NR NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	809 (1) 26 weeks	Lira 0.6 mg: 0/233 Lira 1.2 mg: 0/228 Lira 1.8 mg: 1/234 Placebo: 0/114 NT	Not applicable

Table 74

Dans cette RCT en double aveugle, 809 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous glimépiride 2-4mg/j ont été randomisés : soit liraglutide (0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg), soit placebo, pendant 26 semaines.

L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète de 7 ans, l'HbA1c initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 30 kg/m².

Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous glimépiride 2-4mg, à 26 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide, versus placebo (avec lequel l'HbA1c a augmenté par rapport à la valeur de base).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les modifications de poids ont été rapportés, cependant la façon de rapporter le test statistique appliqué sur ces données était peu claire. Il est donc impossible d'appliquer le système GRADE pour ce critère.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous glimépiride 2-4mg, à 26 semaines, les modifications de poids avec le liraglutide allaient de -0,2 kg à +0,7 kg (par rapport au poids initial), comparé à -0,1 kg avec placebo.

GRADE: Not applicable

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 2 à 5% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide et 5% sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était de 8% sous liraglutide 1,2mg. Les données pour les autres doses de liraglutide ou le placebo n'ont pas été rapportées.

La fréquence des nausées était respectivement de 11% sous liraglutide 0,6mg et de 2% sous placebo. Les données pour les autres doses de liraglutide n'ont pas été rapportées.

La fréquence des diarrhées était de 4% sous liraglutide 1,2mg. Les données pour les autres doses de liraglutide ou le placebo n'ont pas été rapportées.

GRADE: not applicable

Une hypoglycémie sévère est survenue chez un des 234 patients sous liraglutide 1,8mg. Il n'y avait pas de cas dans les autres groupes.

GRADE: not applicable

8.4 Thérapie combinée avec la metformine + un SH

8.4.1 Liraglutide + metformine + glimépiride versus insuline glargine + metformine + glimépiride

Liraglutide + metformin + glimepiride vs insulin glargine + metformin + glimepiride			
Bibliography: Russell-Jones 2009(71) LEAD-5			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	462 (1) 26 weeks	Treatment difference: Liraglutide vs insulin: -0.24% (95%CI -0.39 to -0.08) p =0.0015; SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 (open label) Consistency: -1; other study (see 8.4.3) shows SS effect in favour of insulin glargine, possibly due to difference in titration protocol Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	462 (1) 26 weeks	Treatment difference: Liraglutide vs insulin: -3.43kg (95%CI -4.00 to -2.86); p<0.0001; SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	462 (1) 26 weeks	Liraglutide: 4% Insulin: 2% NT	Not applicable
Diarrhea	462 (1) 26 weeks	Liraglutide: 10% Insulin: 1% p < 0.0001 for difference between treatments => SS in favour of insulin	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: Ok
Nausea	462 (1) 26 weeks	Liraglutide: 14% Insulin: 1% p < 0.0001 for difference between treatments => SS in favour of insulin	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: Ok
Vomiting	462 (1) 26 weeks	Liraglutide: 7% Insulin: 0.4% p = 0.0005 for difference between treatments => SS in favour of insulin	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: Ok
Severe hypoglycaemia	462 (1) 26 weeks	Liraglutide: 2% Insulin: 0 events NT	Not applicable:

Table 75

Dans cette RCT en ouvert, 581 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine 2000 mg/j + glimépiride 4 mg/j ont été randomisés : soit liraglutide 1,8 mg (n = 230), soit placebo (n = 114) pendant 26 semaines.

L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA1c initiale était de 8,3% et l'IMC moyen était de 30 kg/m².

Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le dessin en ouvert de l'étude.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine 2 g/j + glimépiride 4 mg/j, à 26 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg, comparé à l'ajout d'insuline glargine.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine 2 g/j + glimépiride 4mg/j, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg, versus ajout d'insuline glargine.

Il y avait une perte de poids dans le groupe liraglutide versus insuline glargine (où il y avait une prise de poids).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Il y avait 4% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide et 2% sous insuline glargine.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 10% sous liraglutide et de 1% sous insuline glargine. La différence était statistiquement significative.

La fréquence des nausées était respectivement de 14% sous liraglutide et de 1% sous insuline glargine. La différence était statistiquement significative.

La fréquence des vomissements était respectivement de 7% sous liraglutide et de <1% sous insuline glargine. La différence était statistiquement significative.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 2% des patients sous liraglutide et 0% des patients sous placebo.

GRADE: not applicable

8.4.2 Liraglutide + metformine + glimépiride versus placebo + metformine + glimépiride

Liraglutide + metformin + glimepiride vs placebo+ metformin + glimepiride			
Bibliography: Russell-Jones 2009(71)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	344 (1) 26 weeks	Treatment difference: Liraglutide vs pla: -1.09% (95%CI -1.28 to -0.9) p<0.0001; SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	344 (1) 26 weeks	Treatment difference: Liraglutide vs pla: -1.39kg (95%CI -2.10 to -0.69) ; p=0.0001; SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	344 (1) 26 weeks	Liraglutide: 4% Pla: 0.8% NT	Not applicable
Diarrhea	344 (1) 26 weeks	Liraglutide: 10% Pla: 5% p < 0.0001 => SS in favour of placebo	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Nausea	344 (1) 26 weeks	Liraglutide: 14% Pla: 4% p < 0.0001 => SS in favour of placebo	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Vomiting	344 (1) 26 weeks	Liraglutide: 7% Pla: 4% p = 0.0005 => SS in favour of placebo	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Severe hypoglycaemia	344 (1) 26 weeks	Liraglutide: 2% Pla: 0 events NT	Not applicable:

Table 76

Dans cette RCT en ouvert, 581 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (2 g/j) et glimépiride (4 mg/j) ont été randomisés : soit liraglutide 1,8 mg (n = 230), soit insuline glargine (dose titrée afin d'obtenir une glycémie à jeun de <100 mg/dL) (n = 232), soit placebo (n= 112). La durée de l'étude était 26 semaines.

L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA1c initiale était de 8,3% et l'IMC moyen était de 30 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents

d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'était pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine 2 g/j + glimépiride 4 mg/j, à 26 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg, versus placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine 2 g/j + glimépiride 4 mg/j, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg, versus placebo.

Il y avait une perte de poids plus importante dans le groupe liraglutide que dans le groupe placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Il y avait 4% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide et <1% sous placebo .

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 10% sous liraglutide et de 5% sous placebo. La différence était statistiquement significative.

La fréquence des nausées était respectivement de 14% sous liraglutide et de 4% sous placebo. La différence était statistiquement significative.

La fréquence des vomissements était respectivement de 7% sous liraglutide et de 4% sous placebo. La différence était statistiquement significative.

GRADE: HIGH quality of evidence

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 2% des patients sous liraglutide ; il n'y avait pas de cas dans le groupe placebo.

GRADE: not applicable

8.4.3 Liraglutide + MET +/- SH versus insuline glargine + MET +/- SH

Liraglutide + MET +/- SU vs insuline glargine +/- SU			
Bibliography: D'Alessio 2015(72) EAGLE			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	978 (1) 24 w	Mean difference: MD -0.15 % (95%CI -0.28 to -0.02) p=0.019 SS in favour of insulin glargine	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label, unclear randomization and allocation concealment Consistency: -1; other study SS in favour of liraglutide (see 8.4.2), possibly due to differences in titration protocol Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	978 (1) 24 w	MD 4.9kg (95%CI 4.41 to 5.37) p<0.001 SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label, unclear randomization and allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	978 (1) 24 w	Insulin: 1.2% Liraglutide: 7.1% P<0.0001 SS in favour of insulin glargine	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label, unclear randomization and allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Diarrhea	978 (1) 24 w	Insulin: 3.7% Liraglutide: 12.9% P<0.0001 SS in favour of insulin glargine	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label, unclear randomization and allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Nausea	978 (1) 24 w	Insulin: 2.7% Liraglutide: 30.4% P<0.0001 SS in favour of insulin glargine	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label, unclear randomization and allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Vomiting	978 (1) 24 w	Insulin: 1.7% Liraglutide: 9.6% P<0.0001 SS in favour of insulin glargine	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label, unclear randomization and allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Severe hypoglycaemia	978 (1) 24 w	Insulin: 0/484 Liraglutide: 2/481 (0.4%) NT	Not applicable

Table 77

Dans cette RCT en ouvert, 978 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine +/- SH ont été randomisés : soit insuline glargine (titrée afin d'obtenir une glycémie à jeun de 4,0 – 5,5 mmol/L) ou liraglutide 1,8 mg. La durée de l'étude était de 24 semaines. L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 9 ans, l'HbA1c initiale était de 9,0% et l'IMC moyen était de 32 kg/m². Seuls 4% des patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient exclus de cette étude.

Chez des patients avec une insuffisance rénale modérée insuffisamment contrôlés sous metformine +/- SH, à 24 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout d'insuline glargine, comparé à l'ajout de liraglutide.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, avec ou sans sulfamidé hypoglycémiant, à 24 semaines, les **modifications de poids** corporel suite à l'ajout de liraglutide différaient de façon statistiquement significative du changement suite à l'ajout insuline glargine. Il y avait une perte de poids dans le groupe sous **liraglutide** versus groupe avec insuline glargine (où il y avait une prise de poids).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Il y avait 7,2% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide, et 1,2% sous insuline glargine. La différence était statistiquement significative.

GRADE: MODERATE quality of evidence

La fréquence des diarrhées était respectivement de 12,9% sous liraglutide et de 3,7% sous placebo. La différence était statistiquement significative.

La fréquence des nausées était respectivement de 30,4% sous liraglutide et de 2,7% sous placebo. La différence était statistiquement significative.

La fréquence des vomissements était respectivement de 9,6% sous liraglutide et de 1,7% sous placebo. La différence était statistiquement significative.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 0% des patients sous liraglutide et 0,4% des patients sous placebo.

GRADE: not applicable

8.4.4 Exénatide 2x/j + metformine +/- SH versus liraglutide + metformine +/- SH

Voir chapitre 6.4.2

8.5 Thérapie combinée avec des AD oraux

8.5.1 Liraglutide +/- AD oraux versus placebo +/- AD oraux (axé sur la perte de poids)

Liraglutide +/- OAD vs placebo +/- OAD (aim= weight loss)			
Bibliography: Davies 2015(73) SCALE			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline	422 (1) 56 weeks	Lira 1.8 mg vs pla Treatment difference: -0.74 (95%CI -0.91 to -0.57) p<0.001 => SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (unclear randomization, >20% drop-out and LOCF) Consistency: NA Directness: -1 different background treatments Imprecision: ok
Body weight change from baseline (PO)	422 (1) 56 weeks	Lira 1.8 mg vs pla Treatment difference: -2.7 kg (95%CI -4.0 to -1.4) p<0.001=> SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (unclear randomization, >20% drop-out) Consistency: NA Directness: -1 different background treatments Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	422 (1) 56 weeks	Lira 1.8 mg: 9% Placebo: 3% NT	Not applicable
Diarrhea	422 (1) 56 weeks	Lira 1.8 mg: 18% Placebo: 13 % NT	Not applicable
Nausea	422 (1) 56 weeks	Lira 1.8 mg: 31% Placebo: 14% NT	Not applicable
Vomiting	422 (1) 56 weeks	Lira 1.8 mg: 10% Placebo: 6% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	422 (1) 56 weeks	Lira 1.8 mg: 3/211 (1%) Placebo: 0/212 (0%) NT	Not applicable

Table 78

Dans cette RCT en double aveugle, 846 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous AD oraux (metformine, SH, pioglitazone en mono-, bi- ou trithérapie) ont été randomisés : soit liraglutide 3,0 mg/j, (n=422), 1,8 mg/jour (n=210), ou placebo (n=212). La durée de l'étude était 56 semaines. Le critère de jugement principal était la perte de poids. L'âge moyen était de 55 ans, la durée moyenne du diabète de 7 ans, l'HbA1c initiale était de 7,9% et l'IMC moyen était de 37 kg/m². Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans

cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus. Il n'était pas précisé non plus combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le taux important d'abandons pendant l'étude (26% au total).

L'interprétation de ces résultats est également limitée par l'inclusion de patients toutes thérapies antidiabétiques orales confondues. Il est difficile de tirer une conclusion sur la combinaison d'un AR GLP-1 avec un médicament antidiabétique oral spécifique sur base de ces résultats.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 56 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide 1,8mg versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 56 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg versus placebo.

Il y avait une perte de poids plus importante dans le groupe liraglutide que dans le groupe placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 9% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide et 3% sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 18% sous liraglutide et de 13% sous placebo.

La fréquence des nausées était respectivement de 31% sous liraglutide et de 14% sous placebo.

La fréquence des vomissements était respectivement de 10% sous liraglutide et de 6% sous placebo.

GRADE: not applicable

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 1% des patients sous liraglutide et 0% des patients sous placebo. La différence **n'était pas** statistiquement significative.

GRADE: not applicable

8.5.2 Liraglutide + AD oraux versus placebo + AD oraux chez des patients avec une insuffisance rénale modérée

Liraglutide + antidiabetic medication vs placebo + antidiabetic medication in patients with moderate renal impairment			
Bibliography: Davies 2016 (74)LIRA-RENAL			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	279 (1) 26 weeks	Lira vs pla Treatment difference: -0.66% (95%CI -0.90 to -0.43) p<0.0001 => SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 drop-out 25%, reasons not described Consistency: NA Directness: -1 different background medications Imprecision: ok
Body weight change from baseline	279 (1) 26 weeks	Lira vs pla Treatment difference: -1.32 kg (95%CI -2.24 to -0.40) P=0.0052 => SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 drop-out 25%, reasons not described Consistency: NA Directness: -1 different background medications Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	279 (1) 26 weeks	Lira: 14% Pla: 3% NT	Not applicable
Diarrhea	279 (1) 26 weeks	Lira: 7% Pla: 3% NT	Not applicable
Nausea	279 (1) 26 weeks	Lira: 21% Pla: 4% NT	Not applicable
Vomiting	279 (1) 26 weeks	Lira: 12% Pla: 2% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia	279 (1) 26 weeks	Lira: 1/140 (1%) Pla: 0/137 (0%) NT	Not applicable

Table 79

Dans cette RCT en double aveugle, 279 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous antidiabétiques (en monothérapie ou une combinaison de metformine, SH, pioglitazone et insuline) ont été randomisés : soit liraglutide 1,8 mg (n= 127), soit placebo (n= 136) , pendant 26 semaines.

L'âge moyen était de 67 ans, la durée moyenne du diabète de 15 ans, l'HbA1c initiale était de 8% et l'IMC moyen était de 34 kg/m². Il n'était pas précisé combien de patients avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Tous les patients inclus avaient une insuffisance rénale ; 43% était au stade 3B d'IRC (DFG 30-45mL/min/1,73m²).

Il y a eu beaucoup d'abandons durant l'étude (25%). Bien que les taux fussent similaires dans les deux groupes, les raisons pour lesquelles les patients arrêtaient l'étude n'étaient pas données. Ceci limite notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes.

L'interprétation de ces résultats est également compliquée par l'inclusion de patients toutes thérapies antidiabétiques orales confondues. Il est difficile de tirer une conclusion sur la combinaison d'un AR GLP-1 avec un médicament antidiabétique oral spécifique sur base de ces résultats.

Chez des patients avec une insuffisance rénale modérée insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 26 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg, versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients avec une insuffisance rénale modérée insuffisamment contrôlés sous AD oraux, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids suite à l'ajout de liraglutide comparé à l'ajout d'un placebo

Il y avait une perte de poids plus importante avec le liraglutide qu'avec le placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE

Il y avait 14% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide et 3% sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 7% sous liraglutide et de 3% sous placebo.

La fréquence des nausées était respectivement de 21% sous liraglutide et de 4% sous placebo.

La fréquence des vomissements était respectivement de 12% sous liraglutide et de 2% sous placebo.

GRADE: not applicable

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 1% des patients sous liraglutide et 0% des patients sous placebo.

GRADE: not applicable

8.5.3 Exénatide 1x/semaine+ AD oraux versus liraglutide 1x/j + AD oraux

Voir chapitre 7.3.2

8.6 Thérapie combinée sous insuline

8.6.1 Liraglutide + analogues d'insuline basale +/- metformine versus placebo + analogues d'insuline basale +/- metformine

Liraglutide + basal insulin analogues +/- metformin vs placebo + basal insulin analogues +/- metformin			
Bibliography: Ahmann 2015(75)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	451 (1) 26 w	Treatment difference: -1.2 %(95%CI -1.4 to -1.0) p<0.0001 SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline	451 (1) 26 w	Treatment difference: -3.1 kg(95%CI -3.9 to -2.4) p<0.0001 SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear randomization and allocation concealment Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	/	NR	Not applicable
Diarrhea	451 (1) 26 w	Liraglutide: 11% Placebo: 5% NT	Not applicable
Nausea	451 (1) 26 w	Liraglutide: 22% Placebo: 3% NT	Not applicable
Vomiting	451 (1) 26 w	Liraglutide: 9% Placebo: 1% NT	Not applicable
Severe hypoglycaemia		No events	Not applicable

Table 80

Dans cette RCT en double aveugle 451 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous analogue d'insuline basale (insuline glargine ou détémir $\geq 20U/jour$), avec ou sans metformine ≥ 1500 mg/j ont été randomisés : soit liraglutide 1,8 mg, soit placebo pendant 26

semaines. L'âge moyen était de 58 ans, la durée moyenne du diabète de 12 ans, l'HbA1c initiale était de 8,3% et l'IMC moyen était de 32 kg/m². Le nombre de patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde n'était pas précisé. Les patients avec un DFG <60mL/min/1,73m² étaient exclus de l'étude.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous analogue d'insuline basale +/- metformine, à 26 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg versus placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous analogue d'insuline basale, à 26 semaines, la perte de poids corporel suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg différait de façon statistiquement significative du changement avec placebo.

Il y avait une perte de poids plus importante sous liraglutide que sous placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Les abandons suite aux effets indésirables n'ont pas été rapportés.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 11% sous liraglutide et de 5% sous placebo.

La fréquence des nausées était respectivement de 22% sous liraglutide et de 3% sous placebo.

La fréquence des vomissements était respectivement de 9% sous liraglutide et de 1% sous placebo.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

8.6.2 Liraglutide + insuline plusieurs fois par jour versus placebo + insuline plusieurs fois par jour

Liraglutide + multiple daily insulin vs placebo + multiple daily insulin			
Bibliography: Lind 2015(76) MDI Liraglutide trial			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	124 (1) 24 w	Treatment difference: -1.1% (95%CI -1.5 to -0.8); p<0.001 SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1; small, specific population, short duration Imprecision: ok
Body weight change from baseline	124 (1) 24 w	Treatment difference: -3.8 kg(95%CI -4.9 to -2.8) p<0.001 SS in favour of liraglutide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1; small, specific population, short duration Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	/	NR	Not applicable
Diarrhea	124 (1) 24 w	Lira: 8% Placebo: 5% NT	Not applicable
Nausea	124 (1) 24 w	Lira: 33% Placebo: 2% NT	Not applicable
Vomiting	/	NR	Not applicable
Severe hypoglycaemia	124 (1) 24 w	No events	Not applicable

Table 81

Dans cette RCT en double aveugle, 124 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé par plusieurs injections d'insuline par jour ont été randomisés : soit liraglutide 1,8 mg (n= 64), soit placebo (n= 60), pendant 24 semaines. L'âge moyen était de 64 ans, la durée moyenne du diabète de 17 ans, l'HbA1c initiale était de 9% et l'IMC moyen était de 34 kg/m². 13% des participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les participants avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous plusieurs injections quotidiennes d'insuline, à 24 semaines, **l'HbA1c a diminué** de façon statistiquement significative suite à l'ajout de liraglutide 1,8 mg versus placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous plusieurs injections quotidiennes d'insuline, à 24 semaines, la perte de poids corporel suite à l'ajout de liraglutide 1,8mg différait de façon statistiquement significative versus placebo.

Il y avait une perte de poids plus importante sous liraglutide que sous placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Les abandons suite aux effets indésirables n'ont pas été rapportés.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 8% sous liraglutide et de 5% sous placebo.

La fréquence des nausées était respectivement de 33% sous liraglutide et de 2% sous placebo.

La fréquence des vomissements n'a pas été rapportée.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

8.7 Liraglutide: critères de jugement forts et critères habituels

8.7.1 Liraglutide 1,8mg/j + traitement AD standard versus placebo + traitement AD standard

Liraglutide 1.8mg/d + standard antidiabetic treatment versus placebo + standard antidiabetic treatment in patients with cardiovascular disease or high cardiovascular risk			
Bibliography: Marso 2016 LEADER(77)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Composite (death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction (including silent MI), nonfatal stroke) (PO)	9340 (1) median 3.8y	lira: 13.0% pla: 14.9% HR 0.87 (95%CI 0.78 to 0.97) p<0.001 for non-inferiority p=0.01 for superiority <i>'The number of patients who would need to be treated to prevent one event in 3 years was 66'</i> <i>NNT/3 years=67 (95% CI 39 to 285)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:ok Consistency:NA Directness:-1 very specific population, HbA1c and AD treatment differed between groups Imprecision: ok, but see note
Death from any cause	9340 (1) median 3.8y	lira:8.2% pla:9.6% HR: 0.85 (95% CI 0.74 to 0.97) P = 0.02 <i>'The number of patients who would need to be treated to prevent one death from any cause in 3 years is 98'</i> <i>NNT/3 years = 89 (95%CI 51 to 444)</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:ok Consistency:NA Directness:-1 very specific population, HbA1c and treatment differed between groups Imprecision: ok but upper boundary of CI includes no effect.
Death from cardiovascular causes	9340 (1) median 3.8y	lira:4.7% pla:6.0% HR: 0.78 (95% CI, 0.66 to 0.93) P = 0.007 <i>NNT/3 years = 95 (95%CI 61 to 298)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:ok Consistency:NA Directness:-1 very specific population, HbA1c and treatment differed between groups Imprecision: ok but upper boundary of CI includes no effect.
Total myocardial infarction	9340 (1) median 3.8y	lira : 6.3% pla : 7.3% HR : 0.86 (95% CI 0.73–1.00) p= 0.046 <i>NNT/3 years = 125 (95%CI 65 to ∞)*</i>	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:ok Consistency: NA Directness:-1 very specific population, HbA1c and treatment differed between groups Imprecision: ok but upper boundary of CI includes no effect.
Hospitalization for heart failure	9340 (1) median 3.8y	lira : 4.7% pla : 5.3% HR : 0.87 (95% CI 0.73–1.05)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:ok Consistency:NA

		NS	Directness:-1 very specific population, HbA1c and treatment differed between groups Imprecision: ok but upper boundary of CI includes no effect.
Microvascular events (composite of retinal and renal)	9340 (1) median 3.8y	lira : 7.6% pla : 8.9% HR : 0.84 (95% CI 0.73–0.97) p = 0.02 <i>NNT/3 years = 91 (95%CI 54 to 483)*</i>	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 definition of outcome Consistency:NA Directness:-1 very specific population, HbA1c and additional treatment differed between groups Imprecision: ok but upper boundary of CI includes no effect.
HbA1c change from baseline (PO)	9340 (1) median 3.8y	mean difference -0.40% (95%CI -0.45 to -0.34) SS in favour of liraglutide	not applied, see below
Body weight change from baseline	9340 (1) median 3.8y	mean difference -2.3 kg (95% CI 1.9 to 0.5) SS lower with liraglutide	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:ok Consistency: NA Directness:-1 additional antidiabetic treatment different between groups Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	9340 (1) median 3.8y	lira:9.5% pla:7.3% p<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 additional treatment different between groups Imprecision: ok
Diarrhea leading to discontinuation of trial	9340 (1) median 3.8y	lira:0.6% pla:0.1% p<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 additional treatment different between groups Imprecision:ok
Nausea leading to discontinuation of trial	9340 (1) median 3.8y	lira:1.6% pla:0.4% p<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 additional antidiabetic treatment different between groups Imprecision: ok
Vomiting leading to discontinuation of trial	9340 (1) median 3.8y	lira:0.7% pla<0.1% p<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 additional antidiabetic treatment different between groups Imprecision: ok
Severe hypoglycaemia	9340 (1) median 3.8y	lira:2.4% pla:3.3% p:0.02	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness:-1 additional antidiabetic treatment different between groups Imprecision: ok

Table 82

** NNT calculations by the literature group, based on hazard ratio and event rate per 100 person-years. This is an approximation, because we have insufficient data to perform a correct NNT assessment based on actual survival at any given timepoint.*

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle, 9340 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé par AD oraux et/ou insuline ont été randomisés : soit liraglutide (n= 4668), soit placebo (n= 4672), pendant une durée médiane de 3,8 ans. Ces patients avaient un risque cardiovasculaire élevé (maladie cardiovasculaire établie si 50 ans ou plus, ou \geq facteur(s) de risque CV si 60 ans et plus).

L'âge moyen était de 64 ans, la durée moyenne du diabète de 12,8 ans, l'HbA1c initiale était de 8,7% et l'IMC moyen était de 32,5 kg/m².

31% des participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde, 81% des antécédents de maladie cardiaque, et 25% avait une insuffisance rénale chronique de stade 3 ou plus. 76% des patients prenaient de la metformine de base (+/- autre(s) médicament(s) antidiabétique(s), 44% prenaient de l'insuline (+/- autre(s) médicament(s) antidiabétique(s).

Cette étude était conçue de façon à établir que le liraglutide n'augmentait pas les décès pour causes cardiovasculaires chez des patients avec un diabète de type 2, comme exigé par la FDA. Dans cette optique, tous les résultats pour les différents paramètres devaient être similaires dans les groupes de contrôle et d'intervention .

Les deux paramètres les plus importants étaient le contrôle glycémique et par conséquent l'HbA1c. Il était donc admis d'ajouter d'autres médicaments antidiabétiques jusqu'à l'atteinte de l'HbA1c cible (\leq 7% ou cible individualisée). Cette cible est malheureusement très difficile à obtenir.

- Dans le groupe liraglutide, l'HbA1C moyenne initiale était de 8,7% et a chuté jusque 7,2% à 3 mois. Après cela, l'HbA1c a lentement réaugmenté jusqu'à 7,6% à 36 mois (ces résultats sont dérivés du graphique). Dans le groupe placebo, par contre, l'HbA1c moyenne a chuté de 8,7% (taux initial) à 8% après 36 mois (résultats dérivés du graphique). A 36 mois, délai de mesure préspecifié, l'HbA1c dans le groupe liraglutide était plus bas que dans le groupe placebo (différence moyenne de -0,40% [IC 95% : -0,45 à -0,34]). Les patients dans le groupe placebo n'ont pas atteint le même niveau de contrôle glycémique que les patients dans le groupe liraglutide.

- Dans le groupe placebo, davantage de patients ont ajouté une nouvelle insuline ou un nouveau type d'insuline à leur traitement que dans le groupe liraglutide (43% groupe placebo versus 29% groupe liraglutide). On a aussi initié plus d'antidiabétiques oraux dans le groupe placebo (3% de SH en plus, 1% de plus pour toutes les autres catégories d'AD oraux).

Les résultats de cette étude sont difficiles à interpréter.

- En premier lieu, il semble raisonnable d'affirmer que le liraglutide ne cause pas d'augmentation du risque cardiovasculaire.

- En second lieu, en ce qui concerne la diminution du risque cardiovasculaire par rapport au placebo : Il n'est pas clair si le bénéfice observé dans le groupe liraglutide est attribuable au liraglutide (et à un possible effet protecteur), ou s'il est (en partie) la conséquence de l'emploi d'autres AD oraux dans le groupe placebo, qui peuvent avoir augmenté le risque cardiovasculaire, ou encore si cet effet est la conséquence du meilleur contrôle de la glycémie et du poids plus bas observé dans le groupe liraglutide.

Une fois tous ces facteurs pris en cause, il n'est pas possible d'affirmer sur base de cette étude que le liraglutide à un effet cardioprotecteur en soi.

- Il convient de noter que la population avait un très haut risque cardiovasculaire. Il n'est pas clair si ces résultats sont applicables pour une population plus large, avec un risque moins élevé. On peut poser l'hypothèse que ces effets seront moins prononcés dans une population à plus faible risque.
- Le liraglutide était ajouté à un traitement antidiabétique existant, avec de l'insuline dans 44% des cas. Nous n'avons pas assez d'informations pour déterminer quel serait le bénéfice d'ajouter le liraglutide à un agent antidiabétique spécifique. Cette étude ne peut pas nous aider à déterminer si le liraglutide est un traitement de première, deuxième ou troisième ligne.
- Le bénéfice relatif pour les risques cardiovasculaires comparé aux autres traitements ne peut pas non plus être dérivé de cette étude.

Nous avons évalué la qualité de l'évidence comme "MODERATE".

Cependant, nous voulons ajouter deux considérations :

- Nous n'avons pas diminué notre GRADE pour imprécision, parce que l'estimation est suffisamment précise, mais il faut noter que la limite supérieure est très proche du « 1 ». L'effet est donc statistiquement significatif, mais nous ne sommes pas certains de sa pertinence clinique.
- Les auteurs n'ont pas ajusté pour les multiples comparaisons. À cause du nombre important de critères de jugements secondaires, il est possible que certains résultats statistiquement significatifs soient dus au hasard. On pourrait argumenter que la qualité de preuve peut donc être diminuée et estimée comme « LOW ». Nous n'avons pas fait cette diminution, car à notre connaissance ce problème n'a pas été décrit dans la littérature GRADE. De plus, estimer l'impact du risque de biais dû au manque de prise en compte des comparaisons multiples n'est pas simple. Comme déjà indiqué dans les « Réflexions critiques », les critères de jugement secondaires sont surtout là pour supporter les conclusions concernant le critère principal et pour formuler des hypothèses. Les auteurs de l'étude LEADER nomment ces critères à juste titre « exploratoires ».

Chez des patients avec des antécédents ou avec un risque élevé de maladie cardiovasculaire et insuffisamment contrôlés sous leur traitement antidiabétique, après une durée médiane de 3,8 ans, l'ajout de liraglutide était **non-inférieur et supérieur** à l'ajout de placebo en ce qui concerne la prévention du premier évènement d'un composite de **mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal**.

66 patients devraient être traités pendant 3 ans afin de prévenir 1 premier évènement (IC 95% : 39 à 285 patients)

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients avec des antécédents ou avec un risque élevé de maladie cardiovasculaire et insuffisamment contrôlés sous leur traitement antidiabétique, après une durée médiane de 3,8 ans, l'ajout de liraglutide entraîna une **réduction de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité de toutes causes confondues**, comparé à l'ajout d'un placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients avec des antécédents ou avec un risque élevé de maladie cardiovasculaire et insuffisamment contrôlés sous leur traitement antidiabétique, après une durée médiane de 3,8 ans,

l'ajout de liraglutide entraîna une diminution à la limite de la signifiante statistique du **total des infarctus du myocarde**, comparé à l'ajout d'un placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients avec des antécédents ou avec un risque élevé de maladie cardiovasculaire et insuffisamment contrôlés sous leur traitement antidiabétique, après une durée médiane de 3,8 ans, l'ajout de liraglutide entraîna une diminution statistiquement significative des **événements microvasculaires**, comparé à l'ajout d'un placebo.

Le critère de jugement composite pour les événements microvasculaires comprenait un nombre de critères de jugements rénaux et oculaires dont certains qui ne sont pas des mesures fiables des pathologies microvasculaires.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients avec des antécédents ou avec un risque élevé de maladie cardiovasculaire et insuffisamment contrôlés sous leur traitement antidiabétique, après une durée médiane de 3,8 ans, l'ajout de liraglutide n'entraîna pas une différence statistiquement significative des **hospitalisations pour insuffisance cardiaque**, comparé à l'ajout d'un placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients avec des antécédents ou avec un risque élevé de maladie cardiovasculaire et insuffisamment contrôlés sous leur traitement antidiabétique, après une durée médiane de 3,8 ans, la modification du **poids** corporel suite à l'ajout de liraglutide différait de façon statistiquement significative de la modification suite à l'ajout du placebo.

Sous liraglutide, il y avait une perte de 2,3 kg plus importante que sous placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Il y avait 9,5% **d'abandons** suite aux effets indésirables sous liraglutide et 7,3% sous placebo. La différence était statistiquement significative.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Le taux d'abandons pour cause de **diarrhées** était respectivement de 1,6% sous liraglutide et de 0,4% sous placebo.

Le taux d'abandons pour cause de **nausées** était respectivement de 0,6% sous liraglutide et de 0,1% sous placebo.

Le taux d'abandons pour cause de **vomissements** était respectivement de 0,7% sous liraglutide et <0,1% sous placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Une **hypoglycémie** sévère est survenue chez 2,4% des patients sous liraglutide et 3,3% des patients sous placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

La pression artérielle systolique dans le groupe liraglutide était 0,6 mmHg plus basse que dans le groupe placebo. La différence était statistiquement significative.

Les pancréatites, cancers du pancréas et de la thyroïde étaient rapportés. Les différences avec le placebo n'étaient pas statistiquement significatives. Vous trouverez plus d'informations sur ces effets indésirables rares dans le chapitre suivant.

8.8 Liraglutide: autres critères de jugements des RCTs

8.8.1 Pression artérielle

Les changements de pression artérielle étaient rapportés dans chacune des 19 études éligibles pour cette synthèse méthodique. Les résultats sont repris dans les « clinical evidence profile » de ces études, dans le document complet (en Anglais).

Toutes les études ont effectué des tests statistiques. Dans 9 études, il y avait une différence statistiquement significative entre la diminution de la pression artérielle systolique sous liraglutide, versus comparateur (placebo (N=5), insuline glargine (N=2), glimépiride (N=1), sitagliptine avec intensification du glimépiride (N=1)). Les différences obtenues entre les traitements ne sont pas toujours rapportées, et sont souvent basses quand elles sont rapportées ($\leq 5,5$ mmHg).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne la diminution de la pression diastolique entre le liraglutide et un comparateur et ce dans aucune des études sauf une. Dans cette dernière, il y avait une plus forte diminution sous sitagliptine que sous liraglutide, après 26 semaines. La différence n'était pas maintenue à 52 semaines.

Le niveau de preuves est "LOW" à cause de la notification incomplète et du haut taux d'abandons dans certaines des études incluses.

8.8.2 Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injections (RSI) ont été rapportées dans 2 des 19 études éligibles. Aucune n'a effectué de tests statistiques.

Les fréquences rapportées de RSI étaient de 0% à 2% pour les patients sous liraglutide, comparé à 16% des patients sous exénatide 2x/j, et <1% des patients sous dulaglutide.

La définition de ce qui constituait une RSI n'était pas toujours donnée.

8.8.3 Effets indésirables cardiovasculaires (y compris insuffisance cardiaque)

L'étude LEADER (77) était conçue de façon à établir que le liraglutide n'augmentait pas les décès pour causes cardiovasculaires chez des patients avec un diabète de type 2, comme exigé par la FDA. Voir chapitre 8.7 pour plus de détails sur cette étude.

Les évènements cardiovasculaires n'ont pas été rapportés dans la plupart des autres études éligibles. Il n'y a pas eu de tests statistiques, et ils seraient de peu de valeur vu la courte durée des études et le peu d'évènements.

8.8.4 Pancréatite et cancer de la thyroïde

À cause du faible nombre de pancréatites et de cancers de la thyroïde, ces effets indésirables sont discutés dans le chapitre « effets indésirables rares ».

9 Lixisenatide – Résumé et conclusions

9.1 Thérapie combinée avec la metformine

9.1.1 Lixisenatide (augmentation de la dose en 1 ou 2 étapes) + metformine versus placebo + metformine

Lixisenatide (20 µg/day) one or two-step dose-increase regimen + metformin versus placebo +metformin in patients with T2DM insufficiently controlled by metformin			
Bibliography: Bolli 2014 (78) GetGoal-F1			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO) at 24 weeks 1-step	484 (1) 24 weeks	Lixisenatide 1-s: -0.9±0.10% Placebo: -0.4 ± 0.1% Difference: -0.5% (95%CI: -0.7, -0.3) p<0.0001 SS in favour of lixisenatide one-step	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 for unclear randomisation and allocation Consistency: NA Directness:ok Imprecision:ok
HbA1c change from baseline (PO) at 24 weeks 2-step	484 (1) 24 weeks	Lixisenatide 2-s: -0.8 ± 0.1% Placebo: -0.4 ± 0.1% Difference: -0.4% (95% CI: -0.6,-0.2) p<0.0001 SS in favour of lixisenatide two-step	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 for unclear randomisation and allocation Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Body weight change from baseline 1 step	484 (1) 24 weeks	Lixisenatide 1-S: -2.6 ± 0.4 kg Placebo: -1.6 ± 0.4 kg Difference: -1.0kg (95% CI: not shown) p < 0.01 SS in favour of lixisenatide one-step	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 for unclear randomisation and allocation Consistency: N/A Directness: ok Imprecision: -1, no 95% CI
Body weight change from baseline 2-step	484 (1) 24 weeks	Lixisenatide 2-s: -2.7 ± 0.4 kg Placebo: -1.6 ± 0.4 kg Difference: -1.1kg (95%CI not shown) p < 0.01 SS in favour of lixisenatide two-step	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: N/A Directness: ok Imprecision: -1, no 95% CI

Adverse events leading to withdrawal	484 (1) 76 weeks	Lixi 1-step: 8.7% Lixi 2-step: 11.8% Placebo: 5.6%	NA
Diarrhea	484 (1) 76 weeks	Lixi 1-step: 9.9 % Lixi 2-step: 14.9% Placebo: 13.1%	NA
Nausea	484 (1) 76 weeks	Lixi 1-step: 29.2% Lixi 2-step: 38.5% Placebo: 8.1%	NA
Vomiting	484 (1) 76 weeks	Lixi 1-step: 13.0% Lixi2-step: 18.0% Placebo: 0.6%	NA
Severe hypoglycaemia	484 (1) 76 weeks	Lixi 1-step: 0 Lixi 2-step: 0 Placebo: 0	NA

Table 83

Dans cette RCT de phase III en double aveugle, 484 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine ($\geq 1500\text{mg/j}$), ont été randomisés : soit lixisénatide avec augmentation de la dose en 1 étape (n=161), soit lixisénatide (augmentation de la dose en deux étapes) (n= 161), soit placebo (n=160), pendant 24 semaines, suivi d'une extension de la période en double aveugle jusqu'à 76 semaines (pour les critères de sécurité uniquement). L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète de 6 ans, l'HbA1c initiale était de 8,03% et l'IMC moyen était de 32,5 kg/m². Il n'était pas précisé combien de participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 24 semaines, l'ajout de lixisénatide (augmentation de la dose en une étape) entraîna une **diminution** statistiquement significative de l'**HbA1c** comparé au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 24 semaines, l'ajout de lixisénatide (augmentation de la dose en **deux** étapes) entraîna une **diminution** statistiquement significative de l'**HbA1c** comparé au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine, à 24 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec lixisénatide, versus placebo.

Il y avait **une perte de poids plus importante avec le lixisénatide** qu'avec le placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 8,7% d'abandons suite aux effets indésirables sous lixisénatide (augmentation en 1 étape), 11,8% sous lixisénatide (augmentation en 2 étapes) et 5,6% sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 9,9% sous lixisénatide (augmentation en 1 étape), 14,9% sous lixisénatide (augmentation en 2 étapes) et 13,1% sous placebo.

La fréquence des nausées était respectivement de 29,2% sous lixisénatide (augmentation en 1 étape), 28,5% sous lixisénatide (augmentation en 2 étapes) et 8,1% sous placebo.

La fréquence des vomissements était respectivement de 13,0% sous lixisénatide (augmentation en 1 étape), 18,0% sous lixisénatide (augmentation en 2 étapes) et 0,6% sous placebo.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

9.1.2 Lixisénatide (le matin ou le soir) + metformine versus placebo + metformine

Lixisenatide 20 µg/d (morning / evening injection) + metformin versus placebo + metformin in patients with T2DM inadequately controlled on metformin alone			
Bibliography: Ahren 2013 (79) GetGoal-M			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO) Morning injection	425 for this comparison (1) 24 weeks	Lixisenatide: - 0.9% (± 0.07) Placebo: -0.4% (± 0.08) LS mean difference: -0.5 ±0.09 (95% CI: -0.66 to -0.31) p<0.0001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1, unclear allocation, randomization and blinding Consistency: N/A Directness: ok Imprecision: ok
HbA1c change from baseline (PO) Evening injection	425 (1) 24 weeks	Lixisenatide: -0.8% ±0.07 Placebo: -0.4% ±0.8 LS mean difference: -0.4% ±0.09 (95% CI: -0.54 tot -0.19) p<0.0001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1, unclear allocation, randomization and blinding Consistency: N/A Directness: ok Imprecision: ok
Body weight change from baseline Morning injection	425 (1) 24 weeks	Lixisenatide: -2.0 kg ±0.23 Placebo: -1.6 ±0.27 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:- 1 (see above) Consistency: n/a Directness: ok Imprecision: -1, no 95% CI, unable to assess
Body weight change from baseline Evening injection	425 (1) 24 weeks	Lixisenatide: -1.6 kg ± 0.24 Placebo: -1.6 ±0.27 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:- 1 (see above) Consistency: n/a Directness: ok Imprecision: -1, no 95% CI, unable to assess
Adverse events leading to withdrawal	680 (1) At least 76 weeks	Lixi morning: 7.1% Lixi evening: 5.5% Placebo (combined): 1.2% No statistical analysis	NA
Diarrhea	680 (1) At least 76 weeks	Lixi morning: 10.6% Lixi evening: 10.6% Placebo (combined): 8.8% No statistical analysis	NA
Nausea	680 (1) At least 76 weeks	Lixi morning: 22.7% Lixi evening: 21.2% Placebo (combined): 7.6% No statistical analysis	NA
Vomiting	680	Lixi morning: 9.4%	NA

	(1) At least 76 weeks	Lixi evening: 13.3% Placebo (combined): 2.9%	
		No statistical analysis	
Severe hypoglycaemia	680 (1) At least 76 weeks	Lixi morning: 0 Lixi evening: 0 Placebo (combined): 0	NA

Table 84

Dans cette RCT à 4 bras, en double aveugle, 680 patients, dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous metformine (≥ 1500 mg/j) ont été randomisés sous lixisénatide 20 μ g/j (injection le matin ou le soir) (n= 510) ou placebo (n= 85) pendant 24 semaines, suivi d'une extension de la période en double aveugle jusqu'au minimum 76 semaines (critères de sécurité uniquement). L'âge moyen était de 54 ans, la durée moyenne du diabète de 6,1 ans, l'HbA1c initiale était de 8,1% et l'IMC moyen était de 32,9 kg/m². Il n'était pas précisé combien de participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine (min 1,5 g/j), à 24 semaines, l'ajout de lixisénatide (injection le matin) entraîna une **diminution** statistiquement significative de l'**HbA1c** versus placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine (min 1,5g/j), à 24 semaines, l'ajout de lixisénatide (injection le soir) entraîna une **diminution** statistiquement significative de l'**HbA1c** versus placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine (min 1,5 g/j), à 24 semaines, il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative entre les modifications de poids sous lixisénatide (injection le matin) et sous placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine (min 1,5 g/j), à 24 semaines, il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative entre les modifications de poids sous lixisénatide (injection le soir) et sous placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 7,7% d'abandons suite aux effets indésirables sous lixisénatide (injection le matin), 5,5% sous lixisénatide (injection le soir) et 1,2% sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 10,6% sous lixisénatide (injection le matin), 10,6% sous lixisénatide (injection le soir) et 8,8% sous placebo.

La fréquence des nausées était respectivement de 22,7% sous lixisénatide (injection le matin), 21,2% sous lixisénatide (injection le soir) et 7,6% sous placebo.

La fréquence des vomissements était respectivement de 9,4% sous lixisénatide (injection le matin), 13,3% sous lixisénatide (injection le soir) et 2,9% sous placebo.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

9.1.3 Lixisénatide + metformine versus exénatide 2x/d + metformine

Voir chapitre 6.2.3

9.1.4 Lixisénatide + metformine versus liraglutide + metformine

Voir chapitre 8.2.4

9.2 Thérapie combinée avec la pioglitazone

9.2.1 Lixisénatide + pioglitazone versus placebo + pioglitazone

Lixisenatide + pioglitazone (+ eventually metformin) vs placebo+ pioglitazone (+ eventually metformin) in patients with inadequately controlled TIIDM			
Bibliography: Pinget 2013(80) GetGoal-P			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	484 (1) 24 weeks	Lixisenatide: - 1.16% Placebo: -0.32% Difference: -0.56% (95% CI: -0.73 to -0.39) p < 0.0001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: n/a Directness: -1, pioglitazone is not a first choice in Belgium, also population with and without metformin Imprecision: ok
		SS in favour of lixisenatide	
Body weight change from baseline	484 (1) 24 weeks	Lixisenatide: -0.2 kg Placebo: +0.2kg Difference: -0.41 (95% CI: -1.03 to 0.20) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: n/a Directness: -1, pioglitazone is not a first choice in Belgium, also population with and without metformin Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	484 (1) ≥76 weeks	Lixi: 6.5% (n = 21) Placebo: 5% (n= 8)	NA
Diarrhea	484 (1) ≥76 weeks	Lixi: 7.1% (n=76) Placebo: 10.6% (n = 17)	NA
Nausea	484 (1) ≥76 weeks	Lixi: 235.5% (n = 76) Placebo: 10.6% (n = 17)	NA
Vomiting	484 (1) ≥76 weeks	Lixi: 6.8% (n = 22) Placebo: 3.7% (n = 6)	NA
Severe hypoglycaemia	484 (1) ≥76 weeks	Lixi: 0 Placebo: 0	NA

Table 85

Dans cette RCT en double aveugle, 484 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous pioglitazone (avec ou sans metformine), ont été randomisés : soit lixisénatide (20 µg/j,

n = 323), soit placebo (n= 161), pendant 24 semaines, suivi d'une extension de la période en double aveugle jusqu'à 76 semaines.

L'âge moyen était de 55,6 ans, la durée moyenne du diabète de 8,1 ans, l'HbA1c initiale était de 8,1% et l'IMC moyen était de 34 kg/m². Il n'était pas précisé combien de participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Aussi bien les patients qui prenaient de la metformine (81%) que ceux qui n'en prenaient pas étaient inclus, ce qui complique l'interprétation des résultats. Sur base de ces résultats, il est donc difficile de tirer une conclusion sur la combinaison d'un AR GLP-1 avec un médicament antidiabétique oral spécifique sur base de ces résultats. Cependant, une analyse de sous-groupe (avec ou sans metformine) a été effectuée pour les critères de jugement de l'HbA1c ainsi que pour le poids. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous pioglitazone (avec ou sans metformine), à 24 semaines, l'ajout de lixisénatide entraîna une **diminution** statistiquement significative de **l'HbA1c** versus placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous pioglitazone (avec ou sans metformine), à 24 semaines, il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative entre les modifications de poids sous lixisénatide et sous placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 6,5% d'abandons suite aux effets indésirables sous lixisénatide, et 5% sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 7,1% sous lixisénatide et de 10,6% sous placebo. La fréquence des nausées était respectivement de 23,5% sous lixisénatide et de 10,6% sous placebo. La fréquence des vomissements était respectivement de 6,8% sous lixisénatide et 3,7% sous placebo.

GRADE: not applicable

Il n'y avait pas de cas d'hypoglycémie sévère.

GRADE: not applicable

9.3 Thérapie combinée avec un SH, avec ou sans metformine

9.3.1 Lixisénatide + SU +/- MET versus placebo + SU +/- MET

Lixisenatide once daily vs placebo in patients inadequately stabilized on sulfonylureas (\pm metformin)			
Bibliography: Rosenstock 2014 (81) GetGoal_S			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	859 (1) 24 weeks	Lixisenatide: -0.85% Placebo: -0.10% LS mean difference: -0.74% (95 CI: -0.867 to -0.621) p<0.0001 SS in favour of lixisenatide	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ LOW Study quality: 1, unclear randomization, allocation concealment and blinding Consistency: N/A Directness: -1, patients with and without metformin, no subanalysis Imprecision: ok
Body weight change from baseline	859 (1) 24 weeks	Lixisenatide: -1.76 kg \pm 0.20 Placebo: -0.93 kg \pm 0.23 LS mean change difference: -0.84 kg (95% CI: -1.250 to -0.421) p<0.0001 SS in favour of lixisenatide	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ LOW Study quality: 1, unclear randomization, allocation concealment and blinding Consistency: N/A Directness: -1, patients with and without metformin, no subanalysis Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	859 (1) 76 weeks	Lixi: 9.8% (n = 56) Placebo: 4.9% (n = 14)	Not applicable
Diarrhea	859 (1) 76 weeks	Lixi: 8.9% (n = 51) Placebo: 6.7% (n = 19)	Not applicable
Nausea	859 (1) 76 weeks	Lixi: 25.3% (n=145) Placebo:7.0% (n=20)	Not applicable
Vomiting	859 (1) 76 weeks	Lixi: 8.7% (n=50) Placebo:3.5% (n=10)	Not applicable
Severe hypoglycaemia	859 (1) 76 weeks	Lixi: 0.2% (n=1) Placebo:0	Not applicable

Table 86

Dans cette RCT en double aveugle, 859 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous sulfamidés hypoglycémiant, avec ou sans metformine, ont été randomisés : soit lixisénatide 20 μ g/j (n= 573) , soit placebo (n=286) , pendant 24 semaines suivi d'une extension de la période en double aveugle jusqu'à 76 semaines. L'âge moyen était de 57,4 ans, la durée moyenne du

diabète de 9,45 ans, l'HbA1c initiale était de 8,25% et l'IMC moyen était de 30,25 kg/m². Un infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'étude constituait un critère d'exclusion. Les patients sous metformine avec une insuffisance rénale étaient exclus également.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le fait que les patients avec et sans metformine dans leur traitement de base ont été analysés ensemble. Il n'y avait pas d'analyse de sous-groupe. La plupart des patients prenaient de la metformine et un sulfamidé hypoglycémiant (85%).

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous SH +/- metformine, à 24 semaines, l'ajout de lixisénatide entraîna une **diminution** statistiquement significative de **l'HbA1c** versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous SH +/- metformine, à 24 semaines, il y avait une **différence** statistiquement significative dans les changements de poids suite à l'ajout de lixisénatide, versus placebo. Il y avait une perte de poids plus importante avec le lixisénatide.

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 9,8% d'abandons suite aux effets indésirables sous lixisénatide et 4,9% sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 8,9% sous lixisénatide et de 6,7% sous placebo. La fréquence des nausées était respectivement de 25,3% sous lixisénatide et de 7,0% sous placebo. La fréquence des vomissements était respectivement 8,7% sous lixisénatide et 3,5% sous placebo.

GRADE: not applicable

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 1 des patients sous lixisénatide et 0 patient sous placebo.

GRADE: not applicable

9.4 Thérapie combinée avec une insuline basale + / - AD oraux

9.4.1 Lixisenatide + insuline basale +/- metformine versus placebo + insuline basale +/- metformine

Lixisenatide + basal insulin therapy (\pm metformin) vs placebo + basal insulin therapy (\pm metformin) in T2DM			
Bibliography: Riddle 2013(82) Getgoal-L			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	495 (1) 24 weeks	Lixisenatide: $-0.4\% \pm 0.1$ Placebo: $-0.7\% \pm 0.1$ LS mean change difference: -0.4% (95% CI: -0.6 to -0.2) p = 0.0002 SS in favour of lixisenatide	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ MODERATE Study quality: ok Consistency: N/A Directness: -1, participants with and without metformin use pooled together Imprecision: ok
Body weight change from baseline	495 (1) 24 weeks	Lixisenatide: -1.8 kg Placebo: -0.5 kg LS mean change difference: -1.3 kg (95% CI: -1.8 to -0.7) p<0.0001 SS in favour of lixisenatide	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ MODERATE Study quality: ok Consistency: N/A Directness: -1, participants with and without metformin use pooled together Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	495 (1) 24 weeks	Lixisenatide: 7.6% (n=25) Placebo: 4.8% (n=8)	Not applicable
Diarrhea	495 (1) 24 weeks	Lixisenatide: 7.3% (n=24) Placebo: 5.4% (n=9)	Not applicable
Nausea	495 (1) 24 weeks	Lixisenatide: 26.2% (n=86) Placebo: 8.4% (n=14)	Not applicable
Vomiting	495 (1) 24 weeks	Lixi: 8.2% (n=27) Placebo: 0.6% (n=1)	Not applicable
Severe hypoglycaemia	495 (1) 24 weeks	Lixisenatide: 1.2% (n=4) Placebo: 0	Not applicable

Table 87

Dans cette RCT de phase III en double aveugle, 495 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous insuline basale ± metformine, ont été randomisés : soit lixisénatide 20µg/j (n= 328), soit placebo (n= 167) , pendant 24 semaines. L'âge moyen était de 57 ans, la durée moyenne du diabète de 12,5 ans, l'HbA1c initiale était de 8,4% et l'IMC moyen était de 32,1 kg/m². Il n'était pas précisé combien de participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le fait que les patients avec et sans metformine dans leur traitement de base ont été analysés ensemble. Sur base de ces résultats, il est difficile de tirer une conclusion sur la combinaison d'un AR GLP-1 avec un médicament antidiabétique oral spécifique.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline basale ± metformine, à 24 semaines, l'ajout de lixisénatide entraîna une **diminution** statistiquement significative de l'**HbA1c** versus placebo.
GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous insuline basale ± metformine, à 24 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les changements de poids corporel avec le lixisénatide versus placebo. Il y avait une perte de poids plus importante avec le lixisénatide qu'avec le placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 7,6% d'abandons suite aux effets indésirables sous lixisénatide et 4,8% sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 7,3% sous lixisénatide et de 5,4% sous placebo. La fréquence des nausées était respectivement de 26,2% sous lixisénatide et de 8,4% sous placebo. La fréquence des vomissements était respectivement de 8,2% sous lixisénatide et 0,6% sous placebo.

GRADE: not applicable

Il y avait 4 cas d'hypoglycémie sévère.

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 1,2% des patients sous lixisénatide et 0% des patients sous placebo.

GRADE: not applicable

9.4.2 Lixisenatide + insuline glargine + AD oraux versus placebo + insuline glargine + AD oraux

Lixisenatide + Oral therapy (SU, glinide, thiazolidine or a combination)+ insulin glargine vs Placebo + oral therapy (SU, glinide, thiazolidine or a combination)+ insulin glargine			
Bibliography: Riddle 2013(83) GetGoal-Duo1			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	446 (1)	Lixisenatide: -0.74% Placebo:-0.4%	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: n/a Directness: -1, "oral therapy" grouped together Imprecision: ok
	24 weeks	LS mean difference: -0.32% 95%CI: -0.46 to -0.17 p<0.0001 SS in favour of lixisenatide	
Body weight change from baseline	446 (1)	Lixisenatide: -0.3 kg Placebo: +1.2kg	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: n/a Directness: -1, "oral therapy" grouped together Imprecision: ok
	24 weeks	Difference: -0.9 kg p = 0.0012 SS in favour of lixisenatide	
Adverse events leading to withdrawal	446 (1) 24 weeks	Lixisenatide: 4% (n = 9) Placebo: 0	Not applicable
Diarrhea	446 (1) 24 weeks	Lixisenatide: 6.7% (n = 15) Placebo: 3.1% (n = 7)	Not applicable
Nausea	446 (1) 24 weeks	Lixisenatide: 27.4 % (n = 61) Placebo: 4.9% (n = 11)	Not applicable
Vomiting	446 (1) 24 weeks	Lixisenatide: 9.4% (n = 21) Placebo: 1.3% (n = 3)	Not applicable
Severe hypoglycaemia	446 (1) 24 weeks	Lixisenatide: (0,4%) n = 1 Placebo: 0	Not applicable

Table 88

Dans cette RCT en double aveugle, 446 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous thérapie orale et insuline glargine, ont été randomisés : soit lixisénatide 20µg/j (n=223) , soit placebo (n=223), pendant 24 semaines. L'âge moyen était de 56 ans, la durée moyenne du diabète de 9,2 ans, l'HbA1c initiale était de 7,6% et l'IMC moyen était de 31,8 kg/m².

Il n'était pas précisé combien de participants avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Les patients avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

L'interprétation des résultats est limitée par l'inclusion de patients dont le traitement antidiabétique oral de base n'était pas spécifié. Il est difficile de tirer une conclusion sur la combinaison d'un AR GLP-1 avec un médicament antidiabétique oral spécifique sur base de ces résultats.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous thérapie orale et insuline glargine, à 24 semaines, l'ajout de lixisénatide entraîna une **diminution** statistiquement significative de **l'HbA1c** versus placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous thérapie orale et insuline glargine, à 24 semaines, il y avait une **différence** statistiquement significative dans les modifications de poids corporel avec le lixisénatide, versus placebo. Il y avait une perte de poids avec le lixisénatide versus placebo (où il y avait une prise de poids).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 4% d'abandons suite aux effets indésirables sous lixisénatide et 0% sous placebo.

GRADE: not applicable

La fréquence des diarrhées était respectivement de 6,7% sous lixisénatide et de 3,1% sous placebo. La fréquence des nausées était respectivement de 27,4% sous lixisénatide et de 4,9% sous placebo. La fréquence des vomissements était respectivement de 9,4% sous lixisénatide et de 1,3% sous placebo.

GRADE: not applicable

Une hypoglycémie sévère est survenue chez 0,4% des patients sous lixisénatide et 0% des patients sous placebo.

GRADE: not applicable

9.4.3 Lixisenatide + insuline glargine +/- MET versus insuline glulisine + insuline glargine +/- MET

Lixisenatide once daily+ insulin glargine +metformin vs insulin glulisine once daily + insulin glargine +metformin			
Bibliography: Rosenstock 2016(84) GetGoal-Duo 2			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	596 (1) 26 weeks	Lixisenatide: -0.6 % ±0.1 Insulin glusine once daily: -0.6 ±0.1 LS mean difference: -0.1 (95% CI: -0.17, 0.06) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, open label Consistency: n/a Directness: -1, unclear if inadequate control on OAD Imprecision: ok
Body weight change from baseline	596 (1) 26 weeks	Lixisenatide: -0.6 ± 0.3 kg Insulin glusine once daily: 1.0±0.3kg LS mean difference: -1.7 (95% CI: -2.26, -1.06) SS in favour of lixisenatide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, open label Consistency: n/a Directness: -1, unclear if inadequate control on OAD Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	596 (1) 26 weeks	Lixisenatide: 5.0% (n = 15) Insulin glulisine 1x/d: 0.7% (n = 2)	Not applicable
Diarrhea	596 (1) 26 weeks	Lixisenatide:6.7% (n = 20) Insulin glulisine 1x/d: 3.3% (n = 10)	Not applicable
Nausea	596 (1) 26 weeks	Lixisenatide:25.2% (n = 70) Insulin glulisine 1x/d: 1.7% (n = 5)	Not applicable
Vomiting	596 (1) 26 weeks	Lixisenatide:8.7% (n = 26) Insulin glulisine 1x/d:1.7% (n = 5)	Not applicable
Severe hypoglycaemia	596 (1) 26 weeks	Lixisenatide: 0 Insulin glulisine 1x/d: 0.7% (n = 2)	Not applicable

Table 89

Lixisenatide once daily+ insulin glargine +metformin vs insulin glulisine thrice daily + insulin glargine + metformin			
Bibliography: Rosenstock 2016(84) GetGoal-Duo 2			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
HbA1c change from baseline (PO)	596 (1) 26 weeks	Lixisenatide: -0.6 % ±0.1 Insulin glulisine 3x/d: -0.8% ±0.1 LS mean difference: 0.2 (95% CI: 0.10,0.33) SS In favour of insulin glulisine 3x/d	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, open label Consistency: n/a Directness: -1, unclear if inadequate control on OAD Imprecision: ok
Body weight change from baseline	596 (1) 26 weeks	Lixisenatide: -0.6 ± 0.3 kg Insulin glulisine thrice daily: 1.4±0.3kg LS mean difference: -2.0 (95% CI: -2.59, -1.40) SS in favour of lixisenatide	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1, open label Consistency: n/a Directness: -1, unclear if inadequate control on OAD Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	596 (1) 26 weeks	Lixisenatide: 5.0% (n = 15) Insulin glulisine 3x/d: 1.0% (n = 3)	Not applicable
Diarrhea	596 (1) 26 weeks	Lixisenatide:6.7% (n = 20) Insulin glulisine 3x/d: 1.4% (n = 4)	Not applicable
Nausea	596 (1) 26 weeks	Lixisenatide:25.2% (n = 70) Insulin glulisine 3x/d: 1.0% (n = 3)	Not applicable
Vomiting	596 (1) 26 weeks	Lixisenatide: 8.7% (n = 26) Insulin glulisine 3x/d: 2.0% (n = 6)	Not applicable
Severe hypoglycaemia	596 (1) 26 weeks	Lixisenatide: 0 Insulin glulisine 3x/d: 52.4% (n = 154)	Not applicable

Dans cette RCT en ouvert, 894 patients dont le diabète de type 2 était insuffisamment contrôlé sous thérapie orale ont été stabilisés sous insuline glargine jusqu'à obtenir une HbA1c de $\geq 7\%$ et $\leq 9\%$, avant d'arrêter tous les AD oraux excepté la metformine. Ils ont ensuite été randomisés et reçu soit de l'insuline glulisine 1x/j (n= 298), soit de l'insuline glulisine 3x/j (n= 298), soit lixisénatide (dose, n= 298) pendant 26 semaines.

L'âge moyen était de 59,8 ans, la durée moyenne du diabète de 12,2 ans, l'HbA1c initiale était de 8,5% et l'IMC moyen était de 32,2 kg/m². Le nombre de participants avec des antécédents d'infarctus du myocarde n'était pas précisé. Les participants avec une insuffisance rénale légère étaient admis dans cette étude, mais il n'est pas précisé combien de ces patients étaient inclus.

Notre confiance dans l'estimation des différences intergroupes se trouve limitée par le manque de renseignements sur le traitement préalable des participants, s'ils étaient insuffisamment contrôlés sous ces traitements et le fait que l'étude était en ouvert.

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et insuline glargine, à 26 semaines, l'ajout de lixisénatide n'entraîna pas de diminution statistiquement significative de l'HbA1c versus ajout d'insuline glulisine **1x/j**.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et insuline glargine, à 26 semaines, l'ajout d'insuline glulisine **3x/j** entraîna une diminution statistiquement significative de l'HbA1c versus ajout de lixisénatide. **(plus de diminution de l'HbA1c avec l'insuline glulisine)**

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et insuline glargine, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids avec le lixisénatide, versus insuline glulisine **1x/j**.

Il y avait une perte de poids dans le groupe sous lixisénatide versus groupe sous insuline glulisine (où il y avait une prise de poids).

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients insuffisamment contrôlés sous metformine et insuline glargine, à 26 semaines, il y avait une différence statistiquement significative dans les modifications de poids avec lixisénatide, versus insuline glulisine **3x/j**.

Il y avait une perte de poids dans le groupe sous lixisénatide versus groupe sous insuline glulisine (où il y avait une prise de poids).

GRADE: LOW quality of evidence

Les effets indésirables ont été rapportés, mais aucun test statistique n'a été effectué ou rapporté. Il n'est donc pas possible d'appliquer le système GRADE.

Il y avait 5% d'abandons suite aux effets indésirables sous liraglutide, 0,7% sous insuline glulisine 1x/j et 13% sous insuline glulisine 3x/j.

GRADE: not applicable

La fréquence des **diarrhées** était respectivement de 6,7% sous lixisénatide, de 3,3% sous insuline glulisine 1x/j et de 1,4% sous insuline glulisine 3x/j.

La fréquence des **nausées** était respectivement de 25,2% sous lixisénatide, de 1,7% sous insuline glulisine 1x/j et de 1,0% sous insuline glulisine 3x/j.

La fréquence des **vomissements** était respectivement de 8,7% sous lixisénatide, de 1,7% sous insuline glulisine 1x/j et de 2,0% sous insuline glulisine 3x/j.

GRADE: not applicable

Il y avait deux cas d'hypoglycémie sévère, tous deux dans le groupe insuline glulisine 1x/j. Il n'y avait pas de cas pour le lixisénatide ou l'insuline glulisine 3x/j.

GRADE: not applicable

9.5 Lixisénaide: critères de jugement forts et critères habituels

Lixisenatide 20µg/d + standard antidiabetic treatment versus placebo + standard antidiabetic treatment in patients with a recent myocardial infarction			
Bibliography: Pfeffer 2015(85) ELIXA			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Composite (death from cardiovascular causes, nonfatal MI, non-fatal stroke, hospitalization for unstable angina) (PO)	6068 (1) median 25 months	lixi: 13.4% pla:13.2% HR:1.02 (95%CI 0.89-1.17) lixisenatide is non-inferior to placebo (P<0.001)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 very specific population, no information on added antidiabetic treatment other than lixi or placebo Imprecision: ok
Death from any cause	6068 (1) median 25 months	lixi:7.0% pla:7.4% HR: 0.94 (95% CI 0.78–1.13) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 very specific population, no information added on antidiabetic treatment other than lixi or placebo Imprecision: ok
Death from cardiovascular causes	6068 (1) median 25 months	lixi:5.1% pla:5.2% HR: 0.98 (95% CI 0.78–1.22) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 very specific population, no information on antidiabetic treatment other than lixi or placebo Imprecision: -1 lower boundry of CI includes appreciable benefit, upper boundry includes appreciable harm
Myocardial infarction	6068 (1) median 25 months	lixi:8.9% pla:8.6% HR: 1.03 (95% CI 0.87–1.22) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 very specific population, no information on antidiabetic treatment other than lixi or placebo Imprecision: -1 lower boundry of CI includes appreciable benefit, upper boundry includes appreciable harm
Hospitalization for heart failure	6068 (1) median 25 months	lixi:4.0% pla:4.2% HR: 0.96 (95% CI 0.75 to 1.23) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 very specific population, no information on antidiabetic treatment other than lixi or placebo Imprecision: -1 lower boundry of

			CI includes appreciable benefit, upper boundry includes appreciable harm
HbA1c change from baseline (PO)	6068 (1) median 25 months	MD across all visits -0.27% (95%CI -0.31 to -0.22) P<0.001 SS in favour of lixisenatide	GRADE not applied. See note
Body weight change from baseline	6068 (1) median 25 months	'average between-group difference across all visits ' -0.7 kg (95% CI, -0.9 to -0.5) P<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 very specific population, no information on antidiabetic treatment other than lixi or placebo Imprecision: ok
Adverse events leading to withdrawal	6068 (1) median 25 months	lixi:11.4% pla:7.2% p<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 very specific population, no information on antidiabetic treatment other than lixi or placebo Imprecision: unable to assess
Gastro-intestinal events leading to discontinuation of trial	6068 (1) median 25 months	lixi:4.9% pla:1.2% p<0.001	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 very specific population, no information on antidiabetic treatment other than lixi or placebo Imprecision: unable to assess
Severe hypoglycaemia	6068 (1) median 25 months	lixi:n= 14 pla:n=24 'numerically less frequent with lixisenatide'	unable to assess

Table 90

Dans cette RCT de non-infériorité en double aveugle 6068 patient avec un incident coronaire aigu récent et un diabète de type 2 ont été inclus. Ils ont été randomisés : soit lixisénatide 20µg/j(n = 3034), soit placebo (n=3034), et ce pendant 25 mois.

L'âge moyen était de 60 ans, la durée moyenne du diabète de 9,3 ans, l'HbA1c initiale était 7,7% et l'IMC moyen était de 30,2 kg/m². Pour 83% des patients, l'incident en question était un infarctus du myocarde, pour 17% il s'agissait d'angor instable.

66% des patients prenaient de la metformine comme traitement de base (+/- autres AD oraux), 39% prenaient de l'insuline (+/- autres AD oraux).

Cette étude était conçue de façon à établir que le lixisénatide n'augmentait pas les décès pour causes cardiovasculaires chez des patients avec un diabète de type 2, comme exigé par la FDA. Dans cette optique, tous les résultats pour les paramètres devaient être similaires entre les groupes de contrôle et d'intervention. Les deux paramètres les plus importants étaient le contrôle glycémique et par conséquent l'HbA1c. L'ajout d'autres médicaments antidiabétiques était autorisé jusqu'à l'obtention

de l'HbA1c cible. Cette cible n'est cependant pas précisée par les auteurs (la définition qu'ils donnent est « d'après la pratique locale »).

Après 12 semaines, et en faisant une moyenne des différences entre toutes les visites, **l'HbA1c** avait **diminué plus sous lixisénatide que sous placebo** (Diff. Moyenne : -0,27% (95% CI -0,31 to -0,22). Vingt-quatre mois avant la fin de l'étude, cette différence n'était plus statistiquement significative (données interprétées sur base du graphique)
Il n'y a pas d'informations sur les traitements antidiabétiques supplémentaires qui ont été initiés pendant l'étude.

Pour interpréter cette étude, il est nécessaire de prendre en compte les remarques suivantes (voir aussi le chapitre liraglutide et l'étude LEADER) :

- Les patients ne devaient pas être insuffisamment contrôlés afin d'être éligibles pour cette étude. L'HbA1C est donc plus basse que dans la plupart des autres études dans cette synthèse de la littérature.
- Le lixisénatide a été ajouté à un traitement antidiabétique existant (insuline pour 39% des patients). Nous n'avons pas assez d'informations pour tirer une conclusion sur l'effet qu'aurait l'ajout du lixisénatide à un traitement spécifique. Cette étude ne nous permet pas de placer le lixisénatide en première, seconde ou troisième ligne de traitement.
- Nous ne pouvons pas non plus tirer de conclusion sur les bénéfices ou dommages relatifs du lixisénatide pour le risque cardiovasculaire comparé à une autre molécule sur base de cette étude.

Chez des patients avec un diabète de type 2 et un incident coronaire aigu récent, après une durée médiane de 25 mois, l'ajout de lixisénatide au traitement existant était non-inférieure à l'ajout d'un placebo en ce qui concerne la prévention du premier évènement d'un composite de **mort cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal et hospitalisation pour angor instable**.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients avec un diabète de type 2 et un incident coronaire aigu récent, après une durée médiane de 25 mois, il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative suite à l'ajout de lixisénatide au traitement existant en ce qui concerne les **décès pour causes cardiovasculaires** ou **décès toutes causes** confondues, versus ajout d'un placebo.

GRADE: LOW (cardiovascular causes) and MODERATE (any cause) quality of evidence

Chez des patients avec un diabète de type 2 et un incident coronaire aigu récent, après une durée médiane de 25 mois, il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative suite à l'ajout de lixisénatide au traitement existant en ce qui concerne les **infarctus du myocarde**, versus ajout d'un placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients avec un diabète de type 2 et un incident coronaire aigu récent, après une durée médiane de 25 mois, il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative suite à l'ajout de lixisénatide au traitement existant en ce qui concerne **les hospitalisations pour angine de poitrine instable**, versus ajout d'un placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients avec un diabète de type 2 et un incident coronaire aigu récent, suivis sur une durée médiane de 25 mois, il y avait une **différence** statistiquement significative suite à l'ajout de lixisénatide en ce qui concerne les **modifications de poids**, versus ajout d'un placebo (moyenne des différences intergroupes sur toutes les visites -0.7 kg; 95% CI, -0.9 to -0.5).

GRADE: not applied

Il y avait 11,4% **d'abandons** suite aux effets indésirables sous lixisénatide et 7,2% sous placebo. La différence était statistiquement significative.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les fréquences d'abandons suite aux **effets gastro-intestinaux** étaient de 4,9% sous lixisénatide et 1,2% sous placebo. La différence était statistiquement significative.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Il y a eu des hypoglycémies sévères chez 14 patients sous lixisénatide et chez 24 patients sous placebo.

GRADE: not applicable

La **pression artérielle systolique** était 0,8mmHg plus basse dans le groupe lixisénatide que dans le groupe placebo (calculée sur toutes les visites). La différence était statistiquement significative.

Les pancréatites, cancers du pancréas et de la thyroïde étaient rapportés. Les différences avec le placebo n'étaient pas statistiquement significatives. Vous trouverez plus d'informations sur ces effets indésirables rares dans le chapitre suivant.

9.6 Lixisenatide: autres critères de jugements des RCTs

9.6.1 Changements de la pression artérielle.

Les changements de pression artérielle étaient rapportés dans une seule des 8 études incluses pour cette synthèse et dont l'HbA1c était le critère de jugement principal. Une étude avec un critère cardiovasculaire composite comme critère principal a également rapporté les changements de pression artérielle.

Ces deux RCTs ont effectué des tests statistiques pour ce critère.

Nauck 2016(69) n'a pas trouvé de différence statistiquement significative pour la pression artérielle à 24 semaines entre le liraglutide et le lixisénatide (ajoutés à la metformine).

Pfeffer 2015(85) (ELIXA) a constaté une différence calculée sur l'ensemble des visites de -0.8 mm Hg (95% CI, -1.3 to -0.3) en faveur du lixisénatide, versus placebo. Cependant, après 24 mois les intervalles de confiance se chevauchent.

Le niveau de preuve pour le lixisénatide versus liraglutide est « LOW » à « VERY LOW » à cause du manque de notification, des très larges IC et le fait qu'une des études était en ouvert.

9.6.2 Réactions au site d'injection

Les réactions au site d'injections (RSI) ont été rapportées dans 4 des 9 études éligibles.

Aucune étude n'a effectué de tests statistiques, nous ne pouvons donc les évaluer avec GRADE.

La définition de ce qui constituait une RSI n'était généralement pas donnée.

9.6.3 Effets indésirables cardiovasculaires (y compris insuffisance cardiaque)

Mis à part l'étude spécifiquement conçue pour détecter les effets cardiovasculaires du lixisénatide versus placebo, aucune des autres études ne rapportait les critères de jugements cardiovasculaires.

9.6.4 Pancréatite et cancer de la thyroïde

À cause du faible nombre de pancréatites et de cancers de la thyroïde, ces effets indésirables sont discutés dans le chapitre « effets indésirables rares »

Il est cependant utile de noter que 3 des 9 études sur le lixisénatide ont rapporté les pancréatites, mais aucune d'entre elles n'a fait une analyse statistique, et aucune étude n'a rapporté les cancers de la thyroïde.

10 Effets indésirables rares – données provenant de RCTs et d'études observationnelles

Ce chapitre se base sur des informations provenant de RCTs et d'études (en cohorte) observationnelles. Notre document source pour ces études observationnelles est le rapport AHRQ 2016 (86) 'Diabetes Medications for adults with type 2 diabetes: an update'.

Ce rapport AHRQ a recherché les RCTs et études observationnelles qui rapportaient des critères de jugement de sécurité. Dans leur rapport final ils ont inclus uniquement les études dont la qualité était jugée comme moyenne ou élevée d'après leur outil d'évaluation (Downs and Black).

10.1 Fracture osseuse

Conclusion

Sur base des données peu abondantes (une méta-analyse de RCTs (87) et une étude observationnelle (88)), les AR GLP-1 ne semblent pas avoir un impact sur le risque de fracture.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Le niveau de preuve pour ce critère de jugement est « VERY LOW », a cause de la courte durée de suivi de la plupart des études (10 RCTs ≤ 10 semaines), de l'intervalle de confiance large, du faible nombre d'événements, de l'âge relativement jeune des participants et suite au fait que différents comparateurs ont été sommés.

10.2 Cancer (tous)

Le rapport AHRQ 2016(86) mentionne que la qualité de preuve pour les critères de jugements portant sur le cancer est "LOW" à INSUFFISANT, à cause du manque d'évaluation, du manque de rapport et des taux d'abandons élevés.

10.3 Cancer colorectal

Conclusion

Il y a des preuves limitées (étude de cohorte (89)) que les AR GLP-1 ne sont pas associés à un risque plus élevé de cancer colorectal. Plus de données sont néanmoins nécessaires avant de pouvoir se prononcer de façon définitive.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Les courtes durées de suivi diminuent notre confiance dans les résultats de ces études observationnelles.

10.4 Cancer de la thyroïde

Conclusion

Il y a des preuves très limitées (RCTs et méta-analyses (86) (23) (90)) que les AR GLP-1 ne sont pas associés avec un risque plus élevé de cancer de la thyroïde. Plus de données sont néanmoins nécessaires avant de pouvoir se prononcer de façon définitive.

GRADE pour ce critère de jugement “VERY LOW”, à cause de l'imprécision, de la notification sélective, de la durée du suivi et suite au fait que différents comparateurs ont été sommés.

10.5 Cancer du pancréas

Les preuves disponibles actuellement (RCTs, méta-analyses de RCTs(86) (23), étude observationnelle (91)) ne suggèrent pas de risque plus élevé de cancer du pancréas suite à l'emploi d'AR GLP-1. Plus de données sont néanmoins nécessaires avant de pouvoir se prononcer de façon définitive.

GRADE: VERY LOW quality of evidence.

L'information provenant des RCTs a été déclassée suite à l'imprécision, la notification sélective, la durée du suivi, et le fait que différents comparateurs ont été sommés. L'information provenant des études observationnelles a également été déclassée à cause de l'imprécision.

10.6 Pancréatite

Conclusion

Les preuves disponibles actuellement (RCTs, méta-analyses de RCTs (23, 86, 92, 93)) ne suggèrent pas de risque plus élevé de pancréatite suite à l'emploi d'AR GLP-1. Plus de données sont néanmoins nécessaires avant de pouvoir se prononcer de façon définitive.

GRADE: LOW quality of evidence.

Notre confiance dans ces résultats est limitée principalement à cause de l'imprécision (un large intervalle de confiance qui n'exclut pas le point ou les dommages sont cliniquement pertinents), et l'exclusion par les RCTs des patients à risque (voir « directness » dans les cadres en anglais).

10.7 Insuffisance cardiaque

Conclusion

Les preuves disponibles actuellement (méta-analyse de RCTs et études observationnelles (94)) ne suggèrent pas de risque plus élevé **d'insuffisance cardiaque** suite à l'emploi d'AR GLP-1.

GRADE: LOW quality of evidence.

Notre confiance dans ces résultats est limitée principalement à cause de la courte durée des études, l'imprécision et le fait que plusieurs comparateurs différents étaient sommés.

Les preuves disponibles actuellement (RCTs LEADER et ELIXA) ne suggèrent pas de risque plus élevé **d'hospitalisation** pour **insuffisance cardiaque** suite à l'emploi de liraglutide ou de lixisénatide.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence

Notre confiance dans ces résultats est limitée principalement à cause de la population (sélectionnée très spécifiquement) et du fait que le groupe placebo recevait davantage et d'autres AD. Dans le cas du lixisénatide, l'imprécision de l'estimation limite également notre confiance.

10.8 Effets indésirables cardiovasculaires

De nombreuses méta-analyses sur les événements cardiovasculaires qui comparaient les AR GLP-1 à un placebo ou un autre traitement antidiabétique ont été publiées (la plus récente étant Wang 2016(95)). Toutes avaient le même problème : elles ont inclus des études qui n'étaient pas conçues pour examiner ce critère de jugement, des études de courte durée et elles ont sommés des RCTs avec différents traitements concomitants et comparateurs. Aucune de ces méta-analyses n'a pu détecter un risque cardiovasculaire plus élevé entre un AR GLP-1 et un comparateur. Nous avons décidé de ne pas rapporter ces études en détail.

Plus d'information sur les événements cardiovasculaires peut être retrouvée dans les chapitres sur chacun des GLP-1.

11 Effets indésirables des agonistes du récepteur des GLP-1

11.1 En général²

- Troubles gastro-intestinaux, surtout des nausées: fréquent.
- Hypoglycémie, surtout en association à un sulfamidé hypoglycémiant (ou à une insuline basale).
- Œdème angioneurotique, anaphylaxie: très rare.
- Réactions au site d'injection (plus fréquent avec les formes hebdomadaires).
- Un risque accru de pancréatite et de cancer du pancréas et de la thyroïde a été suggéré, mais on ne dispose actuellement pas de preuves d'un lien de causalité.
- Formation d'anticorps, avec diminution possible de l'effet hypoglycémiant et risque accru de réactions au site d'injection.
- Liraglutide: troubles thyroïdiens (tumeur, taux plasmatique en calcitonine élevé, goitre): rare.

Les fréquences observées chez les patients sont définies comme suit : très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$ et $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$; très rare : $< 1/10\ 000$ et indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

11.2 Albiglutide³

Classe de système d'organe	Fréquence		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		Pneumonie	
Métabolisme and troubles nutritionnels	Hypoglycémie (quand Eperzan® est utilisé en association avec l'insuline ou un sulfamide)	Hypoglycémie (quand Eperzan® est utilisé en monothérapie ou en association avec la metformine ou la pioglitazone)	
Affections cardiaques		Fibrillation /flutter auriculaire	
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, nausées	Vomissements, constipation, dyspepsie, reflux gastro-oesophagien	Pancréatite, obstruction intestinale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection		

Table 1 : fréquence des effets indésirables pour l'albiglutide

² Bcfi/cbip

³ Summary of Product Characteristics of Eperzan®

11.3 Dulaglutide⁴

Classe de système d'organe	Fréquence			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Métabolisme and troubles nutritionnels	Hypoglycémie* (en cas d'utilisation concomitante avec de l'insuline prandiale, de la metformine ou de la metformine plus glimépiride)	Hypoglycémie* (en monothérapie ou en association avec metformine plus pioglitazone)		
Affections gastro-intestinales	Nausée, diarrhée, vomissement †, douleur abdominale †	Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, reflux gastrooesophagie		Pancréatite aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Réactions au site d'injection	
Investigations		Tachycardie sinusale, bloc auriculoventriculaire (BAV) de 1 ^{er} degré		

Table 2 : frequency of adverse reactions of dulaglutide

* Hypoglycémie symptomatique documentée et glycémie ≤ 3,9 mmol/l

† Dose de 1,5 mg de dulaglutide uniquement. Avec le dulaglutide 0,75 mg, la fréquence des effets indésirables correspond à celle du groupe de fréquence immédiatement inférieur.

11.4 Exénatide 2x/jour⁵

Effets indésirables par système d'organe	Fréquence					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée
Affections du système immunitaire						
Réaction anaphylactique					X3	
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypoglycémie (avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant) 2	X1					
Hypoglycémie (avec un	X1					

⁴ Summary of Product Characteristics of Trulicity©

⁵ Summary of Product Characteristics of Byetta©

sulfamide hypoglycémiant)						
Diminution de l'appétit		X1				
Déshydratation, généralement associée à des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées				X3		
Affections du système nerveux						
Céphalées ²		X1				
Sensation vertigineuse		X1				
Dysgueusie			X3			
Somnolence				X3		
Affections gastro-intestinales						
Obstruction intestinale				X4		
Nausées	X1					
Vomissements	X1					
Diarrhée	X1					
Dyspepsie		X1				
Douleur abdominale		X1				
Reflux gastroœsophagien		X1				
Distension abdominale		X1				
Pancréatite aiguë				X3		
Éructation			X3			
Constipation			X3			
Flatulence			X3			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Hyperhidrose ²		X1				
Alopécie				X3		
Rash maculaire et papulaire				X3		
Prurit, et/ou urticaire				X3		
Œdème angioneurotique				X3		
Affections du rein et des voies urinaires						
Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, dysfonctionnement rénal, augmentation de la créatinine sérique				X3		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Nervosité		X1				
Asthénie ²		X1				
Réaction au site d'injection		X1,3				
Investigations						

Perte de poids		X1				
Augmentation de l'INR (international normalised ratio) lors de l'utilisation concomitante avec la warfarine, quelques cas rapportés associés à des saignements						X

Table 3 : fréquence des effets indésirables pour l'exénatide 2x/jour

X1 1 Données des études comparatives contrôlées de Phase 3 versus placebo, insuline glargine ou 30 % d'insuline aspartate soluble et 70 % de cristaux de protamine d'insuline aspartate (insuline aspartate biphasique) au cours desquelles les patients recevaient également de la metformine, une thiazolidinedione ou un sulfamide hypoglycémiant en association avec BYETTA® ou le comparateur. (N= 1 788 patients en ITT (Intention de traiter) traités par BYETTA®.). Les données issues d'une étude de 30 semaines, comparant BYETTA® à l'insuline lispro, en ajout à un traitement préexistant par insuline basale (insuline glargine) n'ont pas été incluses.

X2 Dans les études contrôlées versus insuline au cours desquelles étaient associées de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence de ces événements était similaire chez les patients traités par l'insuline et chez les patients traités par BYETTA®.

X3 Notifications spontanées.

X 4 Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYETTA®. N total = 5 227 (incluant toutes les études à long terme terminées d'efficacité et de sécurité d'emploi).

11.5 Exénatide 1x/semaine ⁶

Classe de système d'organes /Effets indésirables	Fréquence de survenue					
	Très fréquent	Fréquent	Parfois	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire						
Réaction anaphylactique						X2
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypoglycémie (avec un sulfamide hypoglycémiant)	X1,3					
Diminution de l'appétit		X1,3				
Affections du système nerveux						
Céphalées		X1,3				
Sensation vertigineuse		X1,3				
Affections gastro-intestinales						
Pancréatite aiguë						X2
Nausées	X1,3					
Vomissements	X1,3					
Diarrhée	X1,3					

⁶ Summary of Product Characteristics of Bydureon

Dyspepsie		X1,3				
Douleur abdominale		X1,3				
Reflux gastroœsophagien		X1,3				
Distension abdominale		X1				
Éructation		X1				
Constipation	X1					
Flatulence		X1,3				
Affections du rein et des voies urinaires						
Altération de la fonction rénale incluant insuffisance rénale aiguë, aggravation d'une insuffisance rénale chronique, atteinte rénale, augmentation de la créatinine sérique						X2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption maculopapulaire						X2
Prurit, et / ou urticaire			X1			
Œdème angioneurotique						X2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Prurit au site d'injection	X1					
Fatigue		X1,3				
Érythème au site d'injection		X1				
Éruption au site d'injection		X1				
Somnolence		X1				

Table 4 : frequency of adverse reactions of exenatide once weekly

X1 Fréquence basée sur les données des études cliniques pour BYDUREON®. N total = 592, (patients sous sulfamidé hypoglycémiant n = 135)

X2 Fréquence basée sur les données issues des notifications spontanées pour BYDUREON® .

X3 La fréquence des effets indésirables était la même dans le groupe de traitement exénatide deux fois par jour.

11.6 Liraglutide⁷

Classes de systèmes d'organes	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Infections et infestations		Rhinopharyngite Bronchite			
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques	
Troubles du		Hypoglycémie	Déshydratation		

⁷ Summary of Product Characteristics of Victoza

métabolisme et de la nutrition		Anorexie Diminution de l'appétit			
Affections du système nerveux		Céphalées Vertiges			
Affections cardiaques		Augmentation de la fréquence cardiaque			
Affections gastro-intestinales	Nausées Diarrhées	Vomissements Dyspepsie Douleur abdominale haute Constipation Gastrite Flatulences Distension abdominale Reflux gastroœsophagien Gêne abdominale Mal de dents		Obstruction intestinale	Pancréatite (y compris pancréatite nécrosante)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Urticaire Prurit		
Affections du rein et des voies urinaires			Insuffisance rénale Insuffisance rénale aiguë		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Réactions au site d'injection	Malaise		

Table 5 : fréquence des effets indésirables pour le liraglutide

11.7 Lixisénatide⁸

Classe de systèmes d'organes	Fréquence		
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		Grippe Infection des voies respiratoires supérieures Cystite Infection virale	

⁸ Summary of Product Characteristics of Lyxumia

Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (en association à un sulfamide hypoglycémiant et/ou une insuline basale)	Hypoglycémie (en association à la metformine seule)	
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensation vertigineuse Somnolence	
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Diarrhée	Dyspepsie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Dorsalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Prurit au site d'injection	

Table 6 : fréquence des effets indésirables pour lixisénatide

12 Références

1. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64:1283-93.
2. Chevalier P. Non-inferioriteitsstudies: het nut, de beperkingen en de valkuilen. *Minerva* 2009;8:88.
3. Schumi J, Wittes JT. Through the looking glass: understanding non-inferiority. *Trials* 2011;12:106.
4. Siddiqui O, Hung HM, O'Neill R. MMRM vs. LOCF: a comprehensive comparison based on simulation study and 25 NDA datasets. *Journal of biopharmaceutical statistics* 2009;19:227-46.
5. Lane P. Handling drop-out in longitudinal clinical trials: a comparison of the LOCF and MMRM approaches. *Pharmaceutical statistics* 2008;7:93-106.
6. Wiens BL, Rosenkranz GK. Missing Data in Noninferiority Trials. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2013;5:383-93.
7. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2015;21 Suppl 1:1-87.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 2016.
9. Committee CDACPGE. Canadian Diabetes Association clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian journal of diabetes* 2013;37:suppl. 1.
10. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K. RICHTLIJN VOOR GOEDE MEDISCHE PRAKTIJKVOERING. DIABETES MELLITUS TYPE 2. Antwerpen: Domus Medica; 2015.
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 2015;38:140-9.
12. The Task Force on diabetes p-d, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD),. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. . 2013.
13. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. Clinical guideline update (NG 28) [guideline]2015.
14. European Renal Best Practice. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015;30:ii1-ii142.
15. Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, Jones-Leone A, Yang F, Perry C, et al. Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetologia* 2016;59:266-74.
16. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes care* 2014;37:2141-8.
17. Home PD, Shamanna P, Stewart M, Yang F, Miller M, Perry C, et al. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:179-87.

18. Weissman PN, Carr MC, Ye J, Cirkel DT, Stewart M, Perry C, et al. HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia* 2014;57:2475-84.
19. Reusch J, Stewart MW, Perkins CM, Cirkel DT, Ye J, Perry CR, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014;16:1257-64.
20. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2014;2:289-97.
21. Leiter LA, Carr MC, Stewart M, Jones-Leone A, Scott R, Yang F, et al. Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: a randomized phase III study. *Diabetes care* 2014;37:2723-30.
22. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, Ratner RE, Ahren B, Chow FC, et al. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes care* 2014;37:2317-25.
23. Karagiannis T, Liakos A, Bekiari E, Athanasiadou E, Paschos P, Vasilakou D, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:1065-74.
24. Fisher M, Petrie MC, Ambery PD, Donaldson J, Ye J, McMurray JJ. Cardiovascular safety of albiglutide in the Harmony programme: a meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2015;3:697-703.
25. Umpierrez G, Tofe Povedano S, Perez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes care* 2014;37:2168-76.
26. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes care* 2014;37:2149-58.
27. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivanek Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:849-58.
28. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, Gonzalez JG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2014;384:1349-57.
29. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2). *Diabetes care* 2015;38:2241-9.
30. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, Colon G, Garcia P, Atisso C, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes care* 2014;37:2159-67.
31. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, Pintilei E, Fahrback JL, Jiang HH, et al. A 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once Weekly Dulaglutide Added on to Glimepiride in Type 2 Diabetes (AWARD-8). *Diabetes, obesity & metabolism* 2016.
32. Blonde L, Jendle J, Gross J, Woo V, Jiang H, Fahrback JL, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet (London, England)* 2015;385:2057-66.

33. Ferdinand KC, Botros FT, Atisso CM, Sager PT. Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovascular diabetology* 2016;15:38.
34. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, Macconell LA, Okerson T, Wolka AM, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical therapeutics* 2008;30:1448-60.
35. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2005;28:1092-100.
36. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, Guerci B, Simo R, Basson BR, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2012;379:2270-8.
37. Simo R, Guerci B, Schernthaner G, Gallwitz B, Rosas-Guzman J, Dotta F, et al. Long-term changes in cardiovascular risk markers during administration of exenatide twice daily or glimepiride: results from the European exenatide study. *Cardiovascular diabetology* 2015;14:116.
38. Derosa G, Putignano P, Bossi AC, Bonaventura A, Querci F, Franzetti IG, et al. Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *European journal of pharmacology* 2011;666:251-6.
39. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, Ferrari I, Ragonesi PD, Querci F, et al. Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. *Diabetes technology & therapeutics* 2010;12:233-40.
40. Rosenstock J, Raccah D, Koranyi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes care* 2013;36:2945-51.
41. Gallwitz B, Bohmer M, Segiet T, Molle A, Milek K, Becker B, et al. Exenatide twice daily versus premixed insulin aspart 70/30 in metformin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized 26-week study on glycemic control and hypoglycemia. *Diabetes care* 2011;34:604-6.
42. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2004;27:2628-35.
43. Apovian CM, Bergenstal RM, Cuddihy RM, Qu Y, Lenox S, Lewis MS, et al. Effects of exenatide combined with lifestyle modification in patients with type 2 diabetes. *The American journal of medicine* 2010;123:468 e9-17.
44. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet (London, England)* 2009;374:39-47.
45. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes care* 2005;28:1083-91.
46. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007;50:259-67.
47. Bergenstal R, Lewin A, Bailey T, Chang D, Gylvin T, Roberts V, et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 versus exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a sulfonylurea. *Current medical research and opinion* 2009;25:65-75.
48. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widell MH, Brodows RG, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2005;143:559-69.

49. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet (London, England)* 2008;372:1240-50.
50. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, et al. DURATION-5: exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96:1301-10.
51. Davies MJ, Donnelly R, Barnett AH, Jones S, Nicolay C, Kilcoyne A. Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes: results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2009;11:1153-62.
52. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 2011;154:103-12.
53. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2014;37:2763-73.
54. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, Maggs D, Adams J, Cersosimo E, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:268-75.
55. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, Kumar A, Gonzalez JG, Chan M, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes care* 2012;35:252-8.
56. Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, Malloy J, Walsh B, Yan P, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet (London, England)* 2010;376:431-9.
57. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet (London, England)* 2013;381:117-24.
58. Davies M, Heller S, Sreenan S, Sapin H, Adetunji O, Tahbaz A, et al. Once-weekly exenatide versus once- or twice-daily insulin detemir: randomized, open-label, clinical trial of efficacy and safety in patients with type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulfonylureas. *Diabetes care* 2013;36:1368-76.
59. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet (London, England)* 2010;375:2234-43.
60. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Guerci B, MacConell L, Haber H, et al. Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. *Diabetes care* 2012;35:683-9.
61. Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, Stranks S, Han J, Malloy J, et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2014;2:464-73.
62. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet (London, England)* 2009;373:473-81.
63. Garber A, Henry RR, Ratner R, Hale P, Chang CT, Bode B. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2011;13:348-56.

64. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes care* 2009;32:84-90.
65. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Thomsen AB, Daring M, Shah N, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2013;15:204-12.
66. Charbonnel B, Steinberg H, Eymard E, Xu L, Thakkar P, Prabhu V, et al. Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a randomised clinical trial. *Diabetologia* 2013;56:1503-11.
67. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet (London, England)* 2010;375:1447-56.
68. Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *International journal of clinical practice* 2011;65:397-407.
69. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-Daily Liraglutide Versus Lixisenatide as Add-on to Metformin in Type 2 Diabetes: A 26-Week Randomized Controlled Clinical Trial. *Diabetes care* 2016.
70. Marre M, Shaw J, Brandle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2009;26:268-78.
71. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2046-55.
72. D'Alessio D, Haring HU, Charbonnel B, de Pablos-Velasco P, Candelas C, Dain MP, et al. Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:170-8.
73. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015;314:687-99.
74. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, Rossing P, Scott D, Shamkhalova MS, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes care* 2016;39:222-30.
75. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, Lahtela JT, de Loreda L, Tornøe K, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015;17:1056-64.
76. Lind M, Hirsch IB, Tuomilehto J, Dahlqvist S, Ahren B, Torffvit O, et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *BMJ (Clinical research ed)* 2015;351:h5364.
77. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016.
78. Bolli GB, Munteanu M, Dotsenko S, Niemoeller E, Boka G, Wu Y, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2014;31:176-84.

79. Ahren B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, Saubadu S, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M). *Diabetes care* 2013;36:2543-50.
80. Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, Muehlen-Bartmer I, Guo H, Aronson R. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes, obesity & metabolism* 2013;15:1000-7.
81. Rosenstock J, Hanefeld M, Shamanna P, Min KW, Boka G, Miossec P, et al. Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S). *Journal of diabetes and its complications* 2014;28:386-92.
82. Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes care* 2013;36:2489-96.
83. Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes care* 2013;36:2497-503.
84. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, et al. Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatide Plus Basal Insulin Versus Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes care* 2016.
85. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *The New England journal of medicine* 2015;373:2247-57.
86. Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal JB, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. *Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update 2016*.
87. Su B, Sheng H, Zhang M, Bu L, Yang P, Li L, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2015;48:107-15.
88. Driessen JH, Henry RM, van Onzenoort HA, Lalmohamed A, Burden AM, Prieto-Alhambra D, et al. Bone fracture risk is not associated with the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a population-based cohort analysis. *Calcified tissue international* 2015;97:104-12.
89. Htoo PT, Buse JB, Gokhale M, Marquis MA, Pate V, Sturmer T. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on colorectal cancer incidence and its precursors. *European journal of clinical pharmacology* 2016.
90. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. *Diabetes research and clinical practice* 2012;98:271-84.
91. Knapen LM, van Dalem J, Keulemans YC, van Erp NP, Bazelier MT, De Bruin ML, et al. Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016;18:258-65.
92. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ (Clinical research ed)* 2014;348:g2366.
93. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes research and clinical practice* 2014;103:269-75.
94. Li L, Li S, Liu J, Deng K, Busse JW, Vandvik PO, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMC cardiovascular disorders* 2016;16:91.

95. Wang T, Wang F, Zhou J, Tang H, Giovenale S. Adverse Effects of Incretin-based Therapies on Major Cardiovascular and Arrhythmia Events: Meta-analysis of Randomized Trials. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2016.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI